Základy lékařské genetiky

MUDr. Antonín Šípek, CSc.
Oddělení lékařské genetiky
Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou
Vídeňská 800
140 59, Praha 4
Mail: registrvvv@vrozene-vady.cz
http://www.vrozene-vady.cz

Vrozené vady

Úloha genetiky v medicíně:

Genetika jako specializovaný obor:

Klinická genetika dosáhla postavení jako medicínská specializace zabývající se diagnostikou, léčením a komplexní péčí o pacienty s dědičnými chorobami.

Mezinárodní úsilí směřující k poznání lidského genomu (Projekt lidského genomu) v současné době významně zasahuje do celé oblasti lidské a klinické genetiky.

Umožňuje základní pohled na mnohá onemocnění, stimuluje vývoj nových diagnostických možností, preventivních opatření a terapeutických metod.

Úloha genetiky v medicíně:

Význam genetiky pro praxi všech lékařských oborů:

Aby však byl rozrůstající se pokrok genetických vědomostí prospěšný pro pacienty a jejich rodiny, je zapotřebí aby všichni lékaři rozuměli principům lékařské genetiky.

Hlavním aspektem klinické genetiky je zaměření nejen na individuálního pacienta, ale na celou jeho rodinu.

Zevrubná rodinná anamnéza je první důležitý krok při analýze jakéhokoliv onemocnění, nezávisle na tom, zda-li se jedná o geneticky podmíněné onemocnění, či nikoliv.

Úloha genetiky v medicíně:

Disciplíny genetiky:

Lidská genetika se zabývá variabilitou a dědičností u lidí.

Klinická genetika je soustředěna na variabilitu a dědičnost afekcí významných pro praktickou medicínu a výzkum.

Hlavní specializační oblasti lidské genetiky:

Cytogenetika,

molekulární genetika,

genomika,

populační genetika,

vývojová genetika a

klinická genetika.

Úloha genetiky v medicíně:

Hlavní specializační oblasti lidské genetiky:

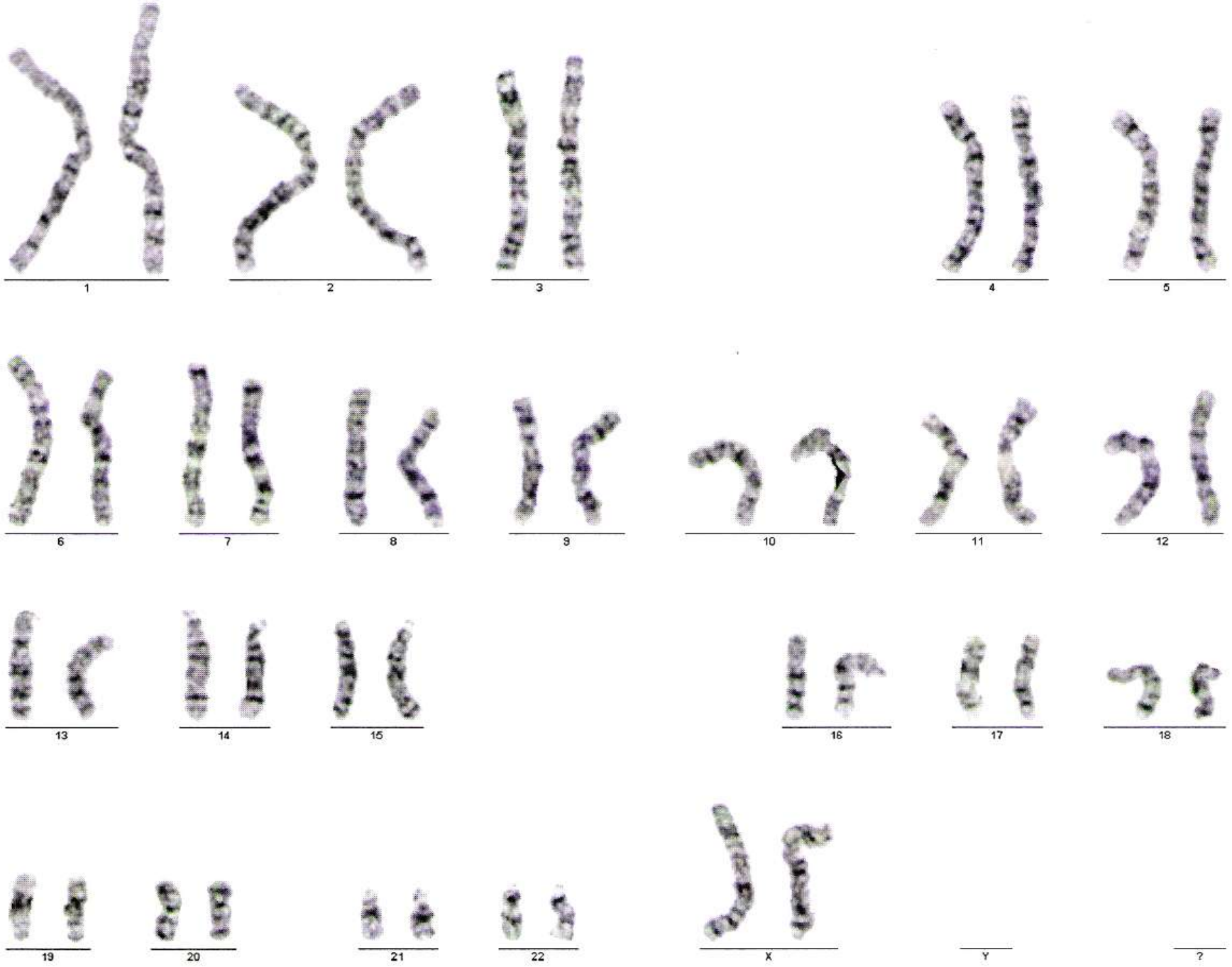
- **Cytogenetika – studium chromozomů,**
- **Molekulární genetika – studium funkce a struktury jednotlivých chromozomů**
- **Genomika – studium genomu, jeho organizace a funkce**
- **Populační genetika – studium proměnlivosti lidských populací a faktorů ovlivňujících frekvenci alel**
- **Vývojová genetika – studium genetického řízení vývoje**
- **Klinická genetika – aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči**

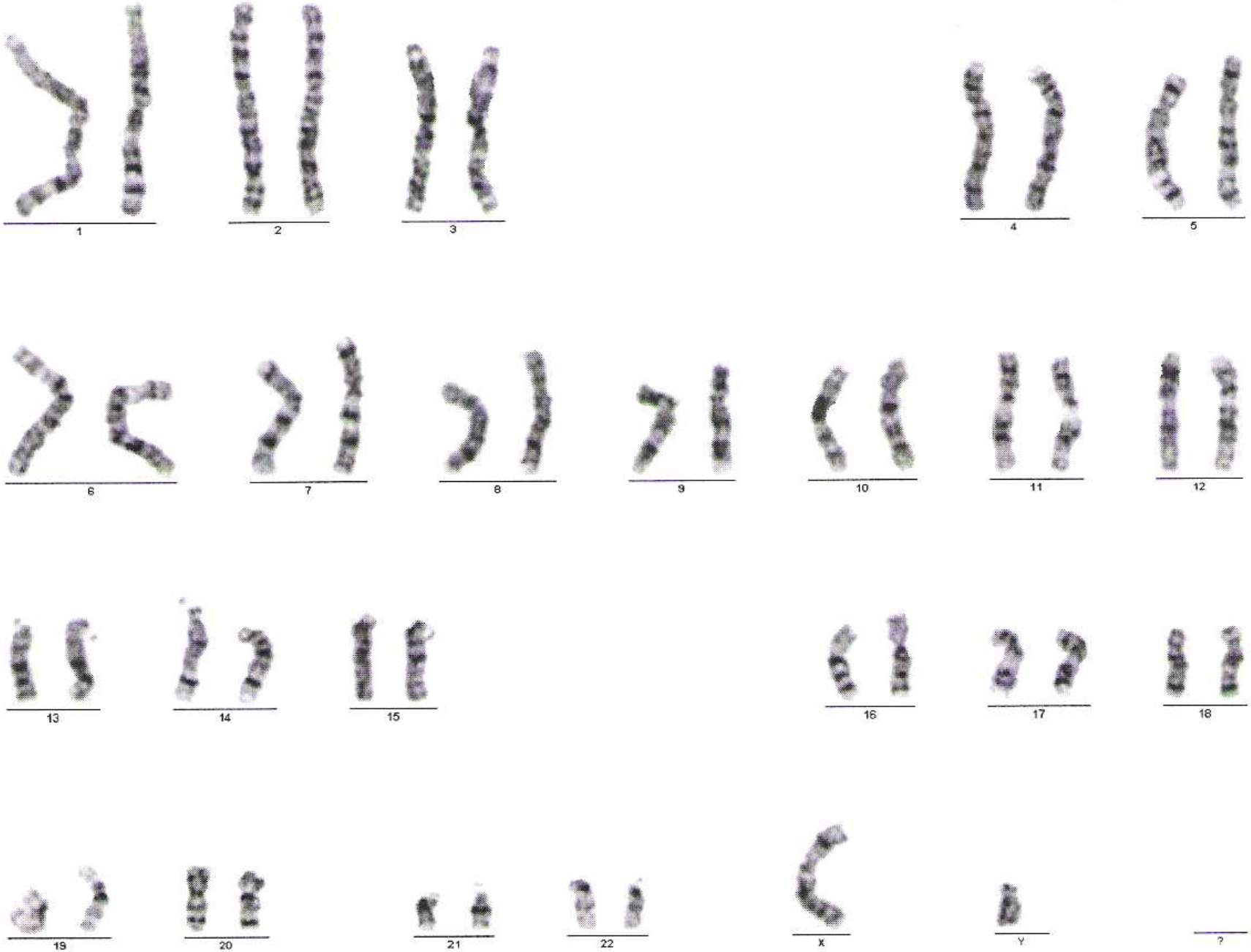
Klasifikace geneticky podmíněných chorob

Prakticky každé onemocnění je výsledkem kombinovaného působení genů a prostředí, význam genetické komponenty může být větší či menší.

Rozlišujeme tři hlavní typy onemocnění, která jsou zcela nebo částečně podmíněna genetickými faktory:

1. Monogenní onemocnění
2. Chromozomální poruchy
3. Multifaktoriální onemocnění


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
?


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
?

Typy monogenní dědičnosti

- Genetické choroby s klasickou mendelovskou dědičností
- Podoba rodokmenů s monogenními chorobami je určena zejména dvěma faktory:
- 1. Chromozomální polohou genového lokusu, která může být autozomální (=ležící na některém z autozomů) nebo X-vázaná (ležící na chromozomu X)
- 2. Skutečností, zda-li je fenotyp dominantní (projeví se tehdy, pokud jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu, ačkoliv na druhém chromozomu je alela normální); nebo recesivní (projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu).

Jsou tedy 4 základní typy dědičnosti:

- ✓ Autozomálně dominantní
- ✓ Autozomálně recesivní
- ✓ X dominantní
- ✓ X recesivní

Chromozomální aberace

- Chromozomovou sadu, která obsahuje jiný počet chromozomů než 46, označujeme heteroploidní.
- Přesný násobek haploidního počtu (n) chromozomů nazýváme euploidní, odchylný počet chromozomů je aneuploidní (např. 47,XX+21 nebp 47,XY+21)
- Diploidní počet (2n) – normální nález pro normální somatické buňky
- Jiné (násobky)– triploidie, tetraploidie (např 92,XXXX nebo 92,XXYY)

Chromozomální aberace

- Abnormality chromozomů mohou být buď numerické nebo strukturální a mohou zasahovat jeden nebo více autozomů, popřípadě gonozomů, nebo autozomy i gonozomy současně.

- Nejčastějším klinicky významným typem chromozomální abnormality je aneuploidie, kdy je abnormální počet chromozomů způsoben absencí chromozomu nebo přítomností nadbytečného chromozomu. Tento stav je téměř vždy spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje.

- Reciproké translokace (=výměna segmentů mezi homologickými chromozomy) jsou také poměrně časté, ale většinou nemají fenotypové postižení.

I. Genetické poradenství

- **Pochopení normálních vývojových mechanizmů a jejich genetické kontroly je nezbytné pro porozumění vzniku vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných onemocnění.**

- **Pro úspěšné zavedení preventivních a terapeutických postupů je potom nezbytné co nejlepší porozumění patogenezi onemocnění na molekulárně-genetické úrovni.**

- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny, i v genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout tu nejvhodnější péči, která musí zahrnovat informování postiženého jedince a ostatních členů rodiny takovým způsobem, aby co možná nejlépe porozuměli povaze a důsledkům onemocnění.
- Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr – potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejím riziku a o možnostech, jak toto riziko mohou modifikovat.

1) Časté indikace ke genetické konzultaci:

- Genetickou konzultaci nejčastěji vyhledávají rodiče dítěte s potencionálním nebo se známým genetickým postižením, ale konzultujícím může být i dospělý s určitou abnormalitou nebo s abnormalitou v rodinné anamnéze.

- Genetické poradenství je však také nedílnou součástí celospolečenských screeningových programů, prenatálních vyšetření a diagnostických genetických vyšetření.

1) Časté indikace ke genetické konzultaci:

Indikacemi pro doporučení ke genetické konzultaci mohou tedy být:

- **předchozí dítě s vrozenou vadou, s mentální retardací nebo s jiným typem dědičného onemocnění;**
- **pacient se zvýšenou zátěží dědičného onemocnění v rodinné anamnéze;**
- **prenatální diagnostika u těhotné ženy z různých indikací;**
- **opakované potrácení,**
- **infertilita či sterilita;**
- **chronické onemocnění ženy plánující graviditu.**

2) Průběh genetické konzultace:

Zavedené standardní metody lékařské péče vyžadují, aby ti, kdo poskytují genetickou konzultaci:

- **znali anamnézu, která zahrnuje rodinné a klinické informace,**
- **poradili pacientům, jaké je jejich genetické riziko a riziko ostatních členů rodiny,**
- **nabídli genetické diagnostické vyšetření nebo prenatální diagnostiku v případě, že je indikována.**

2) Průběh genetické konzultace:

- Obecně vzato, lékaři pacientům nedoporučují jak se mají rozhodnout s ohledem na různá vyšetření a možnosti péče, ale místo toho jim poskytují dostatek informací k jejich vlastnímu rozhodnutí.

- Tento přístup ke genetickému poradenství, který se nazývá nedirektivní genetické poradenství, je v tomto oboru široce přijat jako standardní praxe.

3) Prevence opakovaného výskytu choroby v rodinách:

- **Mnoho rodin vyhledává genetickou poradnu především proto, aby zjistili, jaké je riziko dědičné choroby nebo vrozené vady pro jejich děti a jaké jsou možnosti opakovanému výskytu konkrétní choroby či vady zabránit.**

- **Prenatální diagnostika je jednou z možností, kterou můžeme těmto rodinám nabídnout, rozhodně to však není možnost jediná.**

3) Prevence opakovaného výskytu choroby v rodinách:

- **Mezi další možnosti, které genetické poradenství v prevenci výskytu dědičného onemocnění nebo vrozené vady patří různá genetická laboratorní vyšetření:**

- ✓ **vyšetření karyotypu,**
- ✓ **biochemická analýza**
- ✓ **molekulárně genetické vyšetření DNA.**

- **Tato vyšetření jsou například indikována v těch případech, kdy je konzultován pár s rodinnou anamnézou výskytu genetického onemocnění.**

4) Vedení jednotlivých případů v genetickém poradenství

- V genetickém poradenství musí být každý případ veden přísně individuálně podle potřeb konkrétního pacienta a situace, genetický postup je možné však shrnout do několika zásadních bodů:

a) Shromáždění informací – osobní anamnéza, rodinná anamnéza, anamnéza partnera, klinické vyšetření, případně další hodnocení;

4) Vedení jednotlivých případů v genetickém poradenství

b) Hodnocení – fyzické a klinické vyšetření, popřípadě hodnocení dalších speciálních vyšetření, potvrzení nebo stanovení diagnózy, je-li to možné;

c) Poradenství – rozvaha o povaze důsledcích onemocnění, riziko rekurence;

d) Rozhodování o další postupu a doporučení k dalším specializovaným vyšetřením nutným k naplnění diagnózy;

5) Stanovení rizika rekurence

- Odhad rizika rekurence (= opakování; opakovaného výskytu) je jedním ze základních bodů genetického poradenství. V ideálním případě se opírá o znalost genetické povahy daného onemocnění nebo vrozené vady a o rodokmen konkrétní rodiny, které se provádí genetické poradenství.

- Člen rodiny, jehož riziko genetického postižení se má stanovit může být například sourozenec postiženého dítěte nebo žijící či budoucí dítě postiženého dospělého.

5) Stanovení rizika rekurence

- **Stanovení rizika při známých genotypech bývá nejjednodušší. Znamená určení rizika u rodin, kdy nálezy všech členů rodiny jsou známé nebo mohou být zjištěny.**

- **Například pokud o obou členech páru víme, že jsou heterozygotní přenašeči autozomálně recesivního onemocnění, a zajímáme se o pravděpodobnost, že budou mít postižené dítě potom riziko (pravděpodobnost), že dítě nemoc zdědí, je 1 ze 4 (1/4 – či 25%) pro každé další těhotenství.**

6) Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

- Rodičovský pár zvažující možnost prenatální diagnostiky potřebuje informace, které mu umožní porozumět jeho situaci a dát nebo odepřít souhlas s provedením prenatální diagnostiky.

- Lékař genetické poradny navíc musí zhodnotit celkovou situaci a odhadnout genetické riziko.

- Úvodní genetická konzultace před zvažovaným prenatálním vyšetřením se obvykle zabývá:

6) Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

a) Rizikem, že plod bude onemocněním nebo vrozenou vadou postižen;

b) Podstatou a pravděpodobnými následky daného postižení;

c) Riziky a omezeními případných dalších postupů a vyšetření;

d) Potřebným časem, než může být výsledek vyšetření k dispozici;

e) Možností výkon zopakovat, dojde-li k selhání nebo s tím, že mohou být někdy nutná další následná vyšetření a konzultace a že ani tehdy nemusí být výsledek definitivní.

7) Genetické poradenství v prenatální diagnostice

- Přestože naprostá většina prenatálních vyšetření končí ujištěním, že jejich potomkovi dané postižení nebo vrozená vada nehrozí, je nutné s rodiči probrat všechny dostupné možnosti výběru dalšího postupu v případě nalezení vrozené vady nebo dědičného onemocnění.

- Předčasné ukončení těhotenství je pouze jednou z těchto možností. Rodiče však musí být srozuměni s tím, že podstoupení prenatální diagnostiky v žádném případě neznamená závazek ukončit těhotenství, bude-li nalezena vrozená vada.

7) Genetické poradenství v prenatální diagnostice

- Smyslem prenatální diagnostiky je zjistit, zda-li je plod postižen daným onemocněním. U vrozených vad operabilních je úkolem prenatální diagnostiky vyloučit možné sdružení s jinými vrozenými vadami, chromozomálními aberacemi nebo dědičnými onemocněními. V těchto případech není nález takovéto vrozené vady jednoznačnou indikací k předčasnému ukončení těhotenství.

II. Účel prenatální diagnostiky

- Prenatální diagnostika zahrnuje nezbytnou mezioborovou spolupráci více lékařských oborů – lékařské genetiky, porodnictví a ultrazvukové diagnostiky.
- Z důvodu náročnosti integrace těchto oborů je prenatální diagnostika obvykle prováděná v multidisciplinárních centrech, v nichž lékařská genetika hraje vůdčí roli.
- Účelem prenatální diagnostiky není pouze objevit odchylky ve vývoji plodu a umožnit předčasné ukončení postiženého těhotenství v případě, že je u plodu objevena vrozená vada nebo dědičné onemocnění.

Cílů prenatální diagnostiky je více:

a) Poskytnout párům s rizikem narození dítěte s vadou možnost informovaného výběru dalšího postupu;

b) Poskytnout uklidnění rodičů, zvláště ve skupinách s vysokým rizikem;

c) Umožnit párům s rizikem narození dítěte s konkrétním postižením, které by se jinak mohly vzdát snahy o vlastní děti, možnost započít těhotenství s vědomím, že to, zda plod je či není postižen, lze ověřit již před narozením.

Cílů prenatální diagnostiky je více:

c) Párům v situaci před narozením postiženého dítěte poskytnutí optimálního postupu z hlediska péče o těhotenství, vedení porodu a postnatální péče;

d) Umožnit případnou prenatální léčbu postiženého plodu. Ta je zatím k dispozici pouze pro velice malý počet vrozených vad a onemocnění.

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

- Základním všeobecně přijímaným pravidlem je, že riziko postižení plodu by mělo být přinejmenším rovné nebo vyšší, než je riziko možnosti spontánního potratu v souvislosti s provedeným výkonem.

- Hlavní indikace k provedení jsou:

a) pozitivní biochemický screening – je doporučeno vyšetření genetikem a případně provedení dalších vyšetření – invazivní prenatální diagnostika;

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

b) pozitivní ultrazvukový screening - jsou-li rutinním ultrazvukovým screeningem u těhotenství s nízkým rizikem zjištěny odchylky, je doporučeno vyšetření genetikem a případně provedení dalších vyšetření – invazivní prenatální diagnostika;

c) vysoký věk matky – definice vyššího věku matky se mezi různými státy liší, ale obvykle je za tuto věkovou hranici považován věk 35 let v době porodu.

- **Tento věk byl vybrán proto, že riziko postižení plodu chromozomální odchylkou je přibližně rovné riziku spontánního potratu v souvislosti s provedenou invazivní prenatální diagnostikou.**

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

d) předchozí těhotenství s plodem či dítětem s chromozomální odchylkou vzniklou de novo (nově vzniklá odchylka bez dědičné predispozice). Ačkoliv rodiče dítěte s vrozenou chromozomální odchylkou mohou mít sami normální karyotyp (počet a základní strukturu chromozomů) v normě, v některých případech může být riziko zvýšené i v dalším těhotenství. Příčina tohoto zvýšení nebyla jednoznačně určena;

e) přítomnost strukturální chromozomální vady u jednoho z rodičů.

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

f) rodinná anamnéza dědičného onemocnění, které lze diagnostikovat prenatálně, vyloučit či potvrdit biochemickým nebo molekulárně genetickým vyšetřením. Většina těchto chorob v této skupině je podmíněna monogenními defekty (postižením jednotlivého genu), a tedy mají riziko rekurence (opětovného výskytu) 25 nebo 50 %. Do této kategorie spadají tedy i ty případy, kde je jeden z rodičů odhalen jako nosič případného onemocnění při populačním screeningu. Molekulárně genetické vyšetření a analýza DNA značně zvýšila počet takto diagnostikovatelných odchylek;

1) Indikace pro prenatální diagnostiku

g) rodinná anamnéza X vázaného onemocnění (onemocnění vázaného na pohlaví, onemocnění vázané na X chromozom). Riziko rekurence (opakovaného výskytu) může být až 25%. U řady takovýchto onemocnění je prenatální diagnostika již možná. Protože tato onemocnění postihují většinou chlapce, provádí se nejprve vyšetření pohlaví a molekulárně genetické vyšetření DNA se provádí pouze tehdy, je-li plod mužského pohlaví.

2) Screeningové testy

- Cílem primárního screeningu je identifikace těhotenství s vyšším rizikem vrozené vady a poskytnutí cílené prenatální diagnostiky. Screeningová vyšetření sice nedokáží určit, zdali je plod skutečně postižen, ale pomohou zúžit okruh těhotných se zvýšeným rizikem. Primární screening by měl splňovat určitá kritéria:

a) Vyhledávací test musí být jednoduchý, nenáročný a snadno proveditelný;

b) test musí mít vysokou senzitivitu a specificitu.

- Ideální screeningový test by identifikoval 100% vrozených vad (=100% senzitivita)
- a byl by zároveň negativní u všech nepostižených těhotenství (=100% specificita).
- Ve vztahu ke každé jednotlivé pacientce by měl mít lékař jistotu, že při pozitivním nálezu je plod skutečně postižen (100% pozitivní prediktivní hodnota) a že při negativním nálezu postižen není (100% negativní prediktivní hodnota).
- Doposud však žádný takovýto screeningový test neexistuje a současné screeningové metody se tomuto optimu jen více či méně přibližují;

2) Screeningové testy

c) screeningový test musí být ekonomicky únosný pro veřejný zdravotnický systém, má-li být dostupný všem pacientkám;

d) screeningový test musí být nezatěžující pro matku a plod.

- **Výsledky screeningů v prenatální diagnostice nás informují, zda-li je či není u těhotné zvýšené riziko vrozené vady.**

3) Screeningové programy

- V současné době neexistuje žádný univerzální screeningový test, který by byl schopen odhalit všechny druhy možného postižení plodu. Z tohoto důvodu v praxi využíváme řady různých screeningů, které se navzájem doplňují. Mezi tyto screeningy v současné době patří:

a) screening chromozomálních aberací z různých důvodů - například věk matky, anamnestické údaje z rodinné anamnézy;

b) kombinovaný screening I.trimestru (biochemické markery volná β podjednotka hCG a PAPP-A + ultrazvukové markery – NT /nuchální translucence, nuchální projasnění/) - výběr těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomálních odchylek;

3) Screeningové programy

c) biochemický screening II.trimestru (alfafetoprotein, choriový gonadotropin, estriol, SP1 protein) – výběr těhotných s vyšším rizikem vrozených chromozomálních aberací, otevřených defektů neurální trubice (např. rozštěp páteře) a rozštěpů stěny břišní (např. omfalokéla a gastroschíza);

d) ultrazvukový screening II.trimestru – k diagnostice různých tvarových a strukturálních vrozených vad, jakož i ke stanovení ultrazvukových markerů chromozomálních aberací;

a) Screening chromozomálních aberací

- Nejčastější a zároveň nejznámější je Downův syndrom. Výskyt cca 1 na 800 – 1 000 narozených. Je to nejčastější příčina vrozené mentální retardace. Onemocnění je často spojeno s malformacemi srdce, trávicího ústrojí, močové traktu, obličeje a u většiny přežívajících se vyvinou v průběhu dalšího života patologické změny na mozku obdobné jako v případě Alzheimerově nemoci.

- Dalšími klinicky závažnými chromozomálními aberacemi jsou trizomie 18.chromozomu (Edwardsův syndrom, výskyt cca.1 na 5 000 narozených) a trizomie 13.chromozomu (Patauův syndrom, výskyt cca 1 na 10 000 narozených).

a) Screening chromozomálních aberací

- První metoda screeningu DS na začátku 70.let 20.století vycházela ze spojitosti výskytu DS s vyšším věkem matky.
- Již tehdy bylo zřejmé, že amniocentéza (AMC) představuje riziko spontánního potratu a společně s finanční náročností tohoto výkonu nemohla a nebyla prováděna všem ženám. Nejprve byla hranice od kdy byla AMC nabízena stanovena na 40 let, teprve později byla tato hranice posunuta na 35 let věku v době porodu.
- Tato riziková skupina žen představovala v devadesátých letech minulého století zhruba 5 % populace těhotných žena. Takto využívaná metoda screeningu Downova syndromu měla procento záchytu (=DR – detection rate) zhruba 30 %.

- Asi 70% DS se ale rodí ženám s nízkým individuálním rizikem, mladším 35 let.
- Existuje několik screeningových možností, ale jen jediná spolehlivá metoda prenatální diagnostiky – cytogenetické vyšetření karyotypu ze vzorku fetální tkáně získané při invazivní prenatální diagnostice.
- Obecně lze provádět jakékoliv invazivní vyšetření tehdy, jestliže riziko výkonu není vyšší než riziko vlastního onemocnění. Uvažujeme-li riziko možných komplikací u amniocentézy 0,5 – 1,0 %, měli bychom amniocentézu provádět pouze u těch těhotných, kdy je riziko narození dítěte s vrozenou chromozomální aberací vyšší než 1 : 200 (=0,5 %). Většinou se za hranici pozitivity tohoto screeningu bere hodnota rizika 1:250 až 1:300.

- Z druhé strany však invazivní výkon nemůžeme provádět automaticky u všech těhotných žen z toho důvodu, že při riziku komplikací (spontánního potratu) 0,5 – 1,0 % by došlo v České republice ročně ke spontánnímu potratu cca 500 – 1 000 zdravých plodů.
- Ženy, které mají naopak výsledek screeningového testu negativní, musí být informovány, že jejich riziko mít dítě například s Downovým syndromem je sice díky negativnímu výsledku screeningu výrazně sníženo, ale není nulové (falešná negativita screeningu).

b) Kombinovaný screening I.trimestru

- V devadesátých letech byl zaveden screening kombinující hledisko věku matky a tloušťky prosáknutí záhlaví (= NT – nuchal translucence) plodu v 11.–13+6. týdnu těhotenství na UZ.
- Zjistilo se, že s využitím této metody lze identifikovat zhruba 75% postižených plodů při podílu sonograficky pozitivních nálezů kolem 5%.

b) Kombinovaný screening I.trimestru

- V dalších letech se kombinací věku matky, UZ stanovení NT plodu a biochemických hodnot v séru matky (volná β-podjednotka hCG (lidského choriogonadotropinu)) a těhotenského plazmatického proteinu (PAPP-A) v prvním trimestru podařilo zvýšit původní záchyt ze 75 % až na 85 – 90 %.
- V roce 2001 bylo dále zjištěno, že u 60 – 70 % plodů s DS není při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13+6 viditelná nosní kost (=NB – nasal bone). Přiřazení tohoto markeru může zvýšit záchyt plodů postižených případně chromozomální odchylkou při UZ vyšetřeních a sérových testech prvního trimestru na více než 95 %.
- Hranice pozitivity tohoto screeningu byla stanovena na 1:100.

- Další vývoj vyšetřovacích metod při stanovení biochemických analytů s výsledky známými do 30 minut od odebrání vzorku krve umožnil zavedení metody OSKAR na některá pracoviště (=One-Stop Clinic for Assessment of Risk).
- Další ultrazvukové markery používané v prvotrimestrálním screeningu jsou kromě přítomnosti/nepřítomnosti nosní kůstky (NB) také omfalokéla, megavesika nebo abnormality v měření průtoku v ductus venosus.
- Hodnota NT plodu se normálně zvětšuje s délkou těhotenství, kterou určujeme podle hodnoty CRL (vzdálenost od temene ke kostrči plodu).

- Čím vyšší je hodnota NT, tím je i vyšší pravděpodobnost rizika.
- Hladina volné β-podjednotky hCG v krvi matky se běžně s délkou gestace snižuje, ale u těhotenství s trizomií 21.chromozomu jsou hladiny volné β-podjednotky hCG zvýšené.
- PAPP-A v krvi matky se v průběhu gestace zvyšuje a u těhotenství s trizomií 21.chromozomu je tato hladina snížená.

- Čím je hladina β hCG vyšší a čím je hladina PAPP-A nižší, tím je vyšší riziko výskytu trizomie 21.chromozomu.

c) Biochemický screening II.trimestru

- V polovině 80.let minulého století byla nalezena souvislost mezi výskytem trizomie 21.chromozomu a nízkými hladinami mateřského sérového alfafetoproteinu (MS – AFP; α fetoproteinu), zvýšenými hladinami lidského choriového gonadotropinu (hCG) a nízkými hladinami sérového nekonjugovaného estriolu (uE3).
- Následně bylo spočítáno, že s navrženým postupem kombinujícím věk s biochemickými hodnotami MS-AFP, hCG a uE3 se podaří místo 30 % (= detection rate věkového screeningu) zachytit až 66 % všech plodů s DS. Při tomto postupu je 5 – 7 % vyšetřených žen screening pozitivních (riziko vyšší než 1 z 250- 300) a je jim doporučena invazivní prenatální diagnostika – v tomto případě nejčastěji amniocentéza.

c) Biochemický screening II.trimestru

- Aplikací tohoto kombinovaného biochemického screeningu se podařilo zvýšit procento detekovaných chromozomálních aberací ve všech věkových kategoriích. Vedle možnosti prenatální detekce Downova (trizomie 21.chromozomu) a Edwardsova syndromu (trizomie 18.chromozomu) umožňuje rutinní používání biochemického vyšetření mateřského séra ve II.trimestru antenatální detekci otevřených defektů neurální trubice (anencefalie, rozštěp páteře) a defektů stěny břišní (omfalokéla a gastroschíza).

- Mateřský sérový screening mezi 16. až 18.týdnem gravidity může ve vztahu k otevřeným defektům neurální trubice a břišní stěny dosáhnout senzitivity 83 % a specificity až 98 %.
- Ani dnes, i při kvalitě a dostupnosti UZ vyšetření, je screening AFP není zbytečný. V současnosti nejsou všude dostupné dostatečně kvalitní UZ přístroje a certifikovaní ultrasonografisté, a tak se pozitivita AFP markeru stává užitečným nástrojem k odeslání těhotné ženy do příslušného specializovaného centra.
- Tomu odpovídá v České republice v současné době průměrný týden při diagnostice těchto výše uvedených vrozených vad, který je za posledních deset let zhruba 17.-18.týden těhotenství.

d) Ultrazvukový screening II.trimestru

- Ultrazvuková diagnostika (UZ) se již od samého počátku používání ultrazvukových přístrojů v gynekologii a porodnictví koncem šedesátých let, stala nedílnou součástí prenatálního vyšetřování a její význam neustále narůstá.
- V sedmdesátých letech se objevila metoda odstupňování šedi (grey scale), která umožnila získat další podrobnější údaje o vyvíjejícím se plodu.
- Dalším významným úspěchem bylo praktické zavedení přístrojů se zobrazením ve skutečném čase (real time) a následně i přístroje, které umožňují tak zvaná doplerovská měření (=měření průtoku a hodnocení cirkulace v jednotlivých tkáních a orgánech).

d) Ultrazvukový screening II.trimestru

- **Ultrazvukový screening v 18. až 22.týdnu těhotenství se zaměřuje především na** zjištění počtu plodů, vitalitu, biometrie plodu, stanovení délky těhotenství, určení proporcionality plodu, hodnocení nepřímých známek vrozené vady plodu (retardace růstu plodu, dysproporcionalita růstu plodu, přítomnost různých ultrazvukových markerů chromozomálních aberací, dále změněné množství plodové vody /anhydramnion, oligohydramnion, polyhydramnion/, změněná pohybová aktivita plodu) a samozřejmě i přímý průkaz vrozených vad plodu.

- **Obecně se dá říct, že** většina anomálií, které diagnostikujeme ultrazvukem, **mohou být více či méně** součástí různých chromozomálně podmíněných syndromů **(souborů vrozených vad podmíněných odchylným počtem nebo strukturou chromozomů).**
- **V současné době prováděné ultrazvukové vyšetření** 3D (=trojrozměrné, prostorové zobrazení) a 4D (trojrozměrné zobrazení v reálném čase) **není standardní, rutinní vyšetření. Provádí se jako** cílené vyšetření v rámci screeningu (vyhledávání) některých vrozených vývojových vad (obličejové rozštěpy, defekty páteře apod.), při nejasných ultrazvukových nálezech ve dvojrozměrném obraze (=2D obraze). **Na závěr nutno zmínit, že ultrazvukové zobrazení má nezastupitelné místo v realizaci dalších, invazivních prenatálně diagnostických vyšetření.**

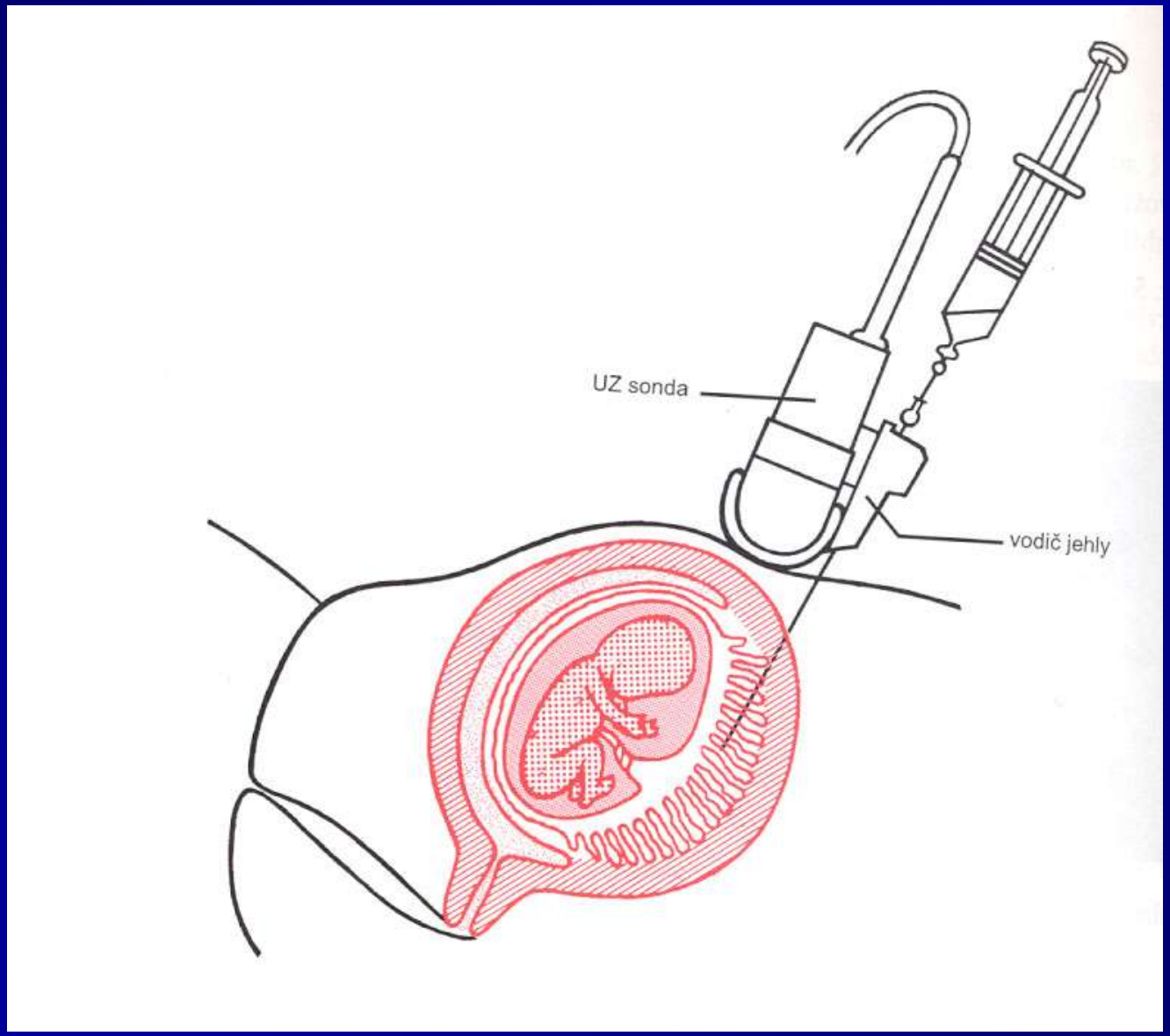
III. Invazivní prenatální diagnostika

- **Metody invazivní prenatální diagnostiky slouží k získání vzorku fetální tkáně (buněk) pro provedení určitých vyšetření.**
- **Hlavním vyšetřením je takzvané stanovení karyotypu plodu (=počet a základní struktura chromozomů; genetická výbava plodu).**
- **Invazivní prenatální diagnostika využívá různých typů vyšetření, které se od sebe liší jednak způsobem provedení a typem získané fetální tkáně, jednak časovým zařazením provedení odběru v průběhu gravidity.**

- **1) Odběr choriových klků**
- **Odběr choriových klků (=CVS, chorion villus sampling) je časnou metodou invazivní prenatální diagnostiky. CVS zahrnuje bipsii (=odběr) vilózní tkáně choria (plodových obalů).**
- **Obvykle je toto vyšetření prováděno mezi 10. až 12.týdnem těhotenství.**
- **Získaný vzorek tkáně se využívá ke stanovení karyotypu plodu – k vyloučení vrozených chromozomálních aberací.**

- 1) Odběr choriových klků
- Riziko SA je stejné jako u amniocentézy (AMC a je přibližně o 0,5 až 1,0 % zvýšeno nad základní úroveň tohoto rizika, které v době od 7. do 12.týdne těhotenství činí zhruba 2 – 5 %.
- Úspěšnost chromozomálního vyšetření je stejná jako při amniocentéze (to jest >99 %).
- Nutno však uvést, že zhruba 2% vyšetřených vzorků ze CVS přinášejí ne zcela jednoznačné výsledky, které pak následně vyžadují potvrzení nebo vyvrácení případné chromozomální abnormality vyšetřením materiálu získaného z odběru plodové vody (AMC; amniocentéza).

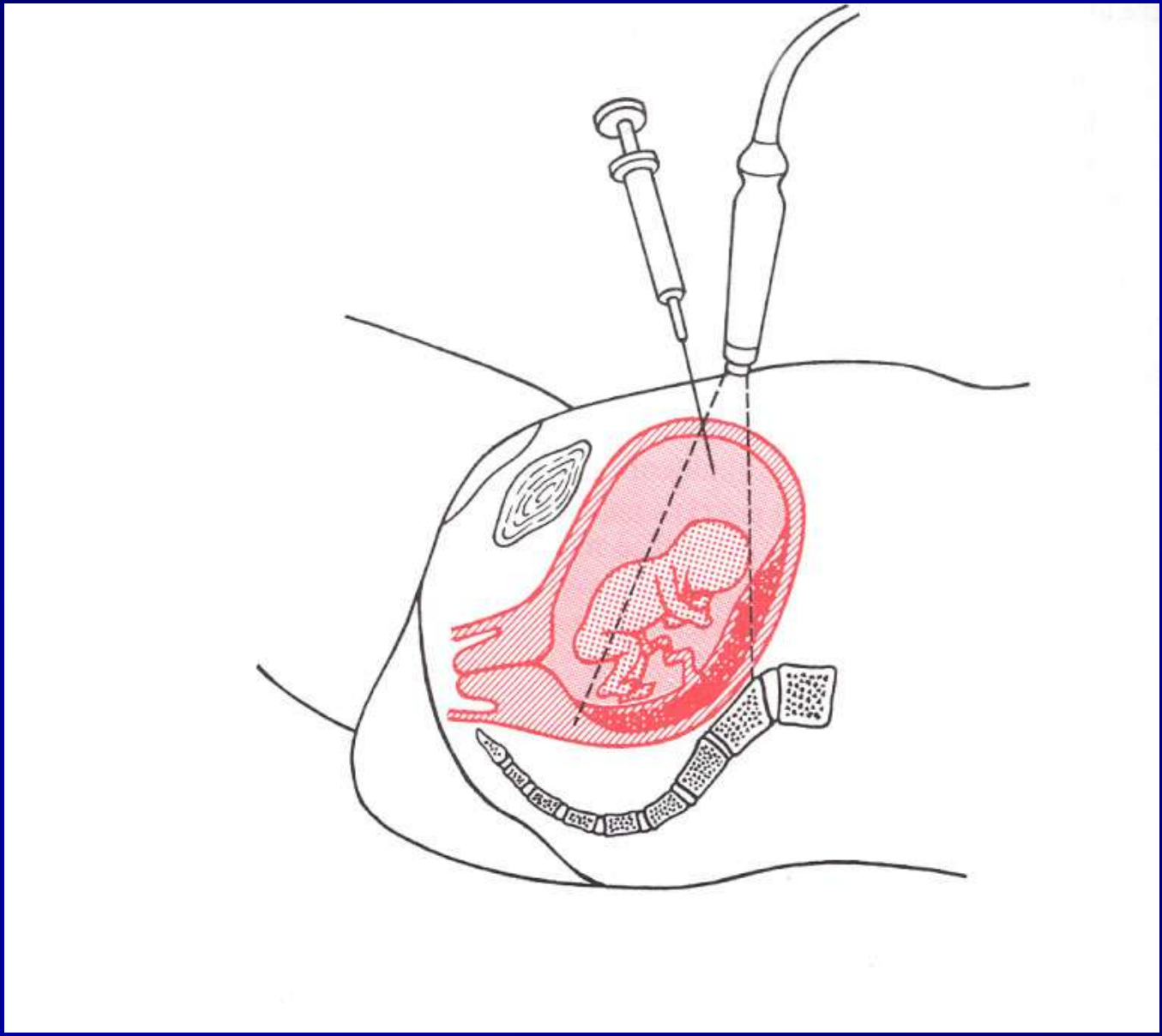
Odběr choriových klků



2) Amniocentéza

- Amniocentéza neboli odběr plodové vody (=AMC) je výkon, při němž je speciální jehlou přes stěnu břišní odebrán vzorek plodové vody. Plodová voda obsahuje buňky pocházející z plodu. Tyto buňky se v dalším průběhu vyšetření kultivují (zmnožují) a dále se z tohoto vzorku, podobně jako při vyšetření CVS provádí vyšetření karyotypu.
- Vlastní vyšetření se provádí za ultrazvukové kontroly, zhruba od 16.týdne těhotenství.
- Vlastní riziko potracení plodu následkem tohoto invazivního výkonu je přibližně o 0,5 až 1,0 % zvýšeno nad základní úroveň tohoto rizika, které v době od 7. do 12. týdne těhotenství činí v závislosti na věku těhotné a dalších faktorech zhruba 2 – 5 %.

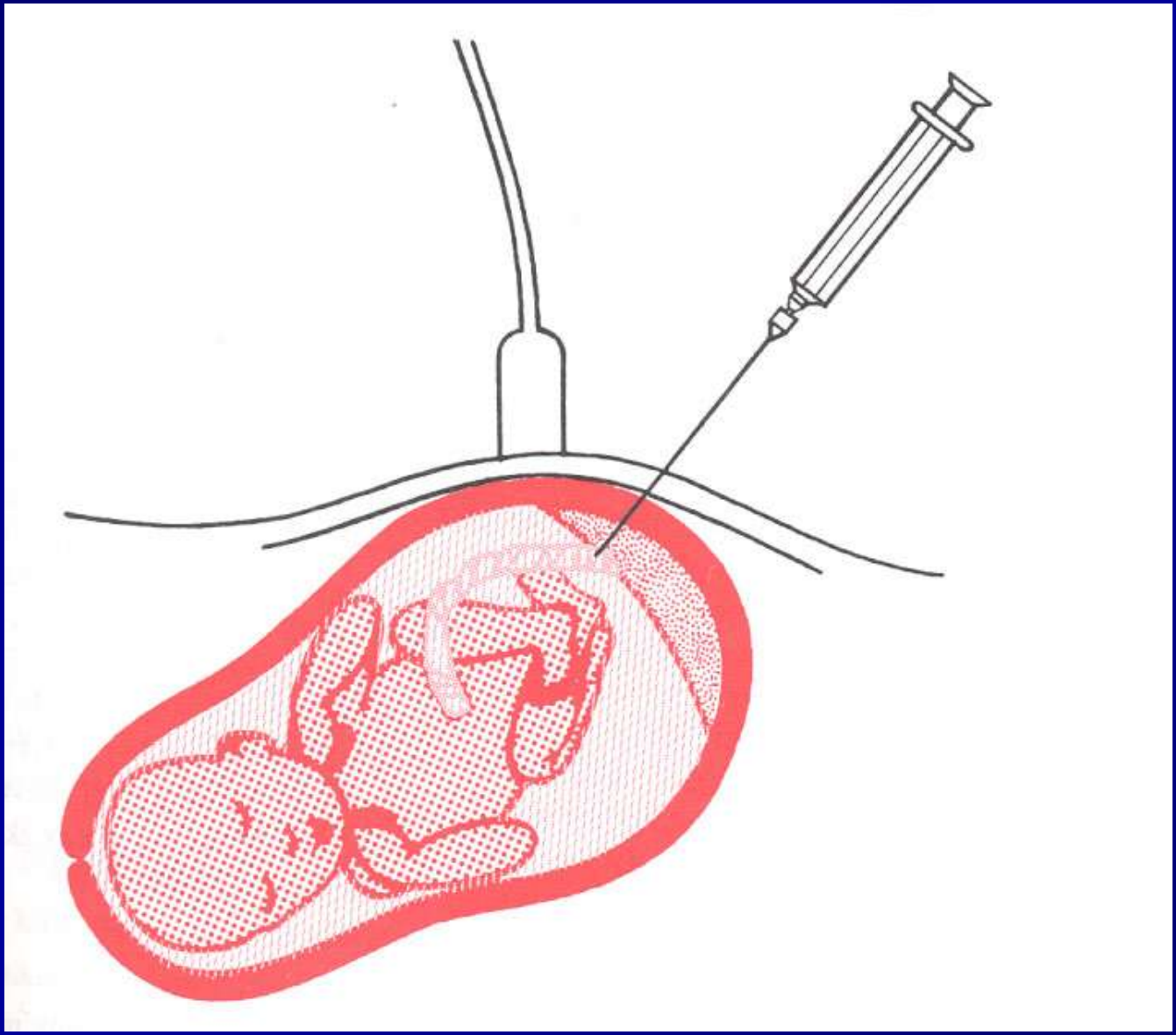
Amniocentéza



3) Kordocentéza

- Kordocentéza neboli punkce pupečníku (=odběr fetální krve při napíchnutí pupečníkové cévy - CC) je další metodou invazivní prenatální diagnostiky.
- Na rozdíl od CVS a AMC vyžaduje kultivace fetálních buněk jen několik dnů.
- Obvykle je CC užívána jako následné vyšetření karyotypu, pokud například kultivace buněk z AMC selhala nebo pokud není možná molekulárně genetická diagnostika onemocnění, které je zjistitelné biochemickým vyšetřením fetální plazmy nebo fetálních krevních buněk.
- Kordocentéza je většinou prováděna po 20. týdnu gravidity a incidence SA způsobených tímto zákrokem je asi 2 – 3 %.

Kordocentéza



Vývoj prenatální diagnostiky v České republice

1970 - kultivace buněk plodové vody

1971 - první prenatálně zachycený Morbus Down

1977 - placentocentéza

1978 - fetoskopie

1980 - ultrazvuková diagnostika plodu

Vývoj prenatální diagnostiky v České republice

1983 - CVS

1985 - prenatální molekulárně genetická diagnóza - hemofilie

1987 - kordocentéza

1988 - časná amniocentéza

1990 - prenatální biochemický screening

2000 – preimplantační genetická diagnostika

Registrace vrozených vad v České republice

Hlášení a registrace vrozených vad (VV) v České republice (ČR) má dlouholetou tradici a v současné době představuje konsekutivní více než čtyřicetipětiletou řadu.

Neoficiální počátky registrace vrozených vad jsou na konci padesátých let, kdy MUDr. Jiří Kučera, CSc. z Ústavu pro péči o matku a dítě (ÚPMD) v Praze položil základy registrace VV v ČR.

Registrace vrozených vad v České republice

Oficiální registrace a hlášení vrozených vad bylo v ČR zavedeno 1. ledna 1964 u dětí živě a mrtvě narozených a u dětí zemřelých na novorozeneckých úsecích ženských oddělení.

Od 1. ledna 1965 došlo k rozdělení hlášení na vady vyskytující se u dětí perinatálně zemřelých (tj. dětí mrtvě narozených nebo zemřelých do 7 dnů) a u dětí žijících více než 7 dnů.

Registrace vrozených vad v České republice

Hlásilo se 36 druhů vybraných vrozených vad, které lze bezpečně diagnostikovat u novorozence. Celostátní registrace vrozených vad zůstala omezena pouze na novorozenecká oddělení a nepodchycovala děti s vrozenými vadami, které byly diagnostikovány v průběhu dalšího života dítěte.

Registrace vrozených vad v České republice

Od roku 1975 došlo v hlášení vrozených vad ke změně. Počet hlášených vad vzrostl ze 36 na 60 a byly hlášeny vrozené vady zjištěné u živě narozených dětí do 1 roku věku dítěte.

Registrace vrozených vad v České republice

Další zásadní změna vstoupila v platnost v roce 1994 v souvislosti se zavedením 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (dále MKN - 10).

Registrace vrozených vad v České republice

Nově se definuje soubor dětí, za které se vrozené vady hlásí, i okruh vrozených vad, za které se vyplňuje tiskopis.
Sledují se vrozené vady zjištěné u dětí do dokončeného 15. roku života, tj. do 15. narozenin, a u mrtvě narozených dětí. Hlásí se vrozené vybrané vady, podle 10. revize MKN z kapitoly XVII. - Vrozené vady, deformace a chromosomální abnormality.

Registrace vrozených vad v České republice

Od roku 1996 i nově definován soubor plodů a dětí podléhajících hlášení.

Registrace vrozených vad v České republice

Sledují se vrozené vady podle kapitoly XVII. - Vrozené vady, deformace a chromosomální abnormality - MKN - 10, zjištěné:

-u plodů, kdy se vrozená vada zjistila při prenatální diagnostice

-u samovolných potratů nad 500 gramů

-u mrtvě narozených dětí

-u dětí do dokončeného 15. roku života

Registrace vrozených vad v České republice

Vrozené vady jsou jedním z informačních systémů v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), který je veden v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR).

Kontrolu vyplňování tiskopisů, jejich kódování, pořizování a zpracování provádějí pracoviště ÚZIS ČR.

Registrace vrozených vad v České republice

1960 - neoficiální registrace vrozených vad (VV) v ÚPMD v Praze

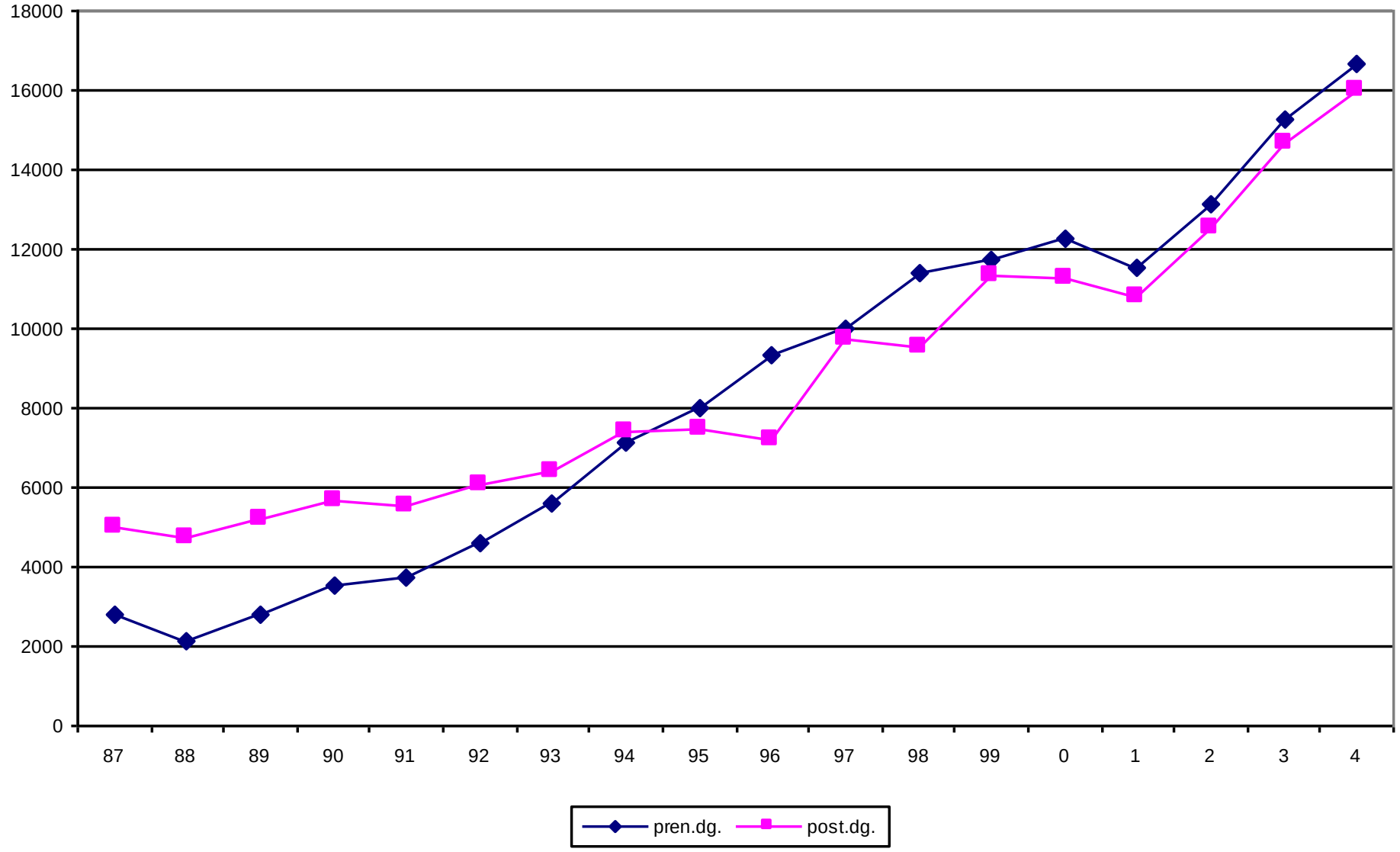
1964 - oficiální registrace VV zjištěných do 28. dne života, v ÚZIS

1975 - rozšíření spektra sledovaných vad z 36 na 60, zjištěných do jednoho roku věku

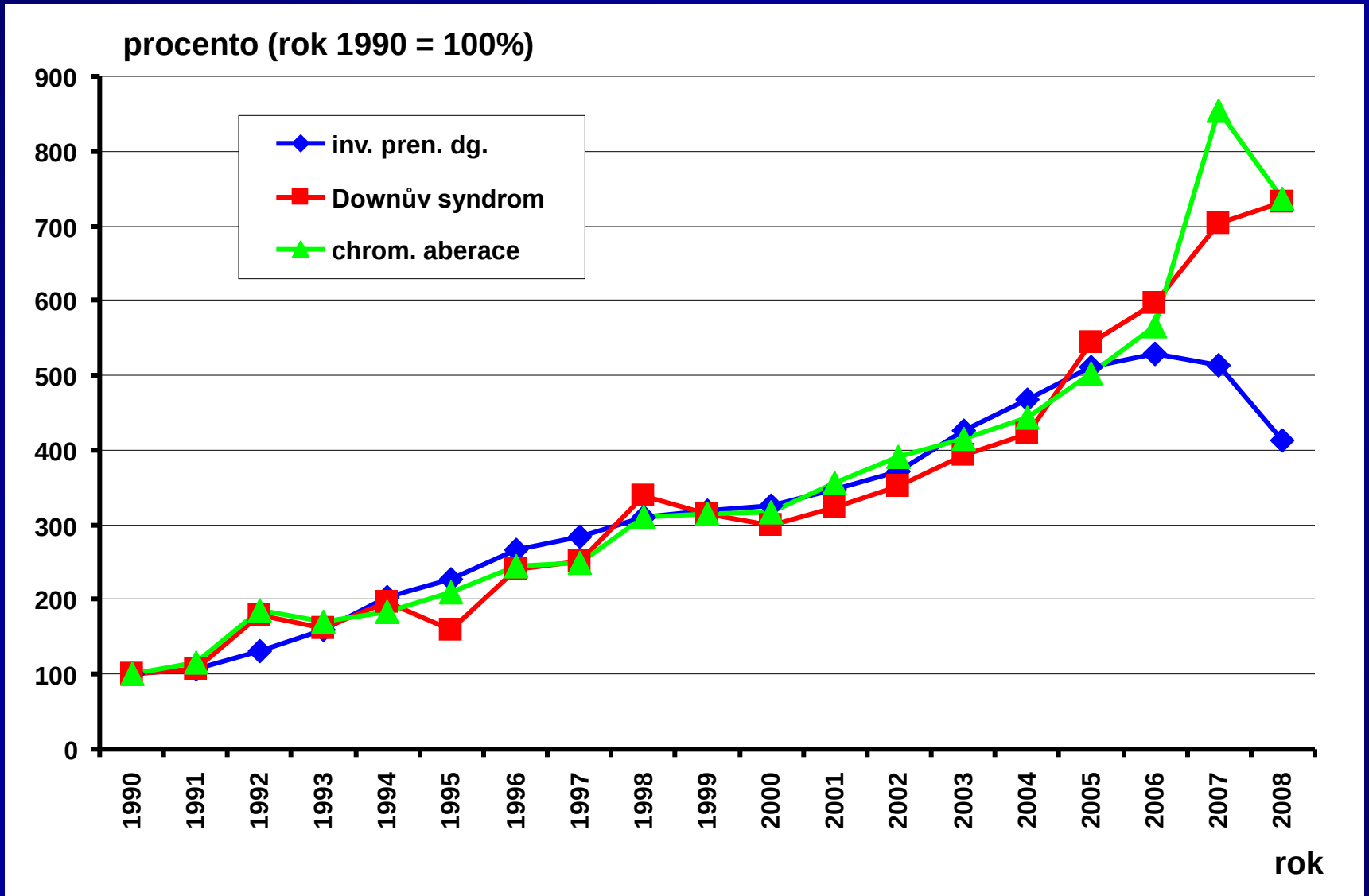
1994 – hlášení všech typů VV u dětí mrtvě a živě narozených, zjištěných do 15 let věku

1996 - součástí povinného hlášení jsou i údaje o prenatální diagnostice.

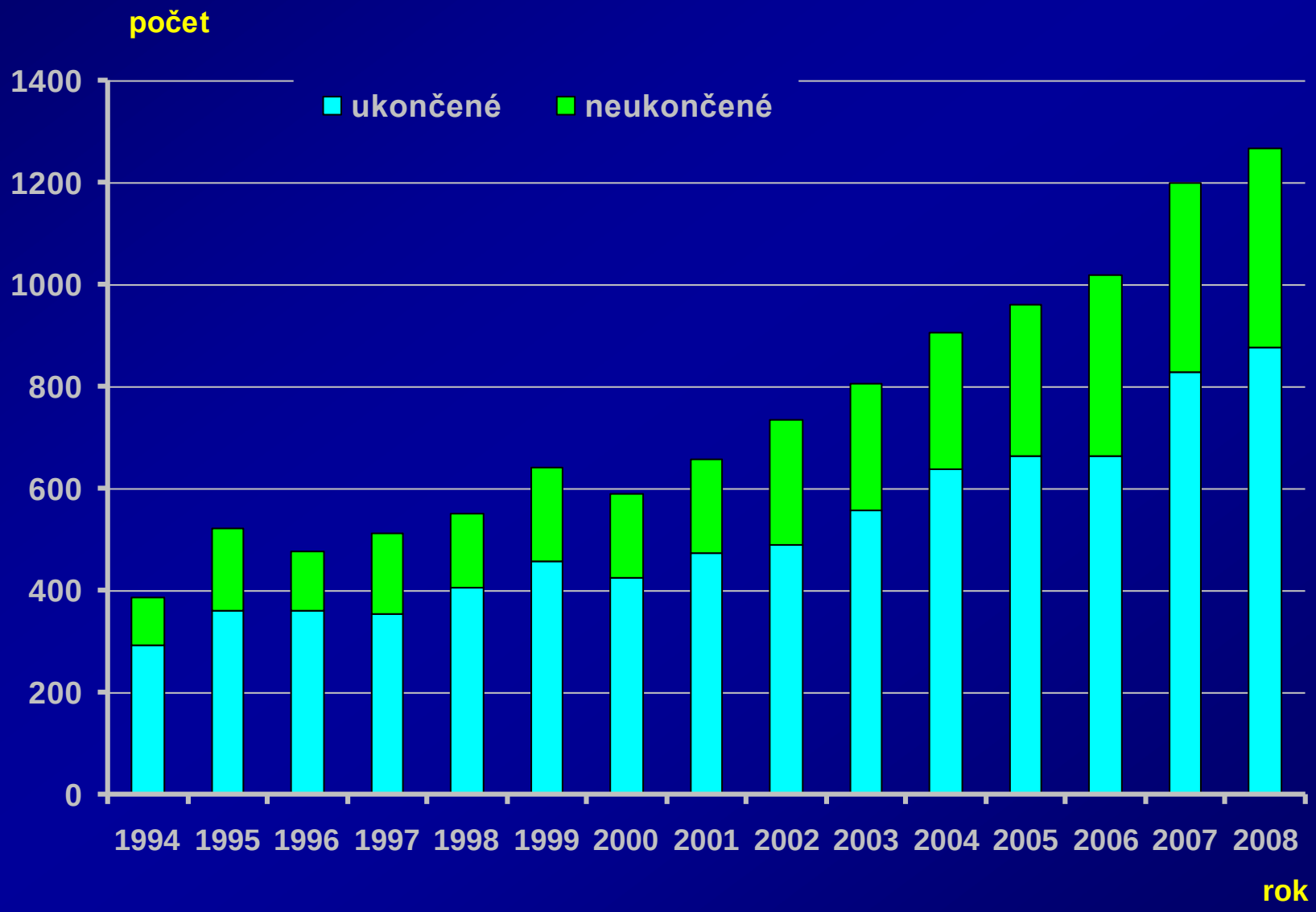
Cytogenetická vyšetření v ČR



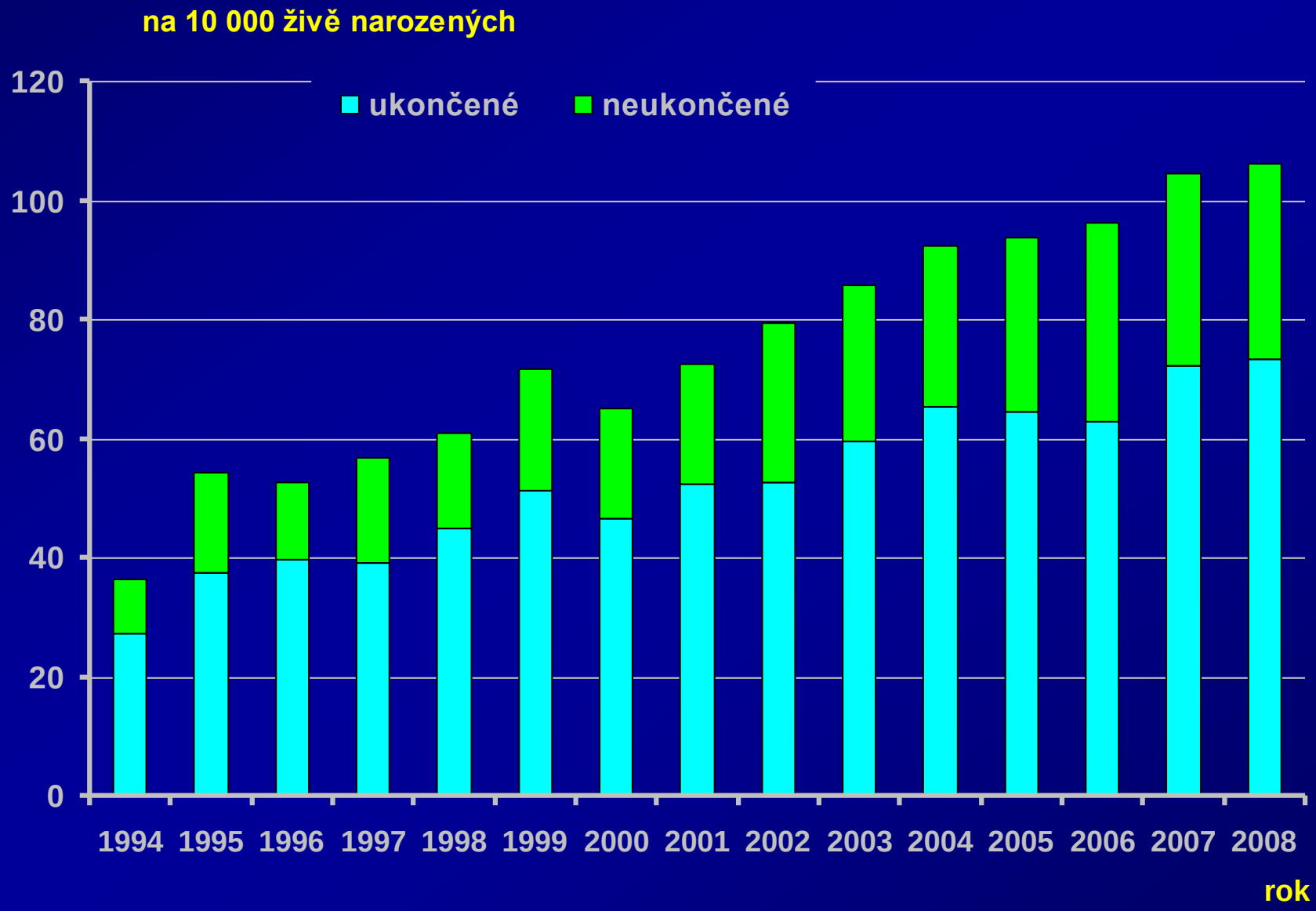
Invazivní prenatální diagnostika, chromosomální aberace a Downův syndrom



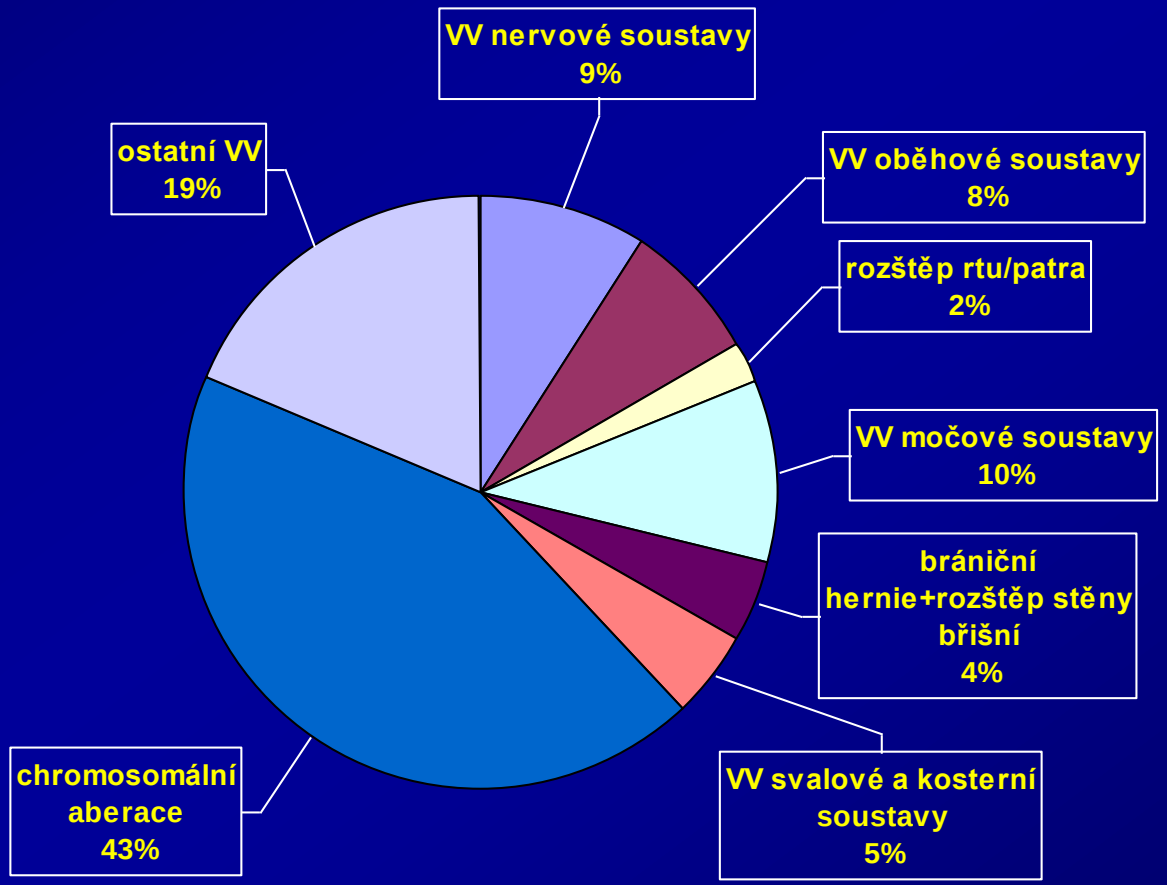
Prenatální diagnostika v ČR, 1994 - 2008



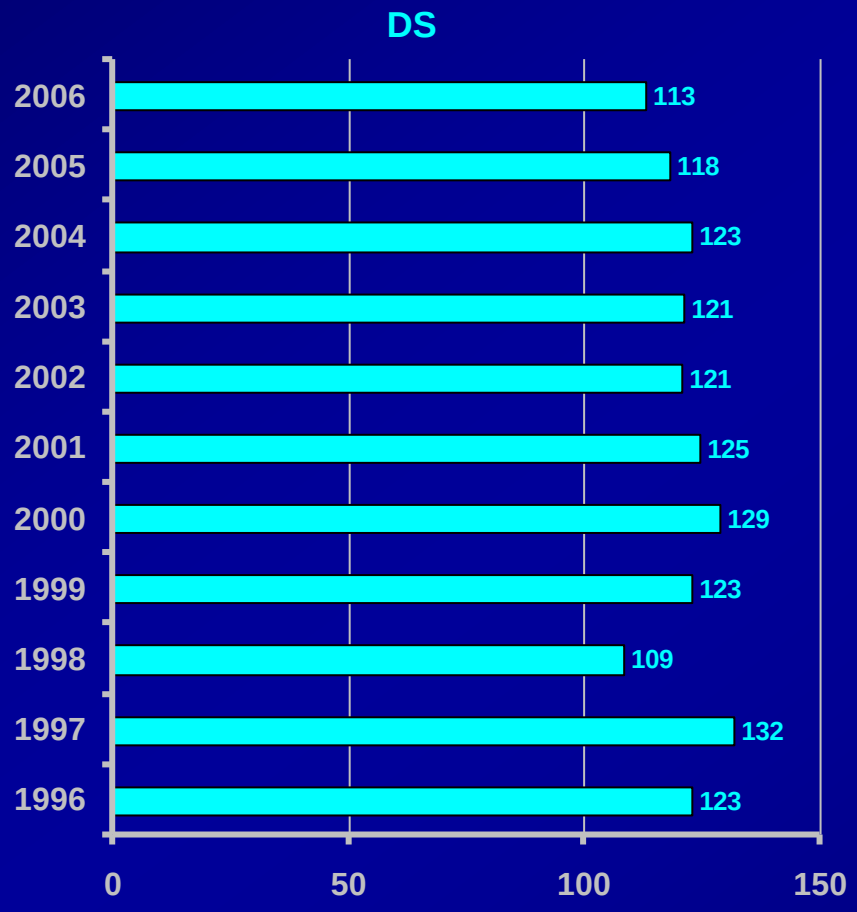
Prenatální diagnostika v ČR, 1994 - 2008

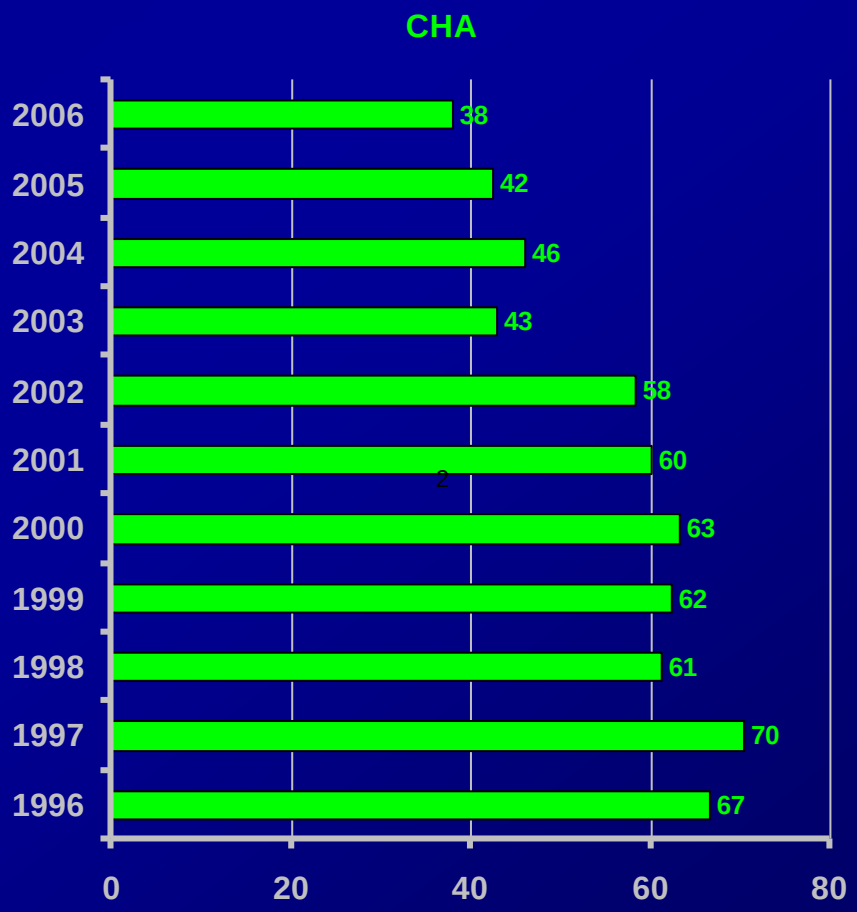


Prenatální diagnostika v roce 2008

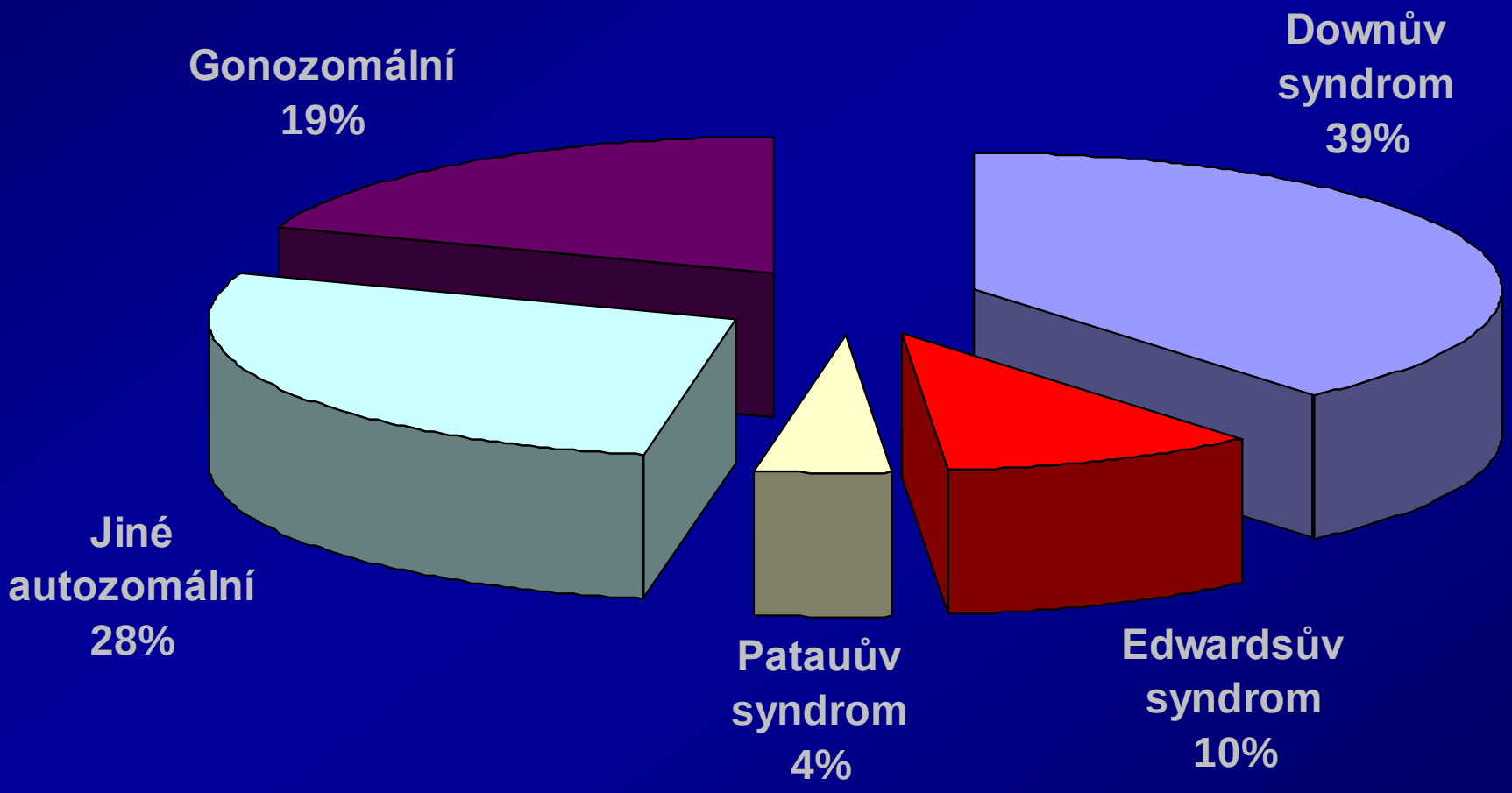


Invazivní prenatální diagnostika, chromosomální aberace a Downův syndrom

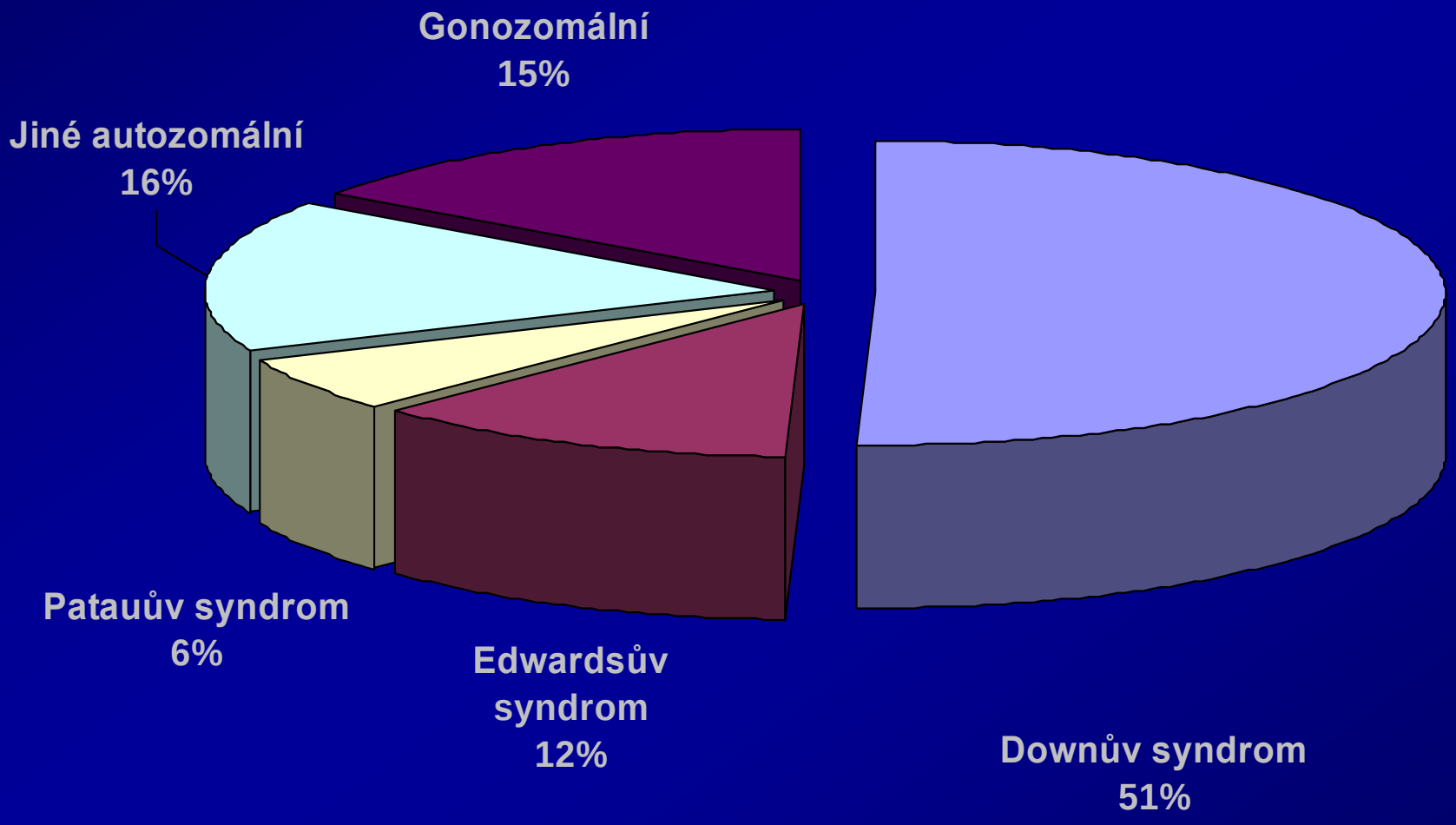




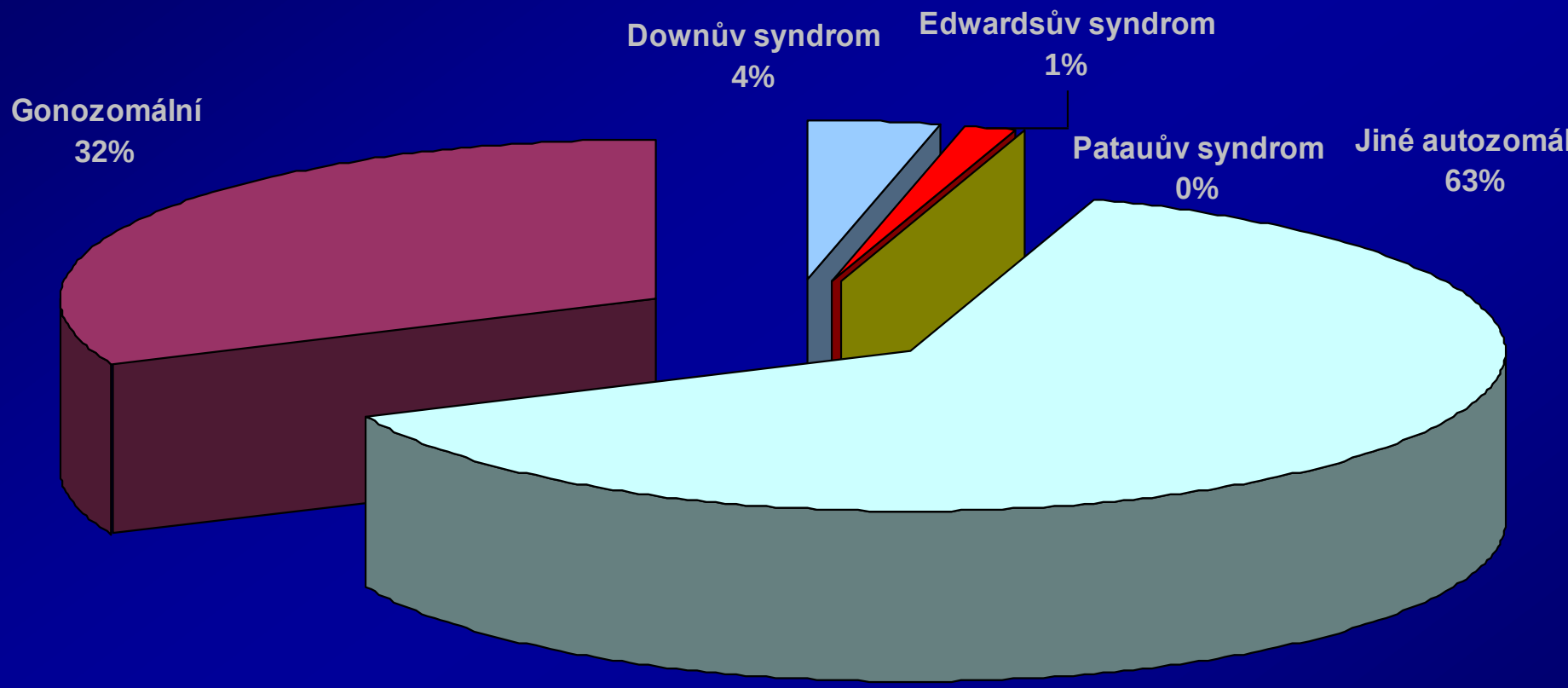
Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR - 2008 – celkem



Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR - 2008



Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v ČR – 2008 – případy nekončené



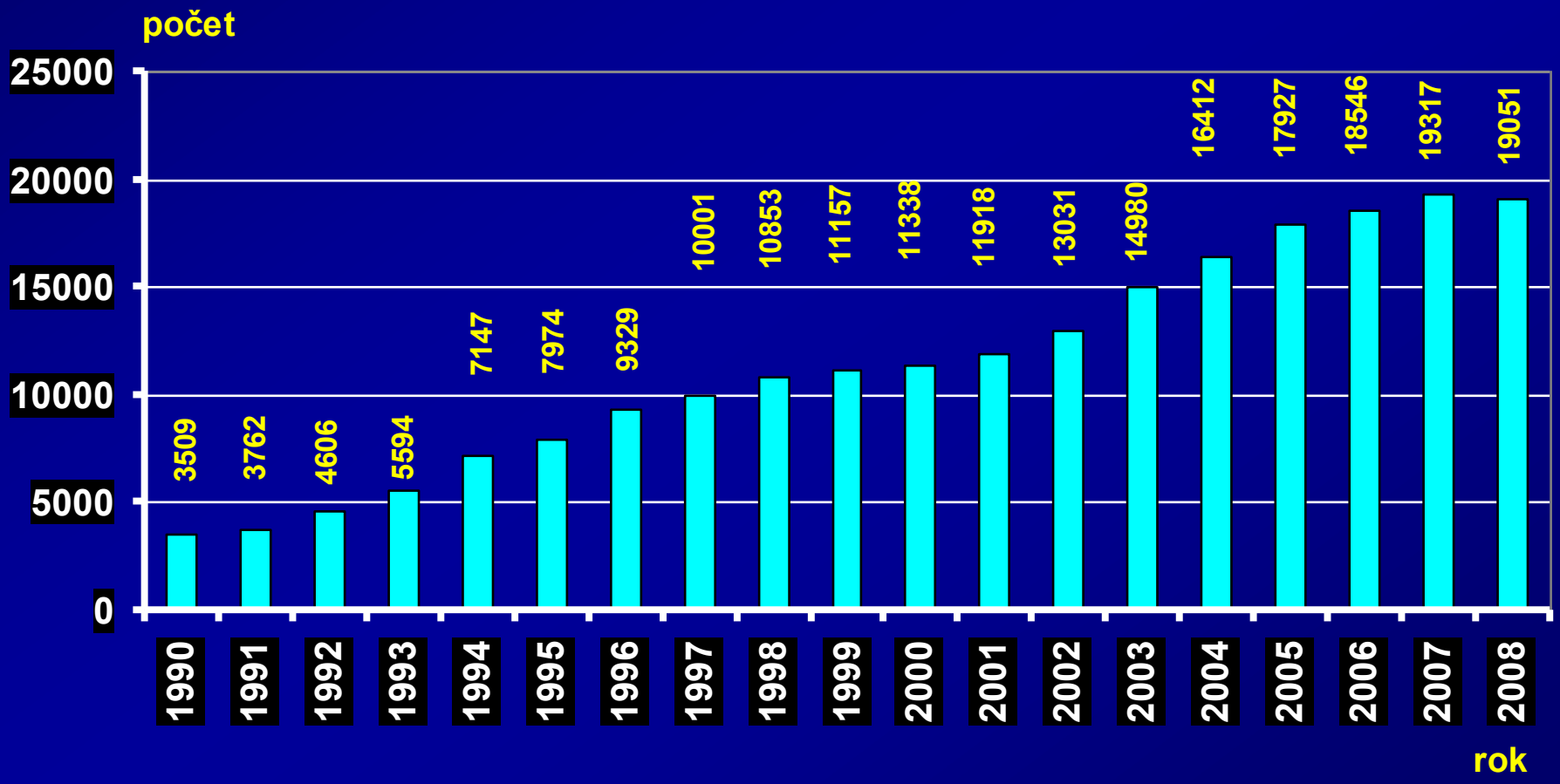
Aberace	2008 ukončené	2008 neukončené	2008 celkem
Downův syndrom	212	5	217
Edwardsův syndrom	52	2	54
Patauův syndrom	24	0	24
jiné trisomie a derivované chromosomy	24	7	31
marker chromosomy	4	7	11
triploidie a polyploidie	19	1	20
delece (částečné monosomie)	9	3	12
balancované translokace	11	51	62
inverze chromosomů	0	19	19
Turnerův syndrom	47	15	62
syndrom XXX	2	11	13
Klinefelterův syndrom	12	7	19
syndrom XYY	1	5	6
jiné gonosomální aberace	2	6	8
Celkem	**419**	**139**	**558**

Vrozené vady 1	2008 ukončené	2008 neukončené	2008 celkem
anencefalie	22	0	22
encefalokéla	14	1	15
hydrocefalus	28	6	34
spina bifida	36	4	40
jiné vady CNS	23	11	34
srdeční vady	75 + 48	41	116 + 48
VV dých.soust.	17	6	23
rozštěp rtu/patra	20	29	49
ageneze (hypopl.) ledvin	17	8	25
cystické ledviny	21	16	37
hydronefróza	4	34	38
jiné vady močového traktu	7	9	16

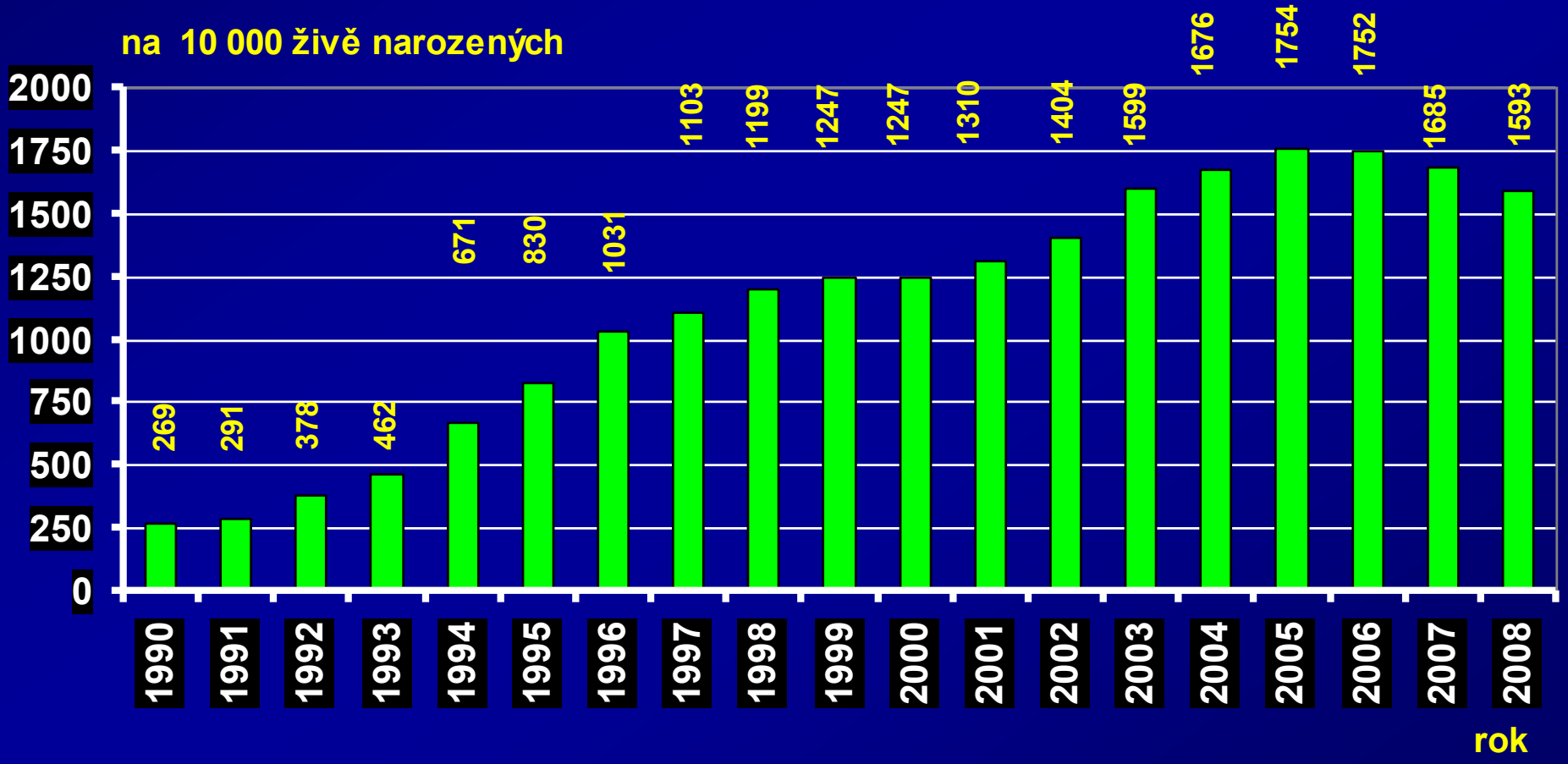
Vrozené vady 2	2008 ukončené	2008 neukončené	2008 celkem
redukční def. končetin	26	5	31
jiné vady končetin	4	31	35
osteochondrodysplázie	17	2	19
brániční kýla	8 + 3	6	14 + 3
omfalokéla	16 + 10	4	20 + 10
gastroschíza	24 + 1	6	30 + 1
hydrops fetalis	18	0	18
hygroma colli	9	2	11
mnohočetné vrozené vady	12	3	15
chromosomální aberace	419	139	558
ostatní vrozené vady	39	30	69
Celkem	**876**	**393**	**1269**

Aberace	2008 ukončené	2008 neukončené	2008 celkem
Downův syndrom	212	5	217
Edwardsův syndrom	52	2	54
Patauův syndrom	24	0	24
jiné trisomie a derivované chromosomy	24	7	31
marker chromosomy	4	7	11
triploidie a polyploidie	19	1	20
delece (částečné monosomie)	9	3	12
balancované translokace	11	51	62
inverze chromosomů	0	19	19
Turnerův syndrom	47	15	62
syndrom XXX	2	11	13
Klinefelterův syndrom	12	7	19
syndrom XYY	1	5	6
jiné gonosomální aberace	2	6	8
Celkem	**419**	**139**	**558**

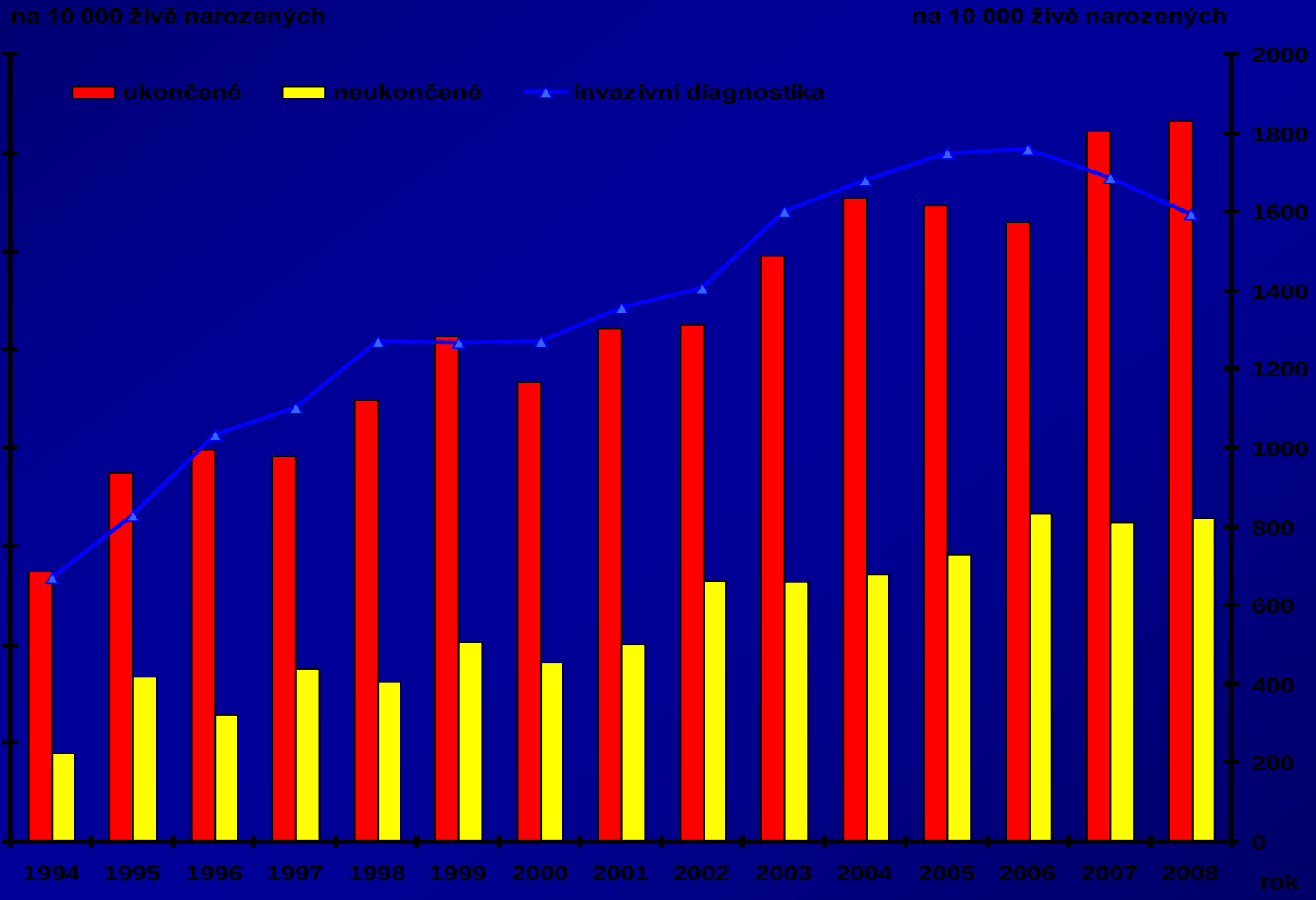
Invazivní prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2008



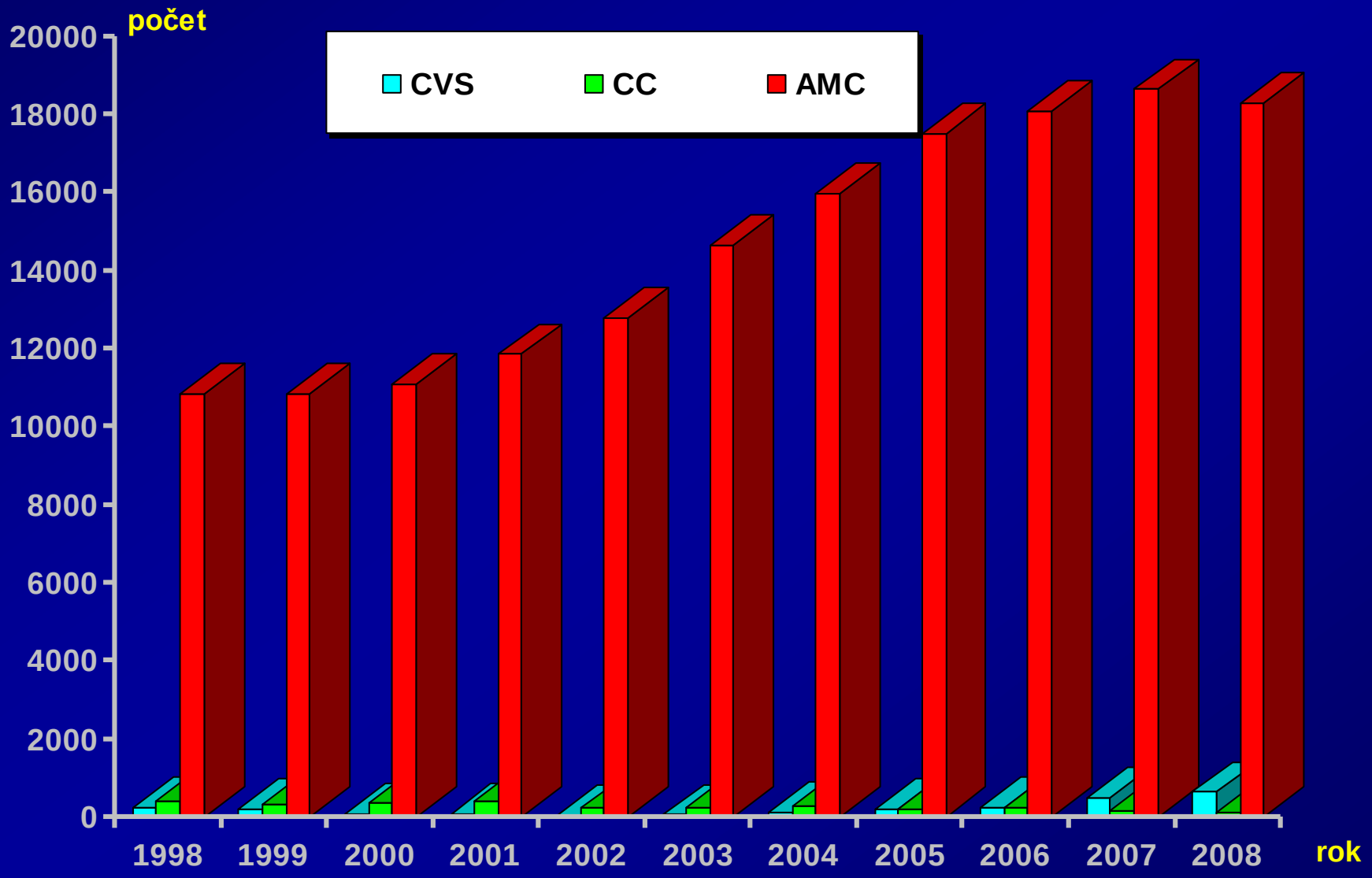
Invazivní prenatální diagnostika, ČR 1994 - 2008



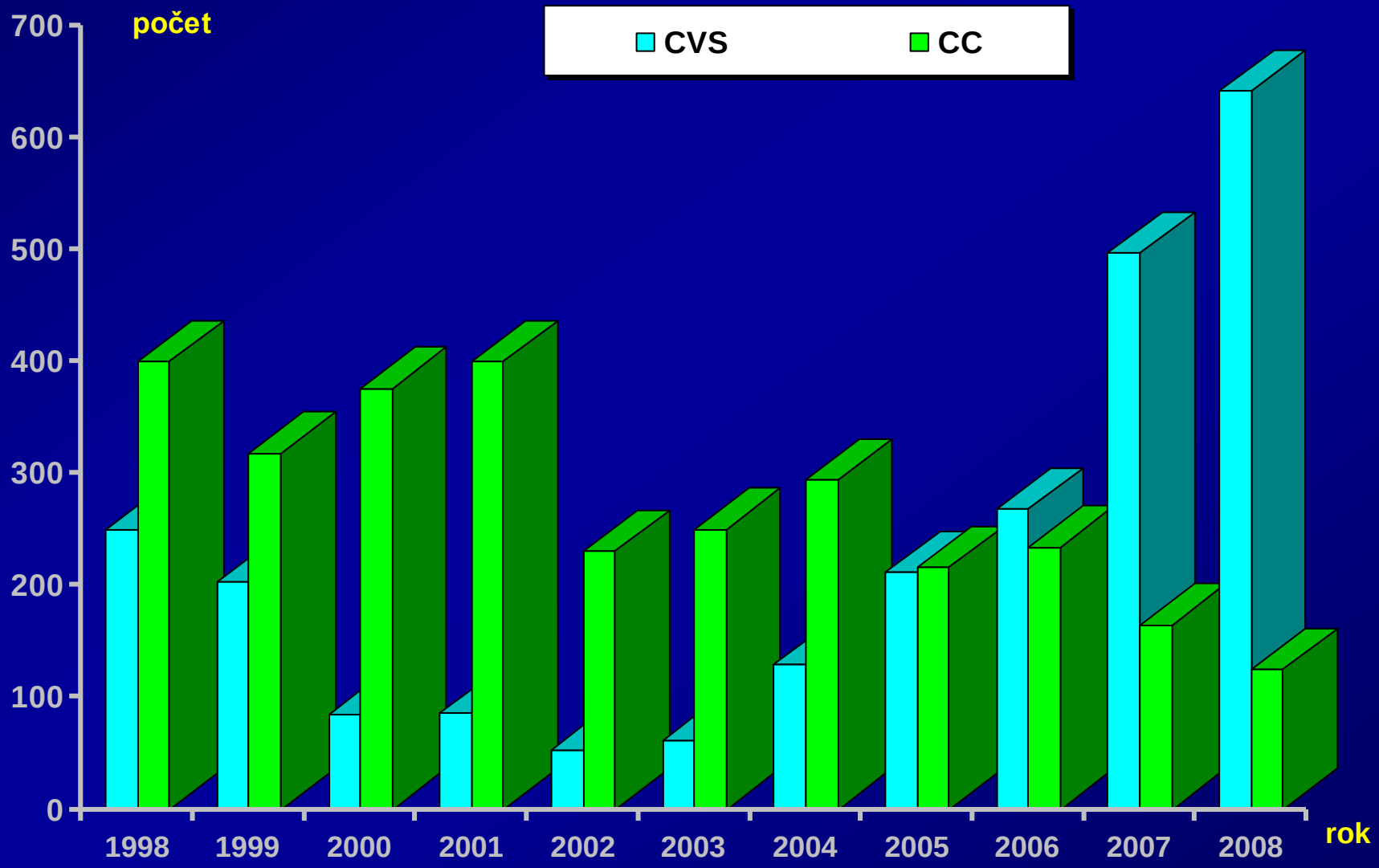
Výsledky prenatální diagnostiky v ČR v období 1994 – 2008



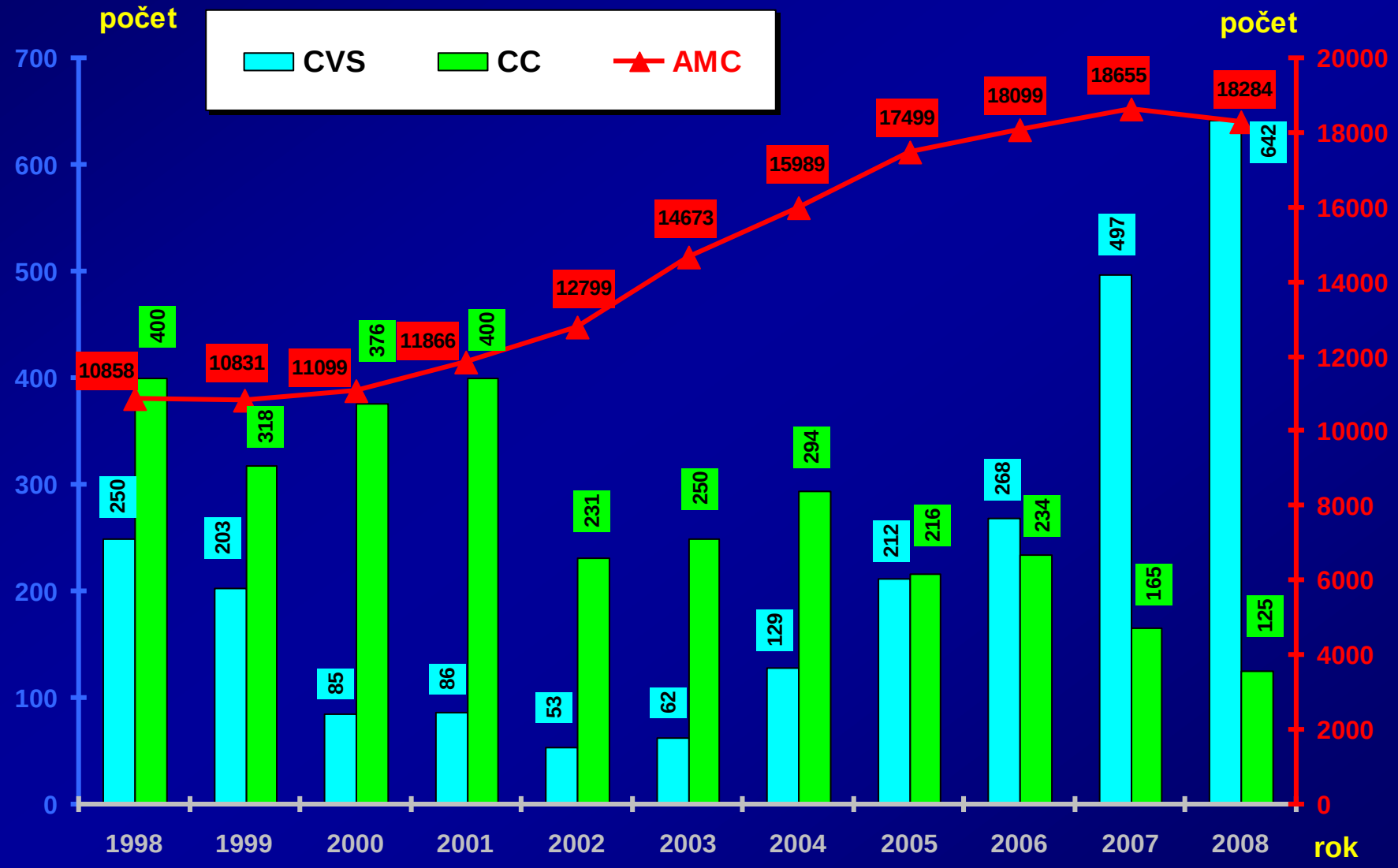
Metody invazivní prenatální diagnostiky, ČR 1998 - 2008



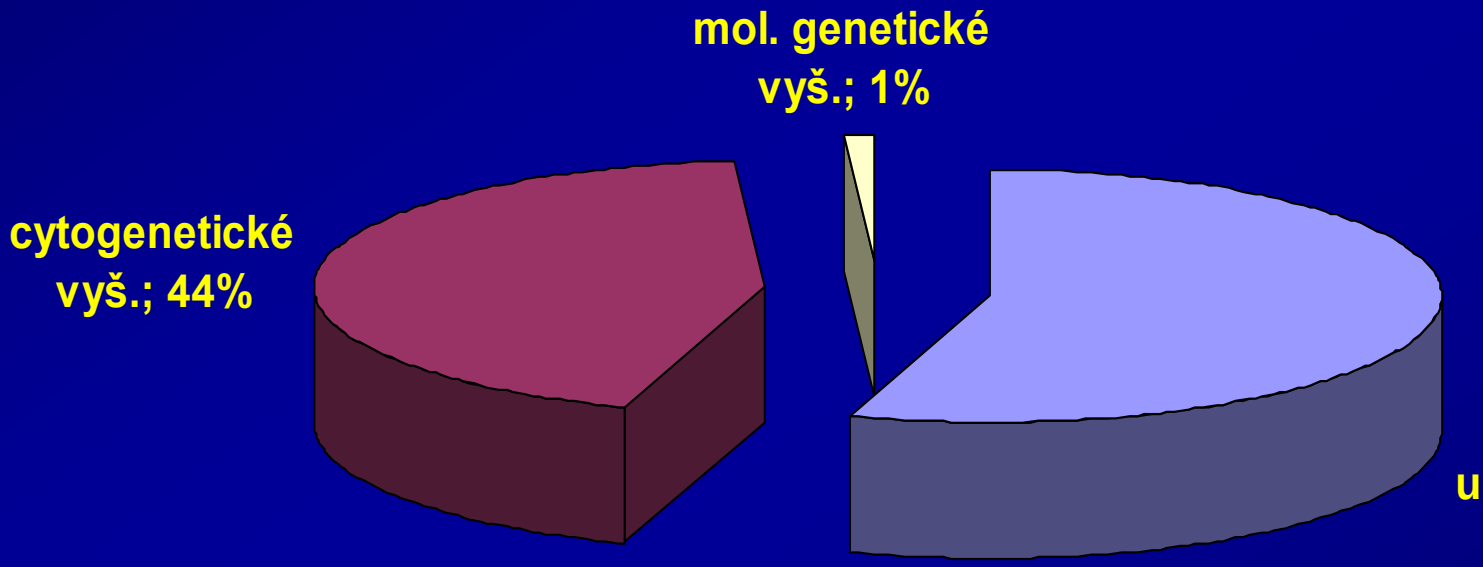
Metody invazivní prenatální diagnostiky, ČR 1998 - 2008



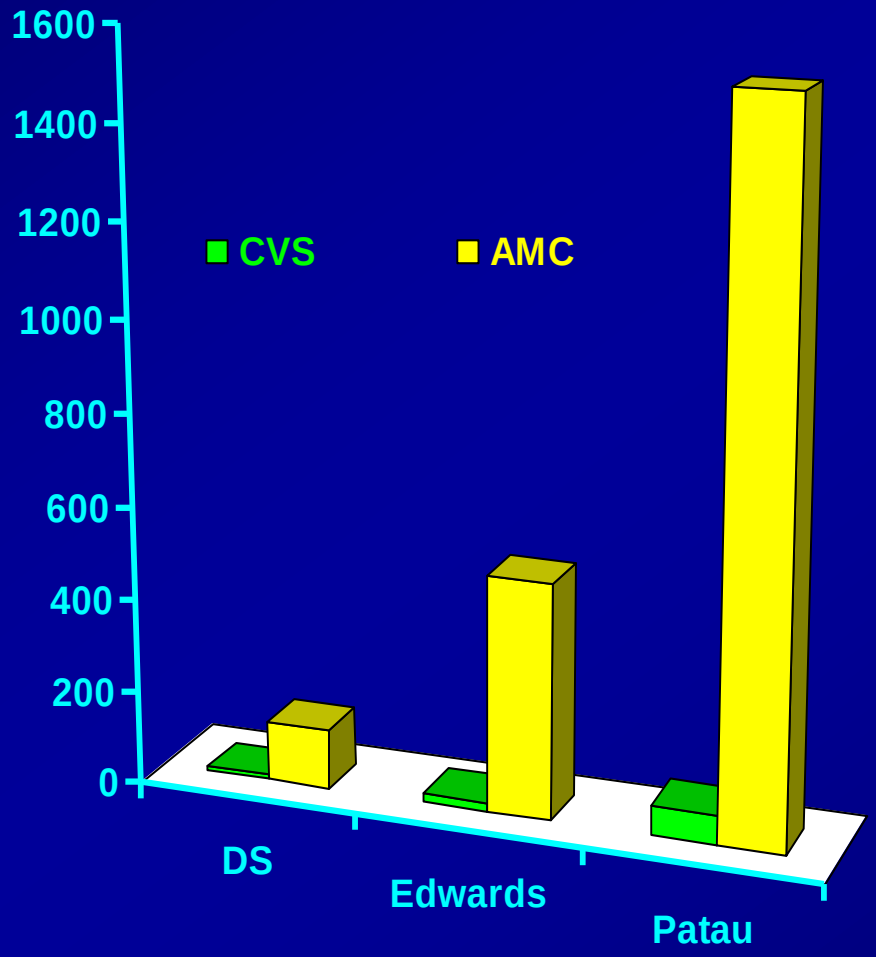
Metody invazivní prenatální diagnostiky, ČR 1998 - 2008



Prenatální diagnostika v roce 2008 – metody diagnostiky



Prenatální diagnostika – 1998 - 2008 – metody diagnostiky



	DS	Edwards	Patau
CVS	10,92	20,05	65,89
AMC	129,65	508,41	1530,71

Prenatální diagnostika

Zdravotníci vždy měli snahu zabránit narození postižených jedinců preventivními prostředky. Tyto můžeme rozdělit dvou skupin:

Primární prevence zabraňuje vzniku dědičné choroby, geneticky podmíněné anomálie nebo multifaktoriálně podmíněné vrozené vady ještě před oplozením, tj. před vytvořením patologické zygoty u teratogenně podmíněných vad před jejich vznikem v průběhu těhotenství.

Prenatální diagnostika

Primární prevence

Mezi hlavní metody primární prevence patří plánované rodičovství, reprodukce v optimálním věku, vyvarování se styku s mutageny a teratogeny před otěhotněním a v průběhu gravidity, zdravý způsob výživy s dostatkem vitaminů a stopových prvků. Nelze opominout ani prekoncepční i postkoncepční péči o ženy chronicky nemocné (epilepsie, diabetes mellitus, fenylketonurie, poruchy štítné žlázy a jiné metabolické i endokrinní poruchy).

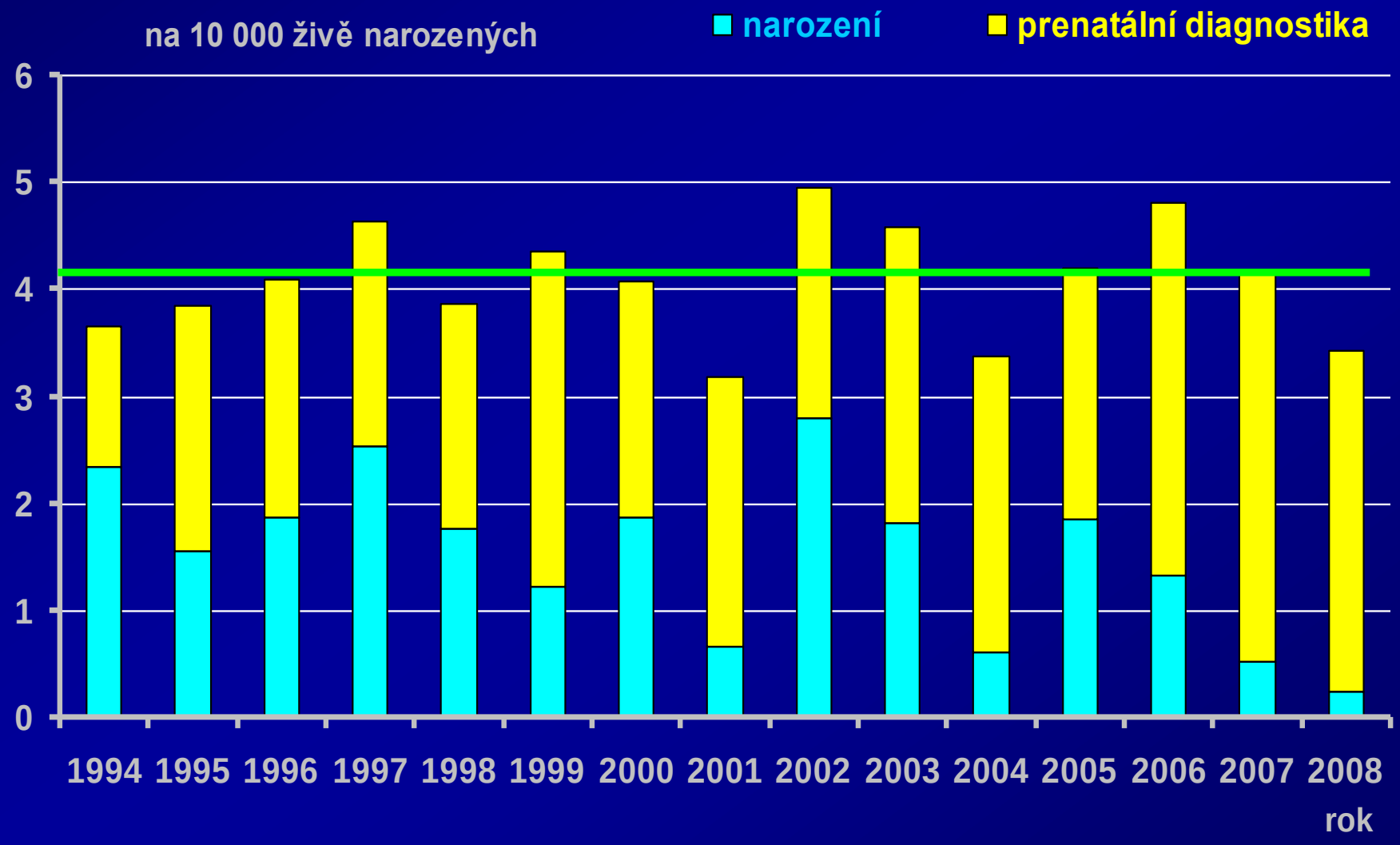
Prenatální diagnostika

Sekundární prevence

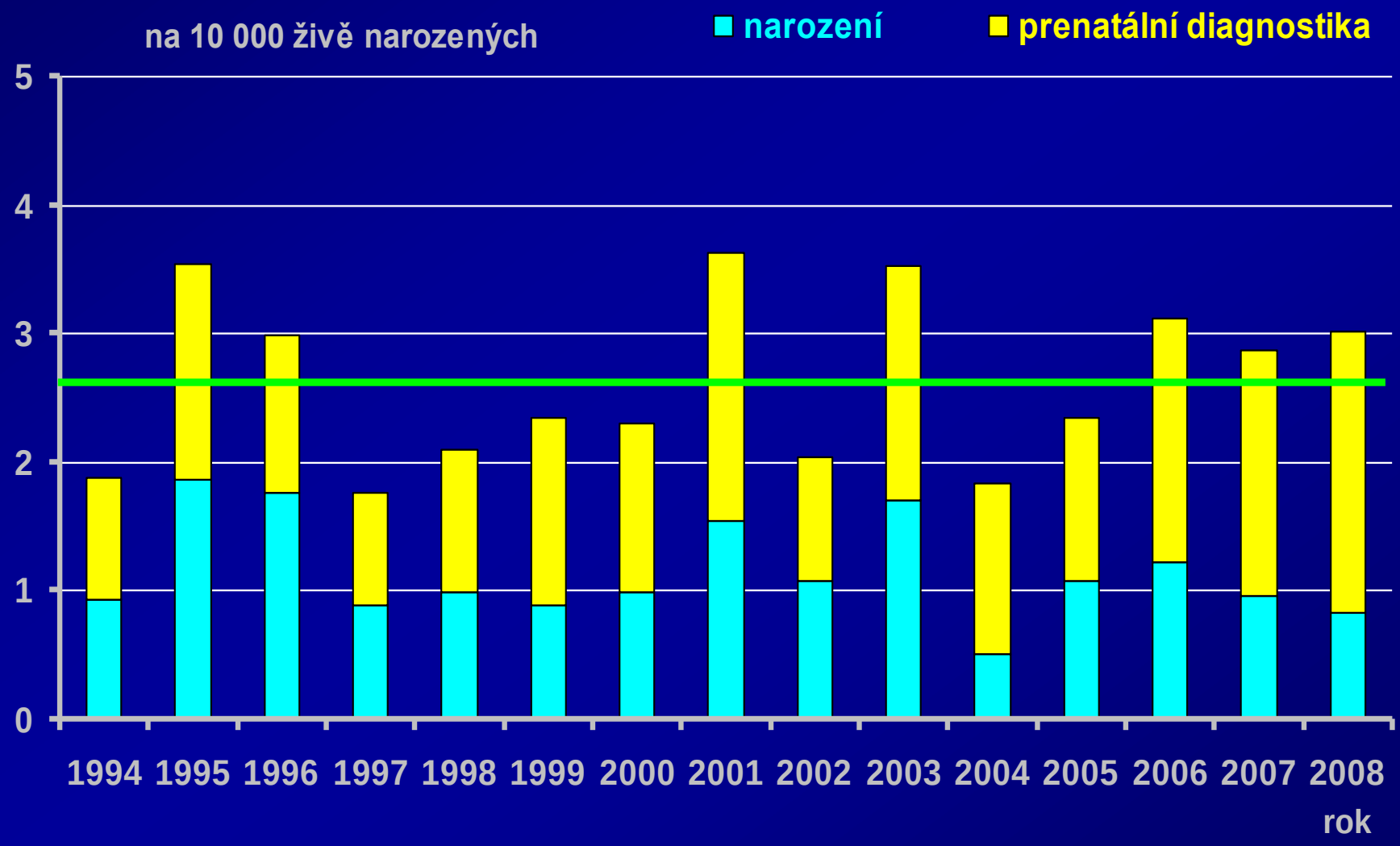
- zasahuje až po vytvoření patologické zygoty nebo plodu v různých stadiích intrauterinního vývoje a zabraňuje narození postiženého dítěte s vrozenou vadou (vrozenými vadami) předčasným ukončením takovéto gravidity.

Ke zjištění těchto patologických stavů využíváme metod **prenatální diagnostiky**.

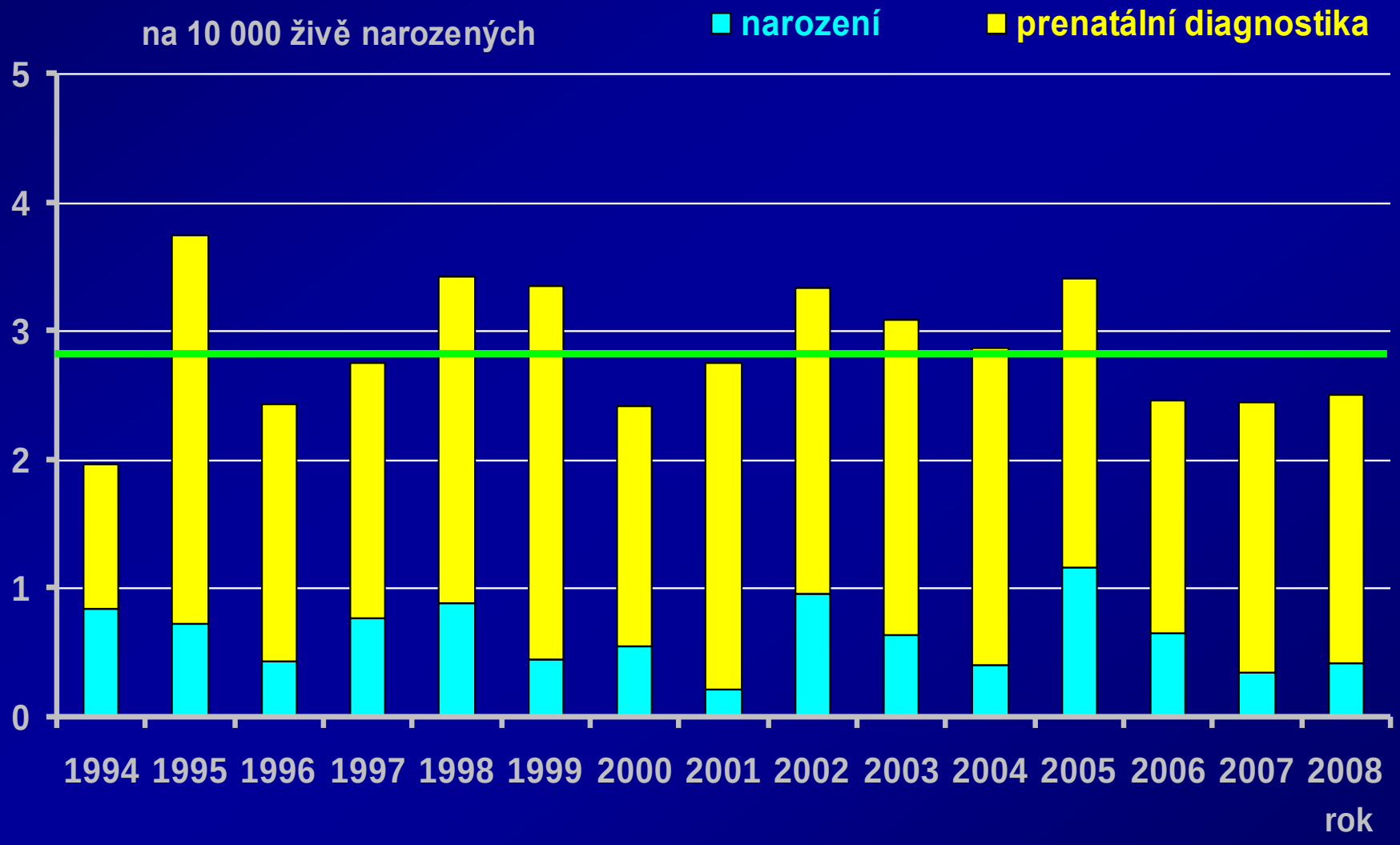
Incidence spina bifida v ČR 1994 - 2008



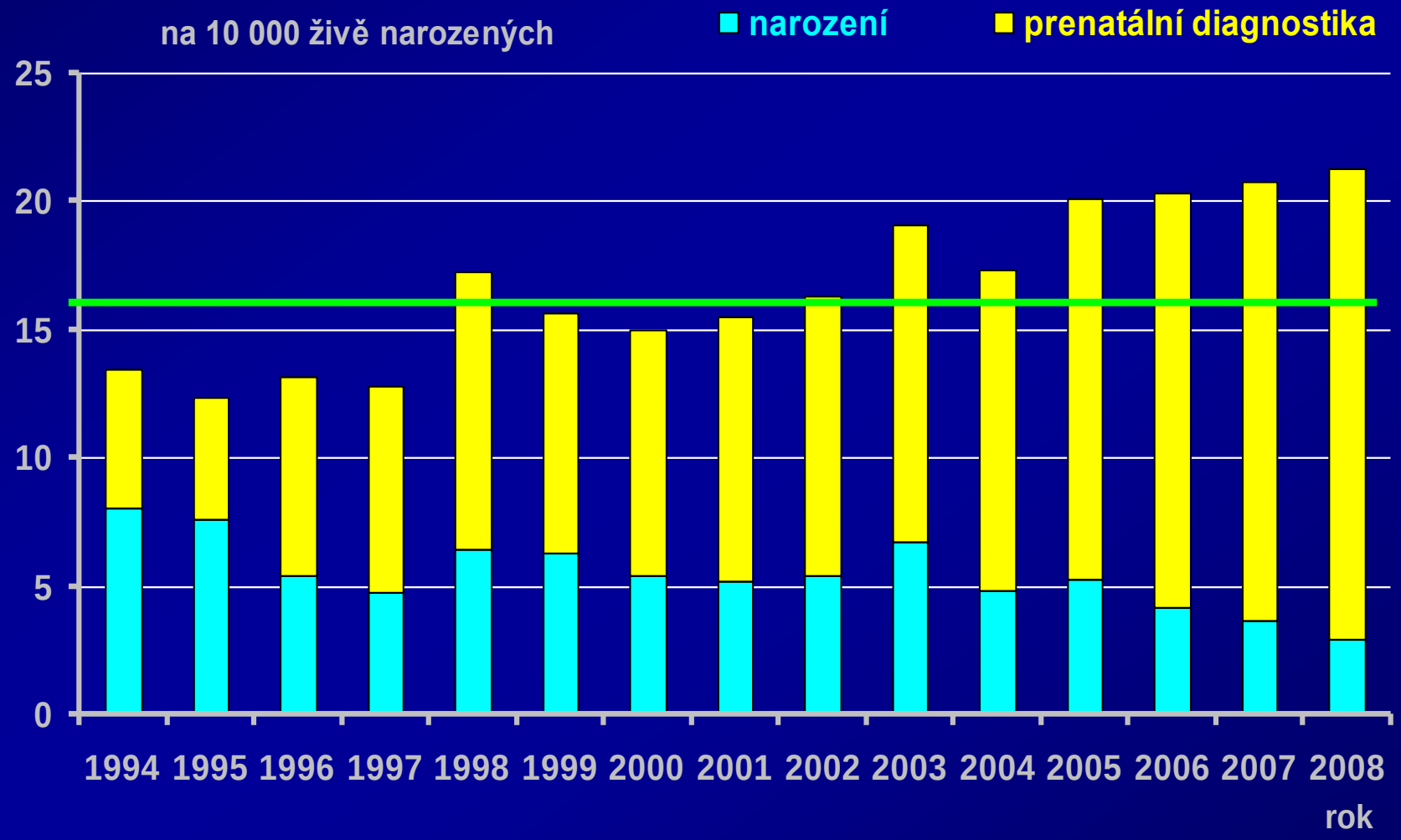
Incidence omfalokély v ČR 1994 - 2008



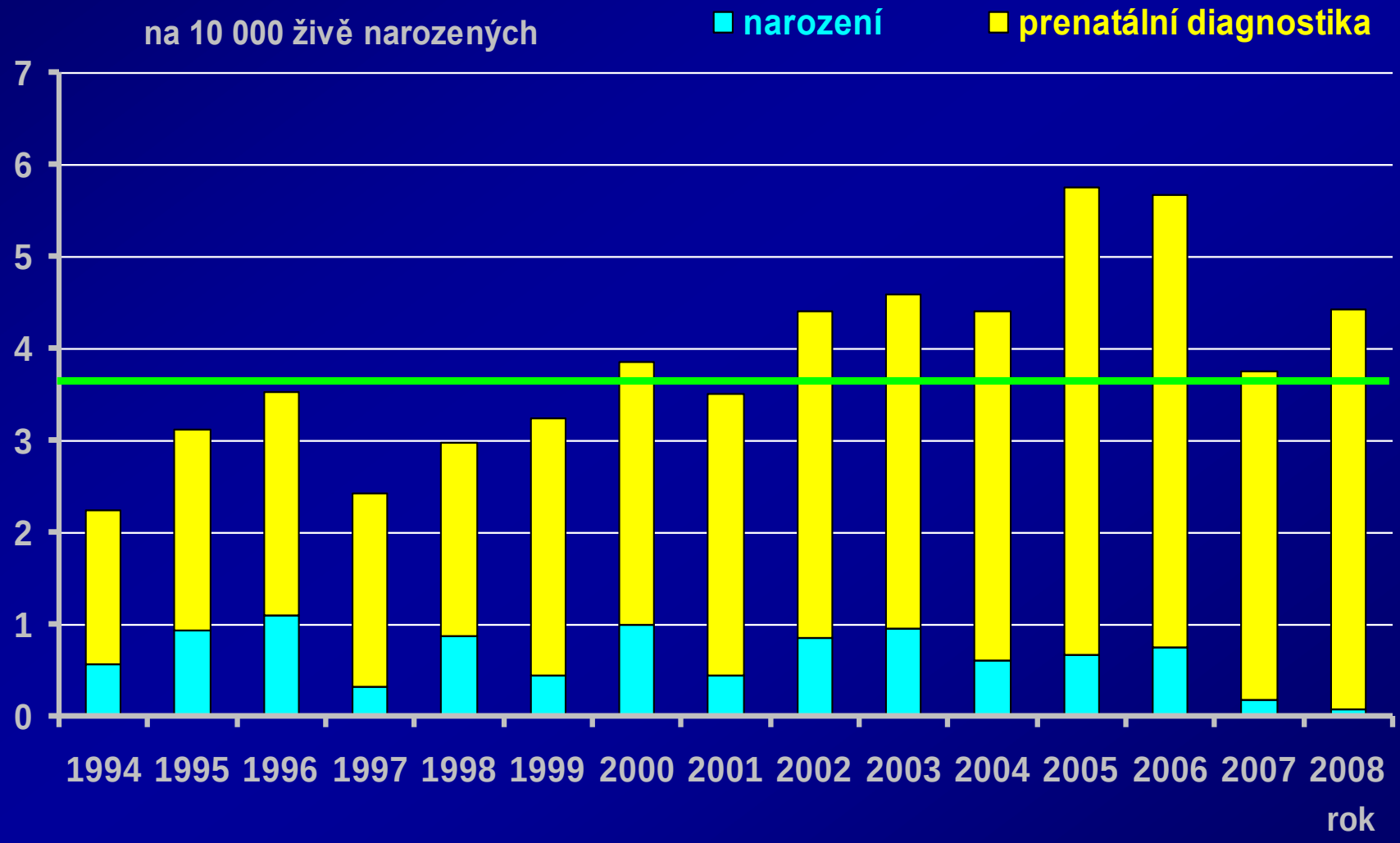
Incidence gastroschízy v ČR 1994 - 2008



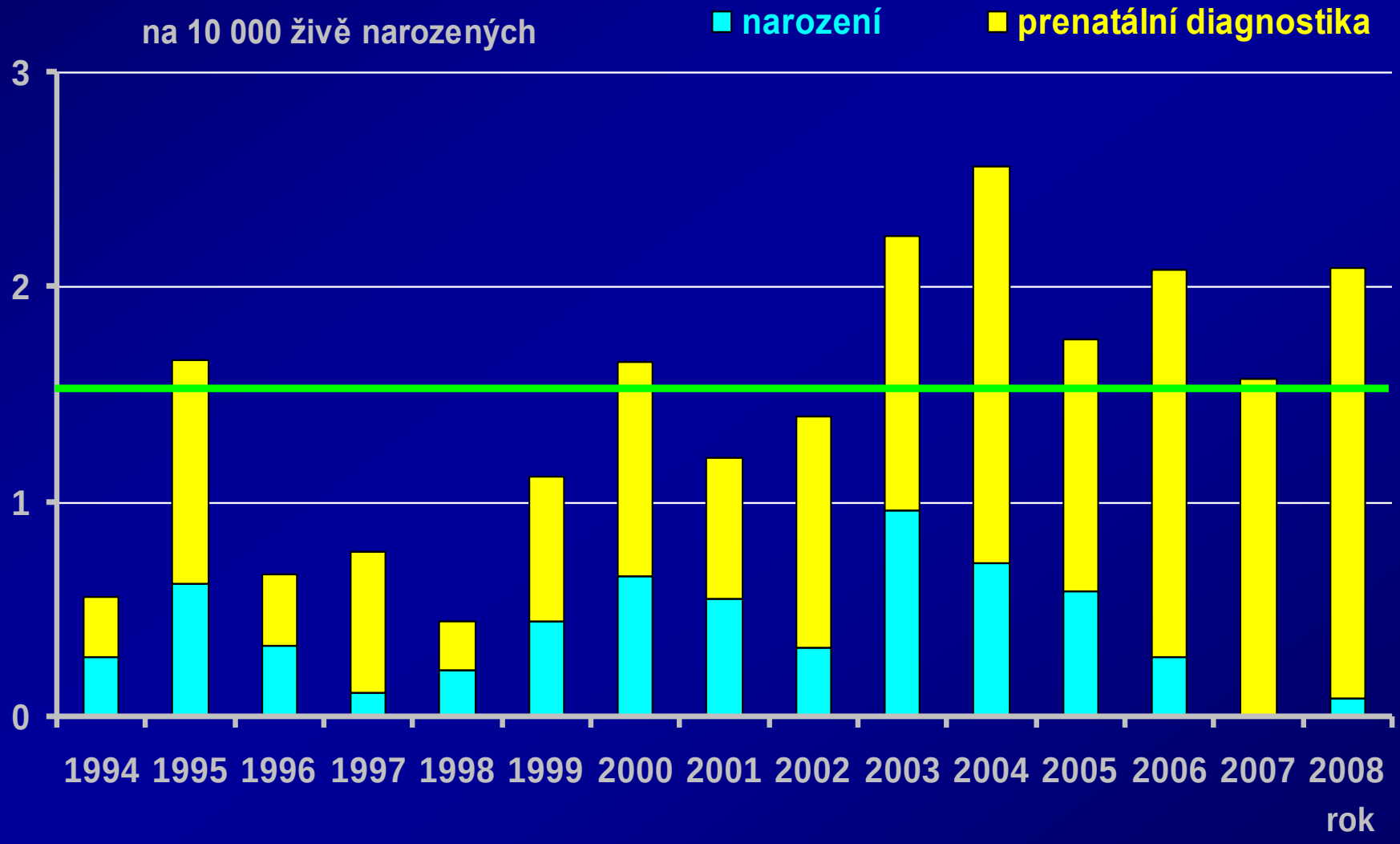
Incidence Downova syndromu v ČR 1994 - 2008



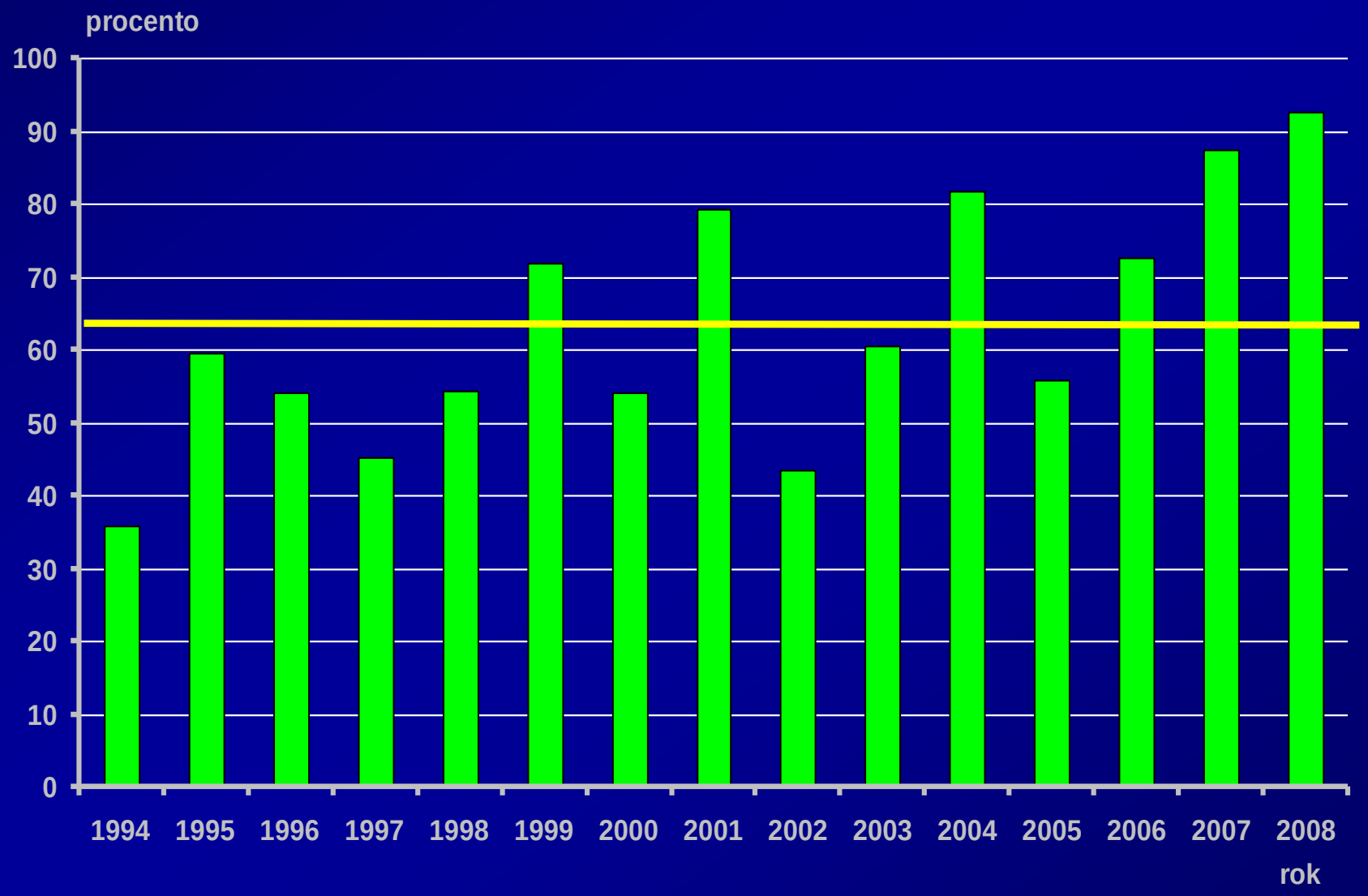
Incidence Edwardsova syndromu v ČR 1994 - 2008



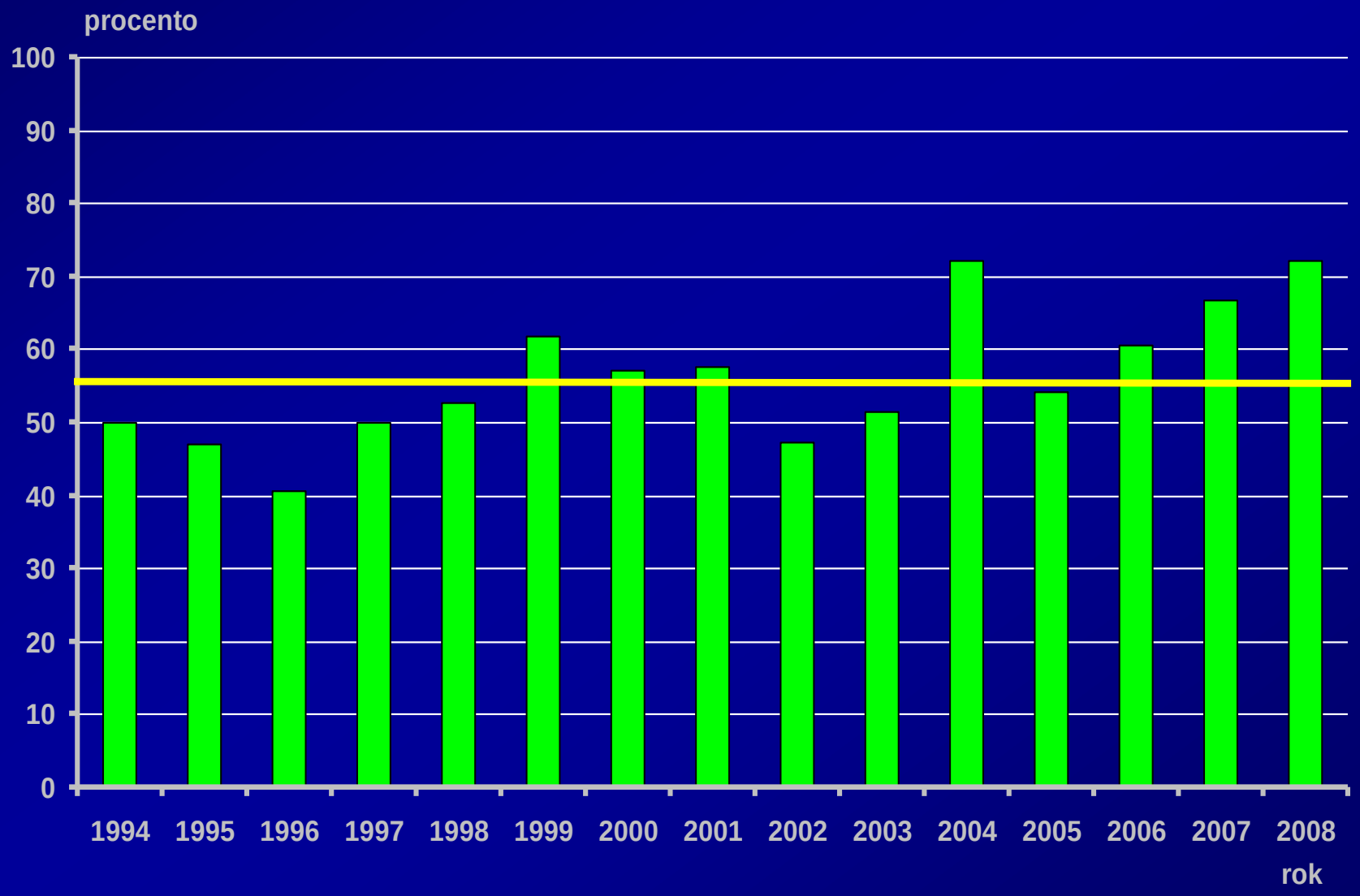
Incidence Patauova syndromu v ČR 1994 - 2008



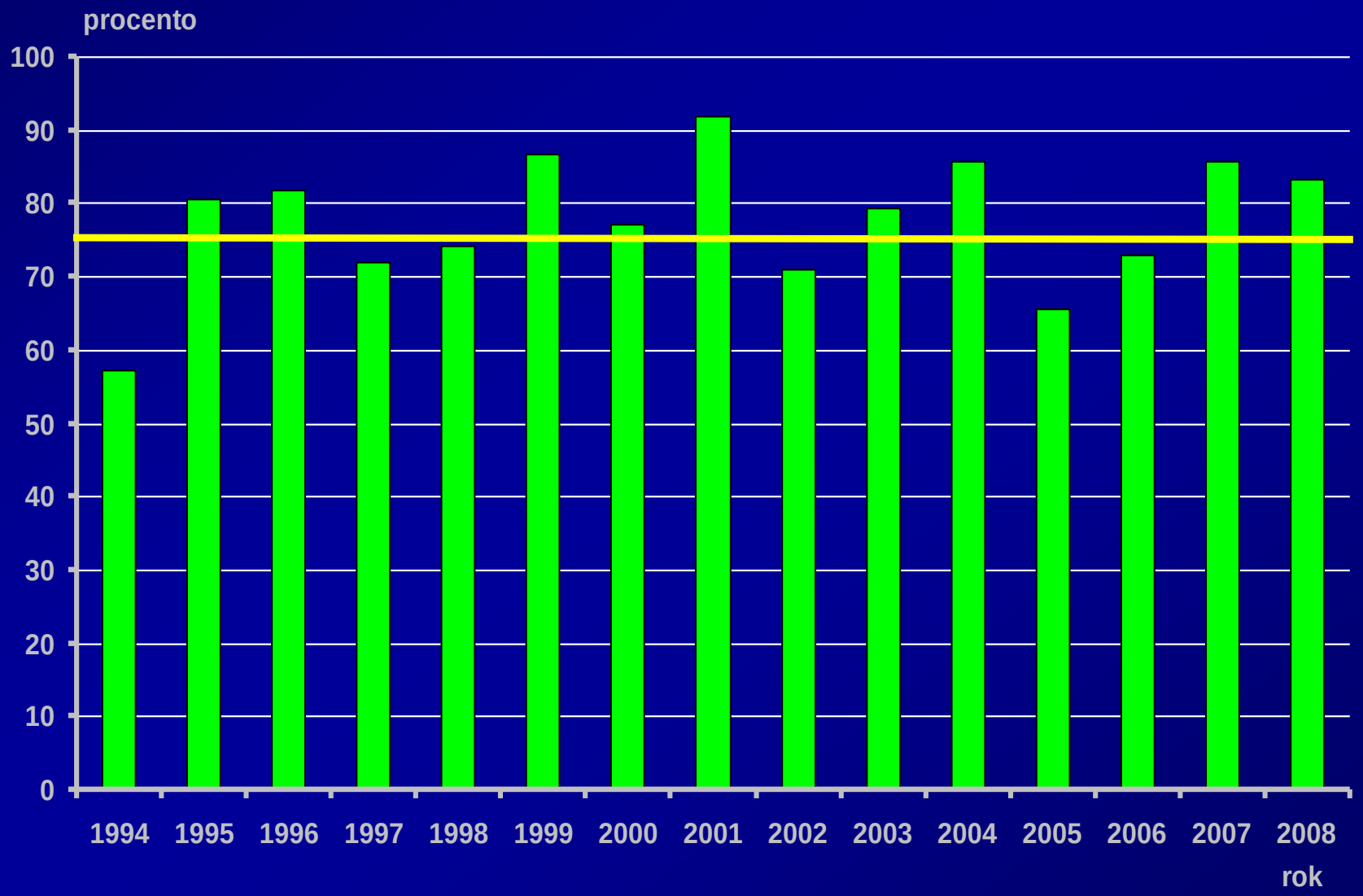
Spina bifida – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008



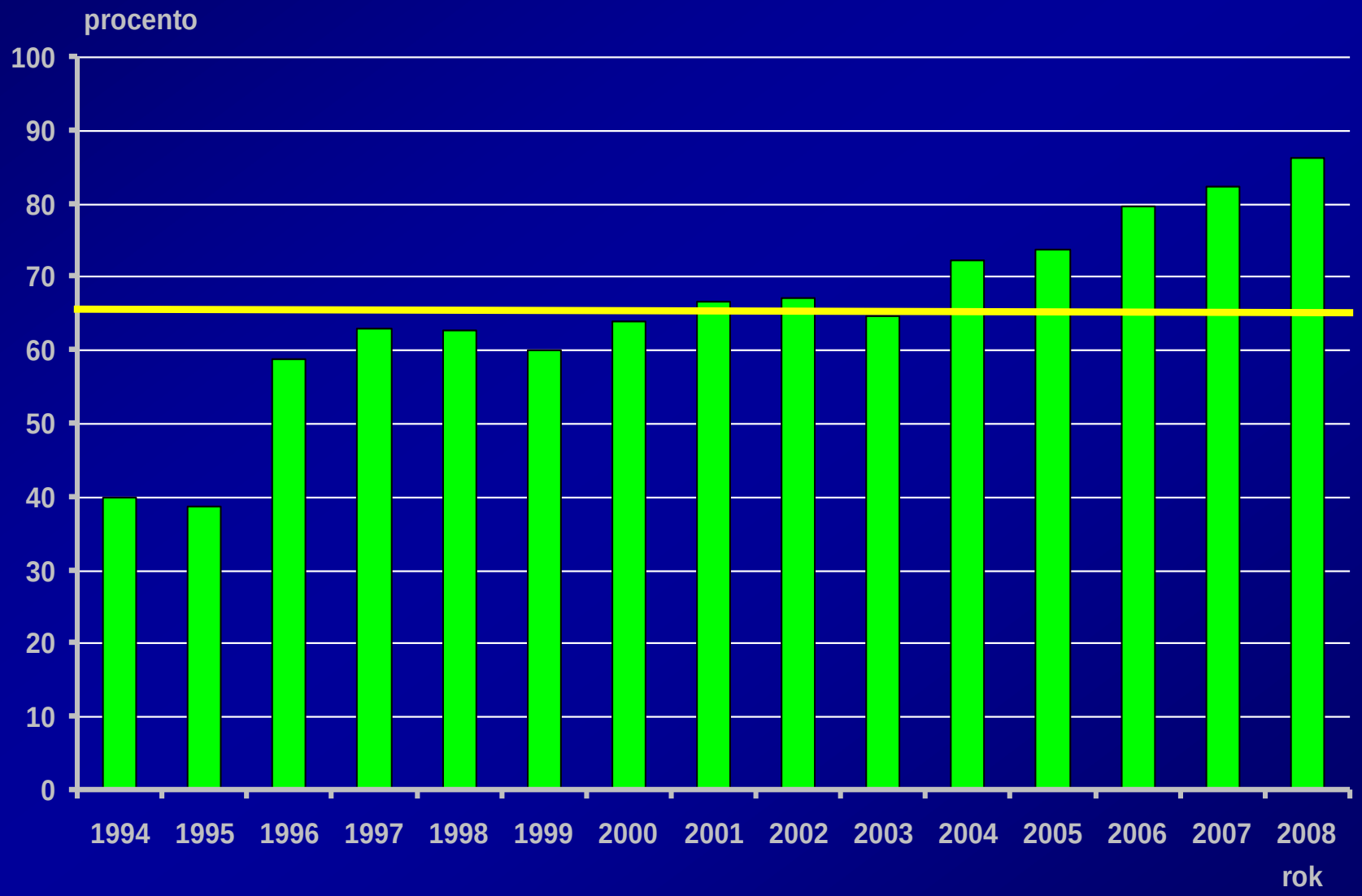
Omfalokéla – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008



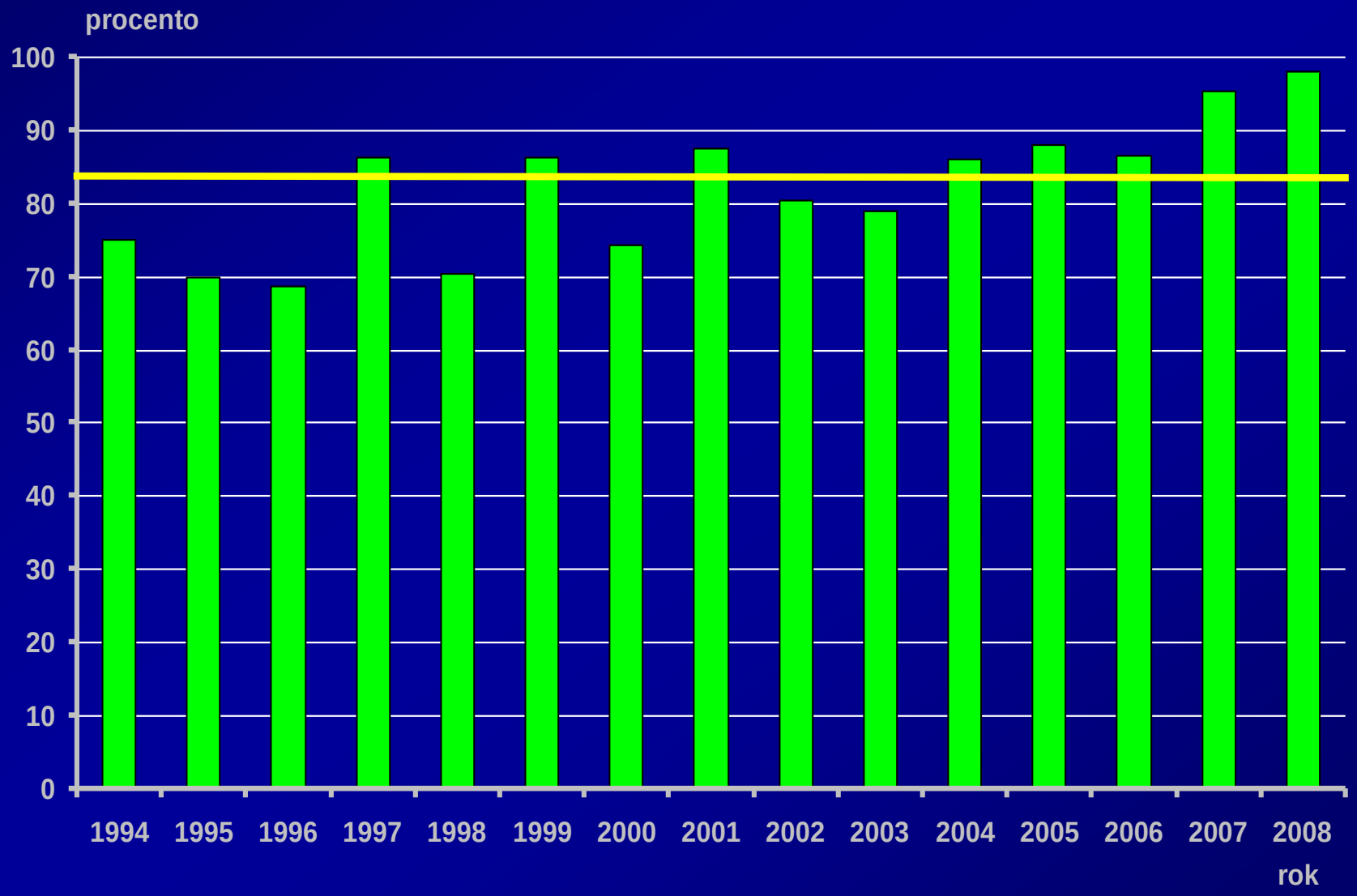
Gastroschíza – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008



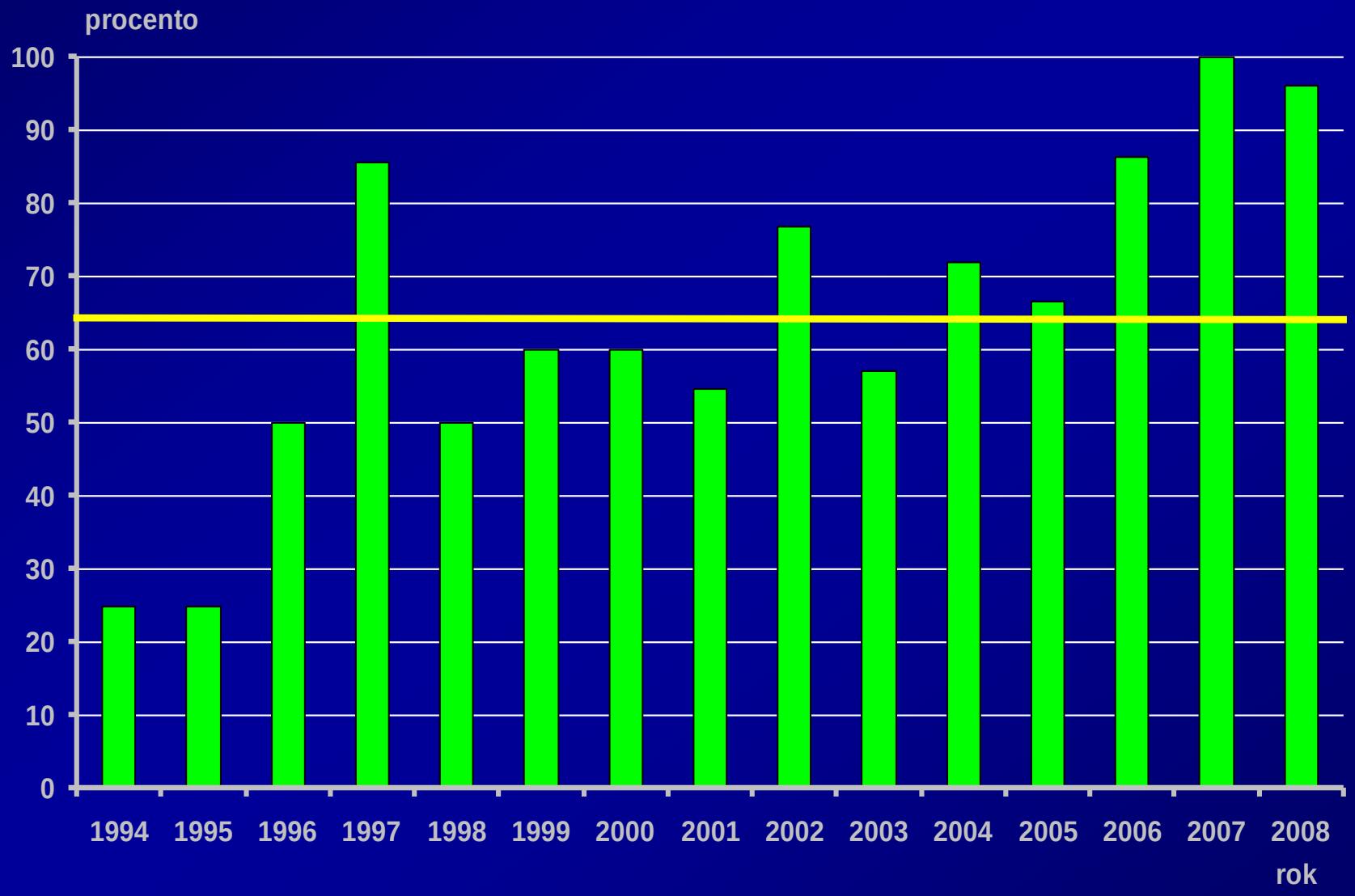
Downův syndrom – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008



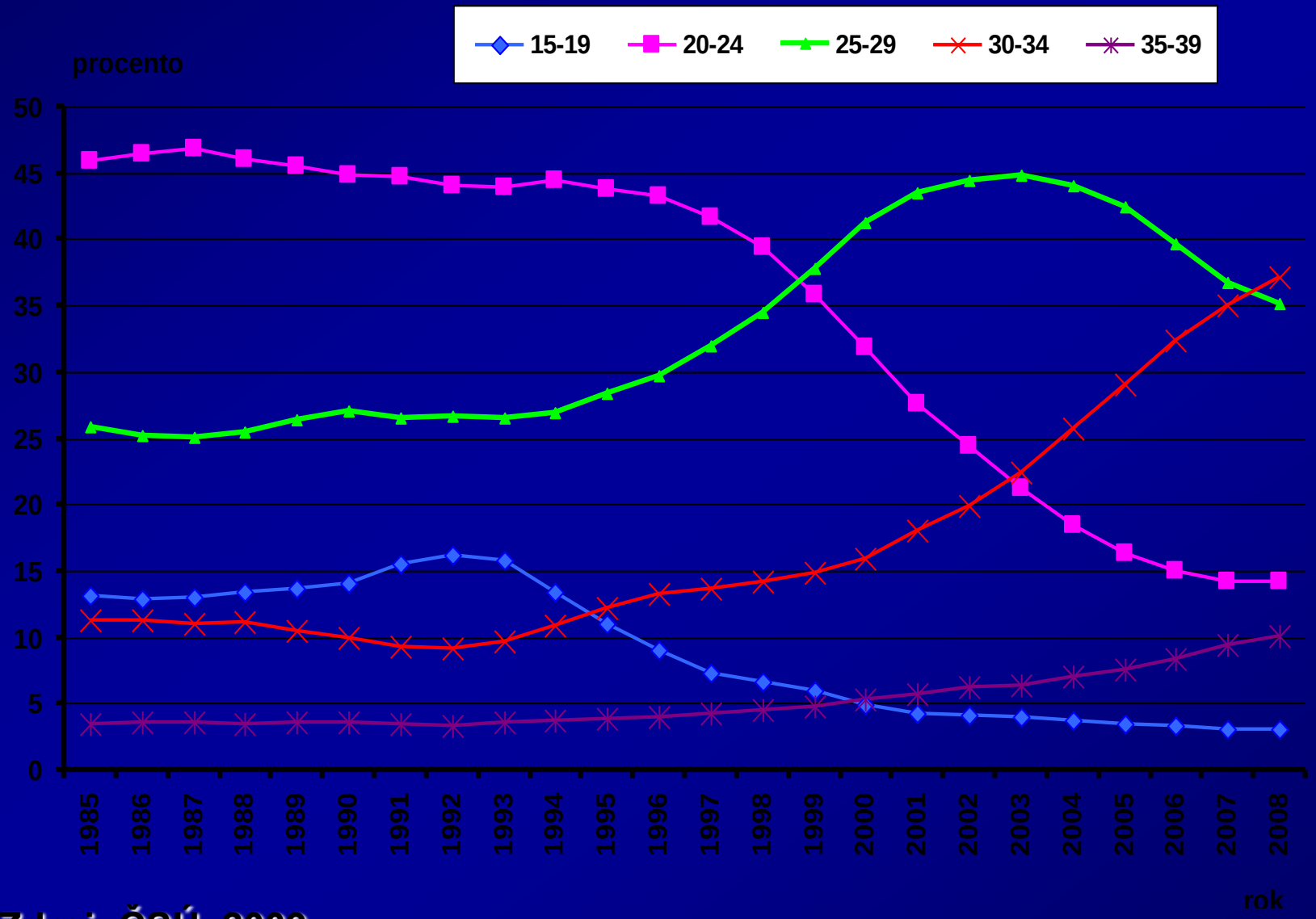
Edwardsův syndrom – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008



Patauův syndrom – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008

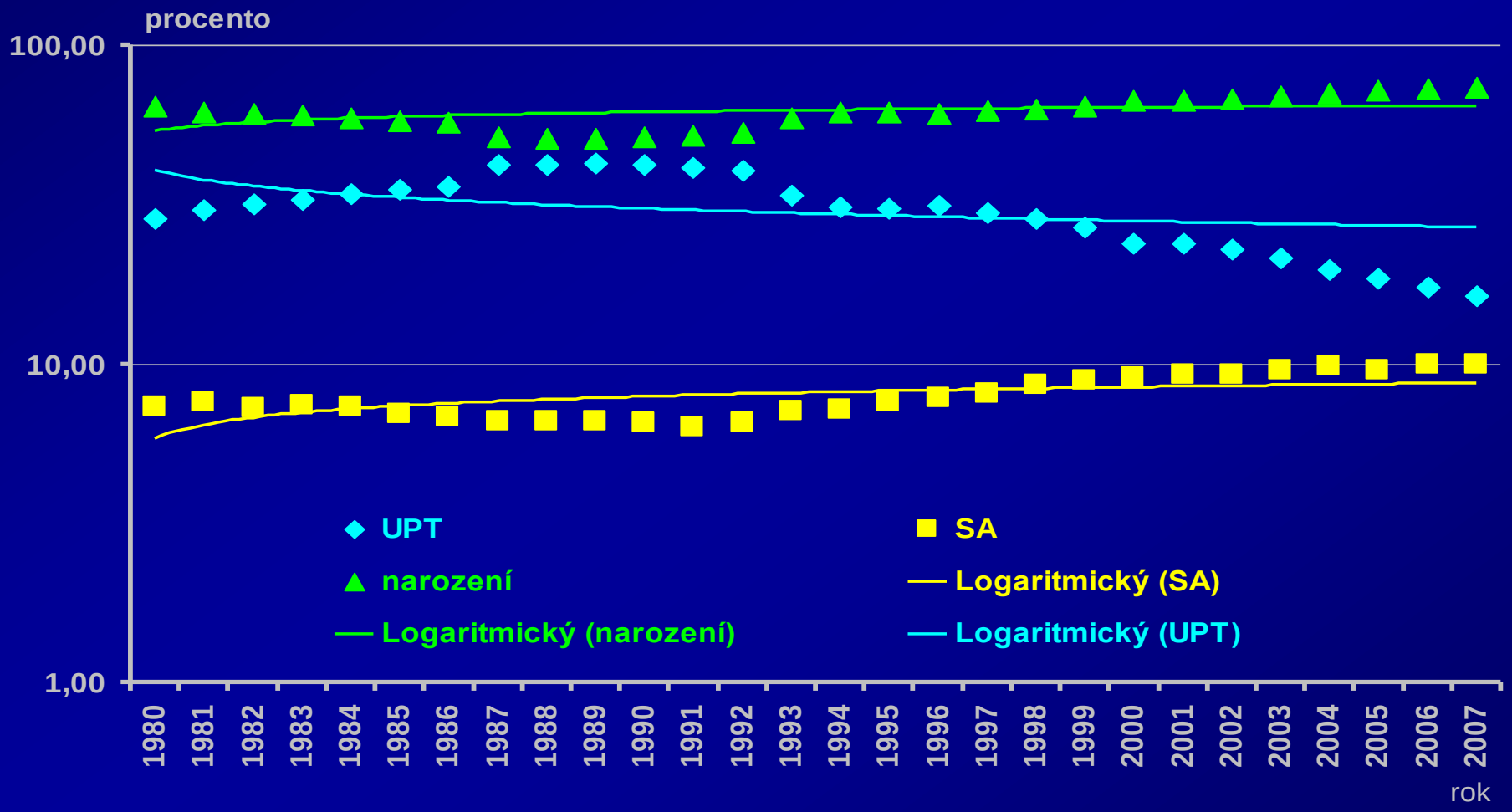


Vývoj podílu živě narozených podle věku matky, ČR 1985 - 2008



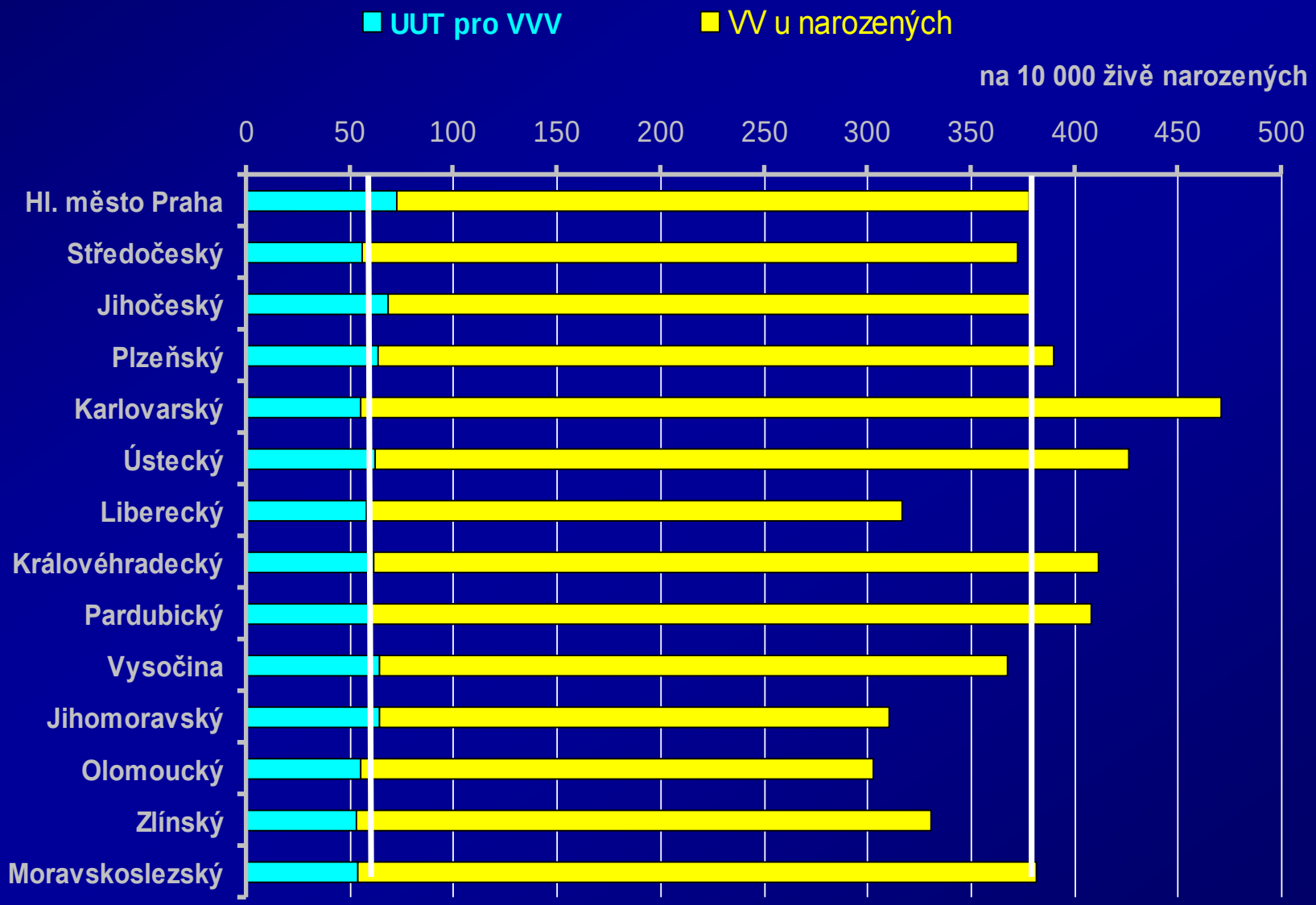
Zdroj: ČSÚ, 2009

Vývoj počtu ukončených těhotenství a narozených dětí – ČR, 1980 – 2007
osud těhotenství – procento z celku

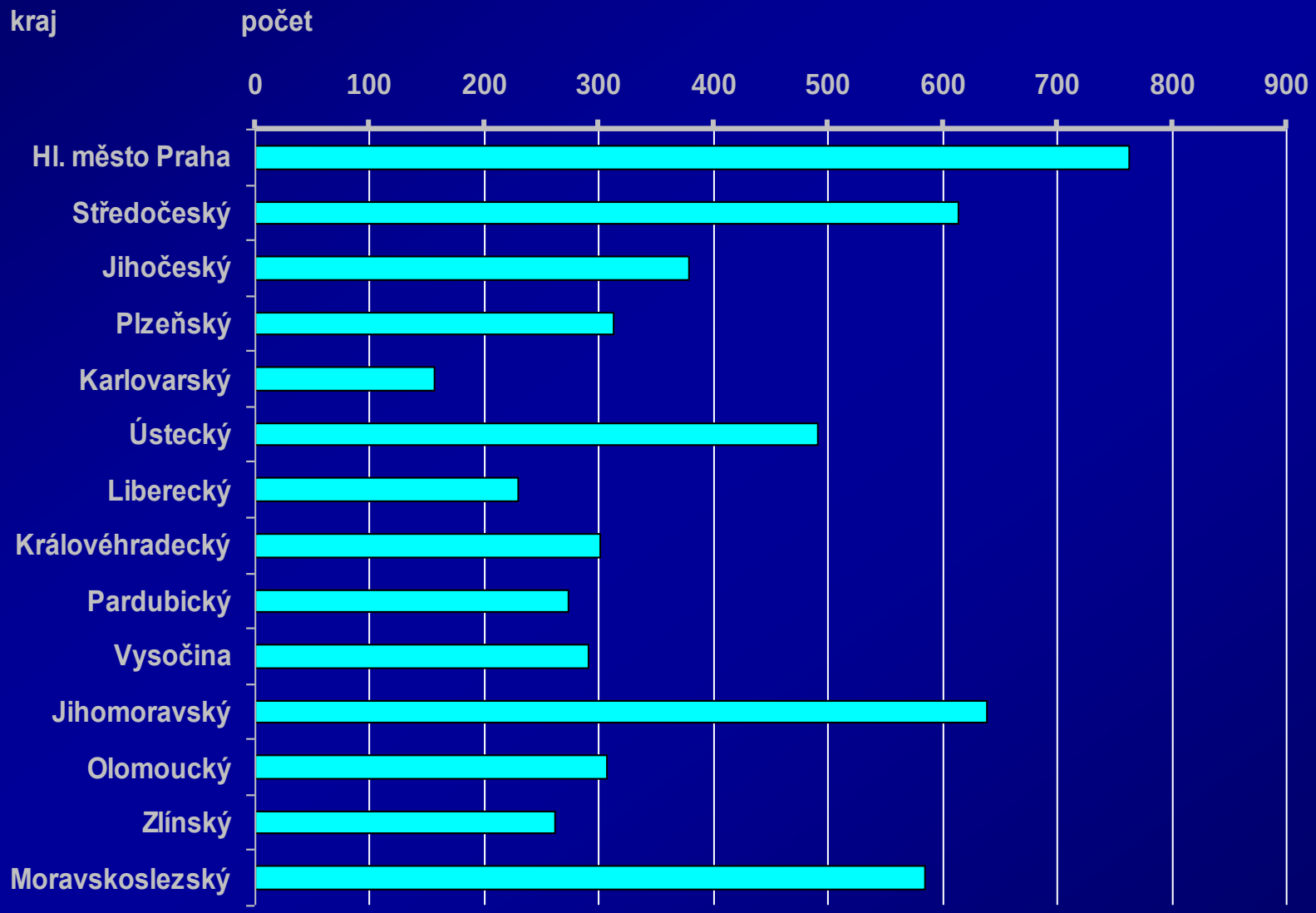


ÚZIS, 2008

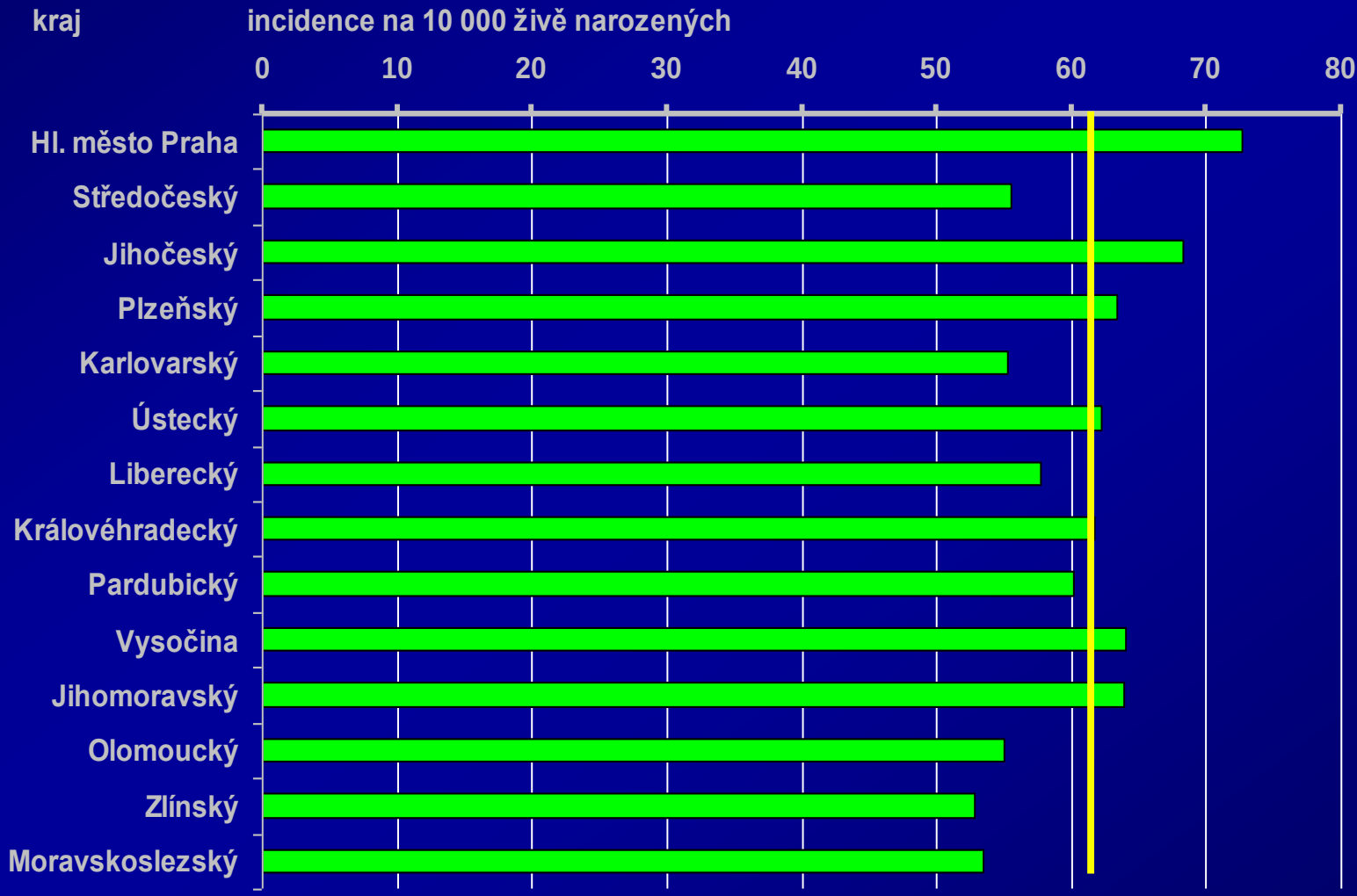
Celkové incidence vrozených vad v jednotlivých krajích ČR 2000 - 2008



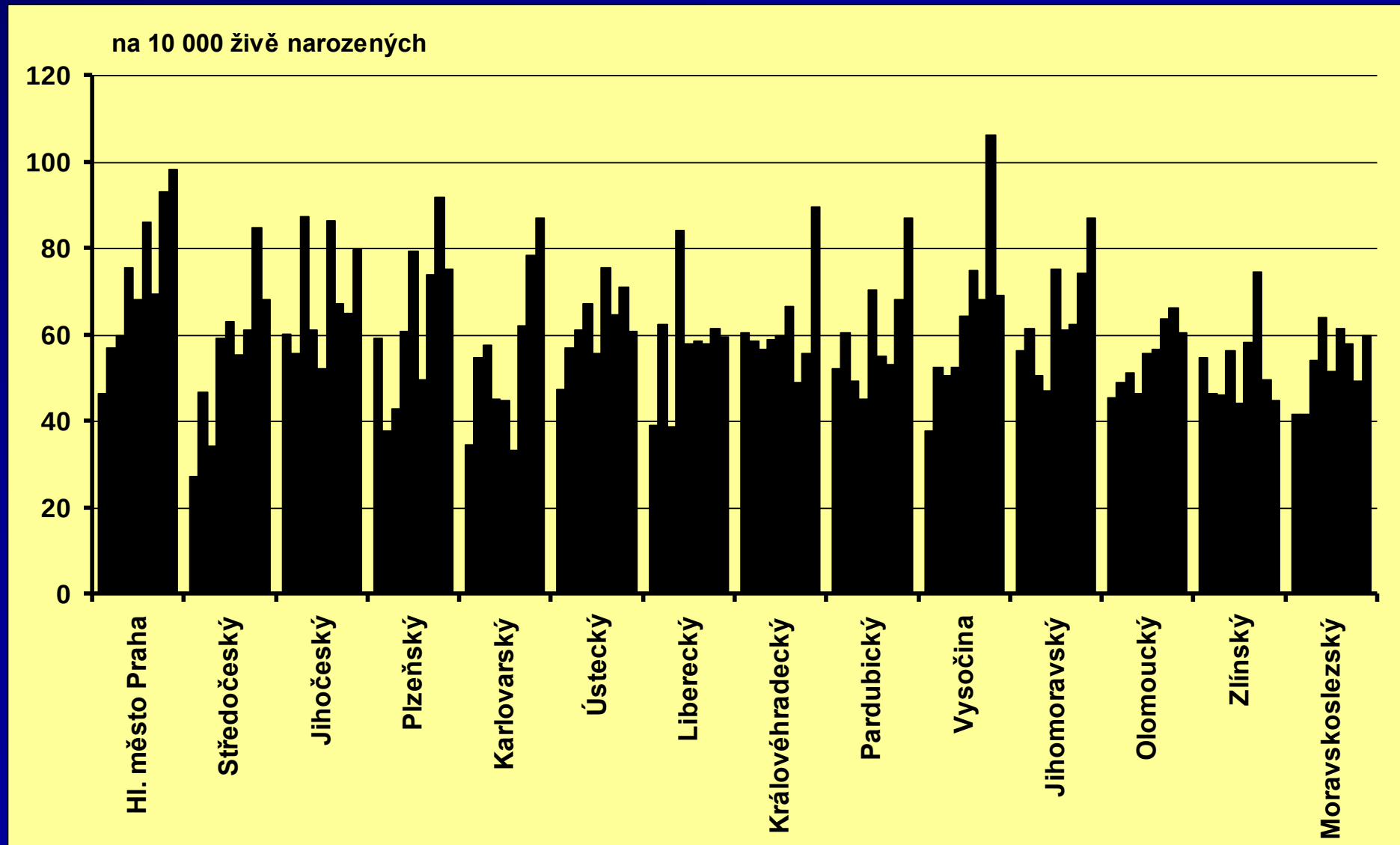
Počet výkonů prenatální diagnostiky v jednotlivých krajích ČR 2000 - 2008



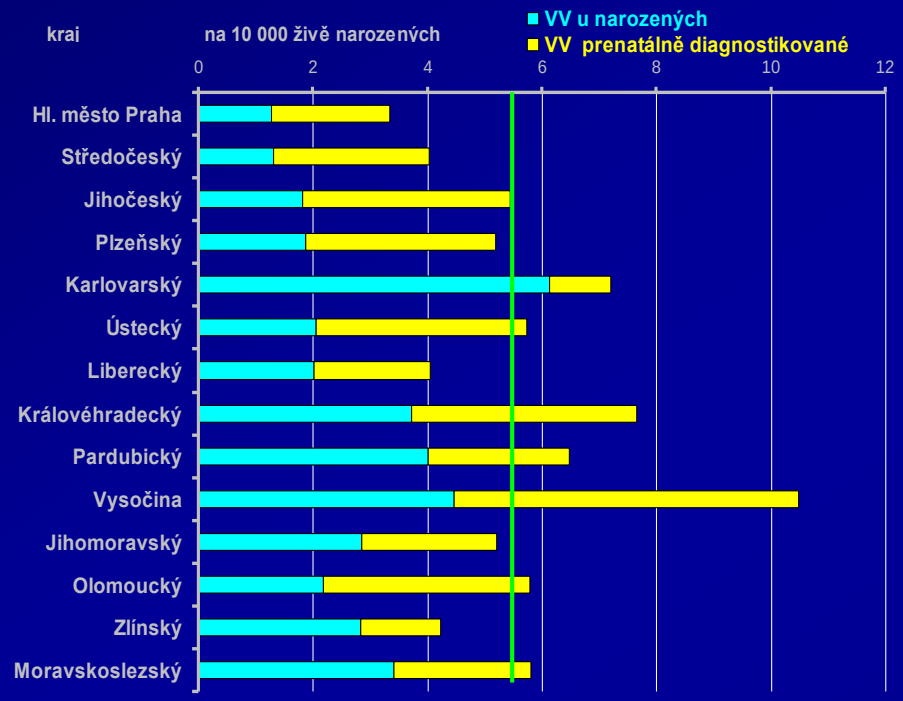
Incidence výkonů prenatální diagnostiky v jednotlivých krajích ČR 2000 - 2008

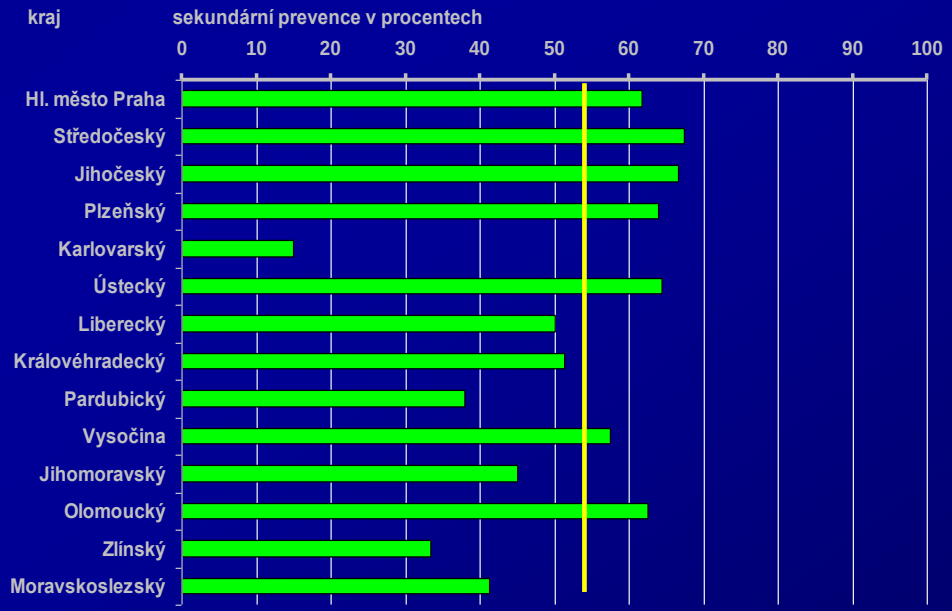


Incidence výkonů prenatální diagnostiky v jednotlivých krajích ČR 2000 - 2008



Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – spina bifida

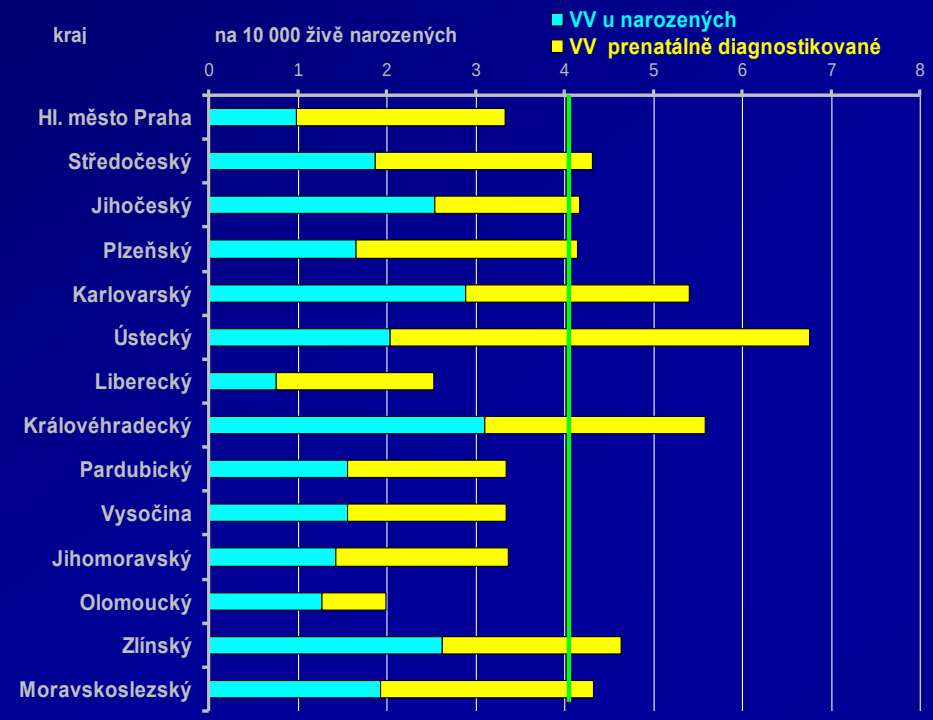


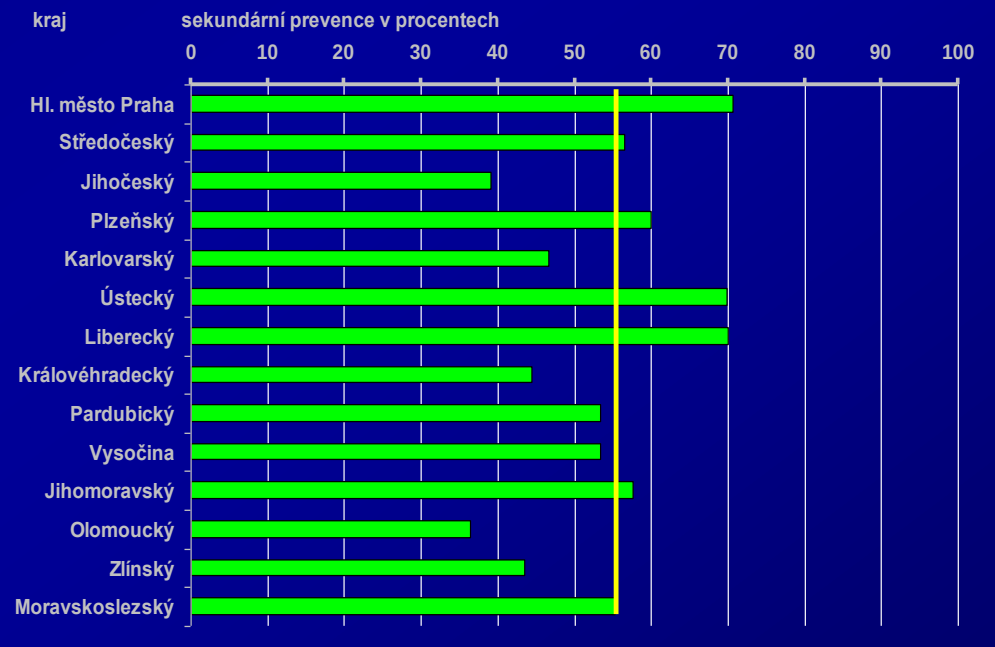


Spina bifida v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	2	16	0	7
Středočeský	4	25	0	8
Jihočeský	2	18	0	8
Plzeňský	6	9	1	3
Karlovarský	1	1	0	7
Ústecký	1	26	0	14
Liberecký	2	6	0	1
Královéhradecký	3	16	0	4
Pardubický	1	9	0	12
Vysočina	2	25	0	10
Jihomoravský	3	20	1	13
Olomoucký	3	20	0	6
Zlínský	0	7	0	4
Moravskoslezský	6	20	1	9

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – omfalokéla

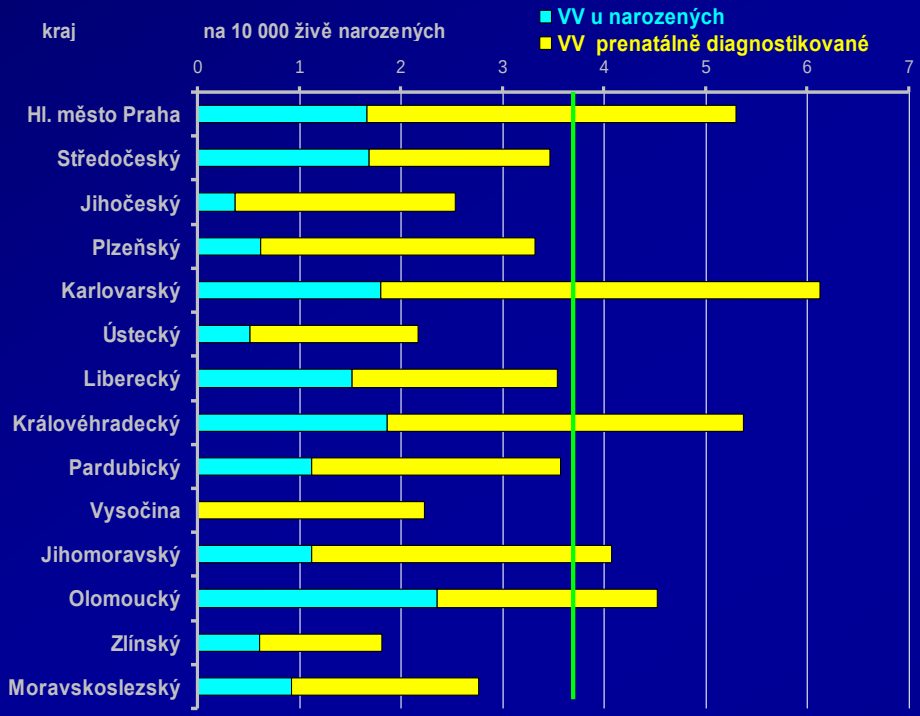


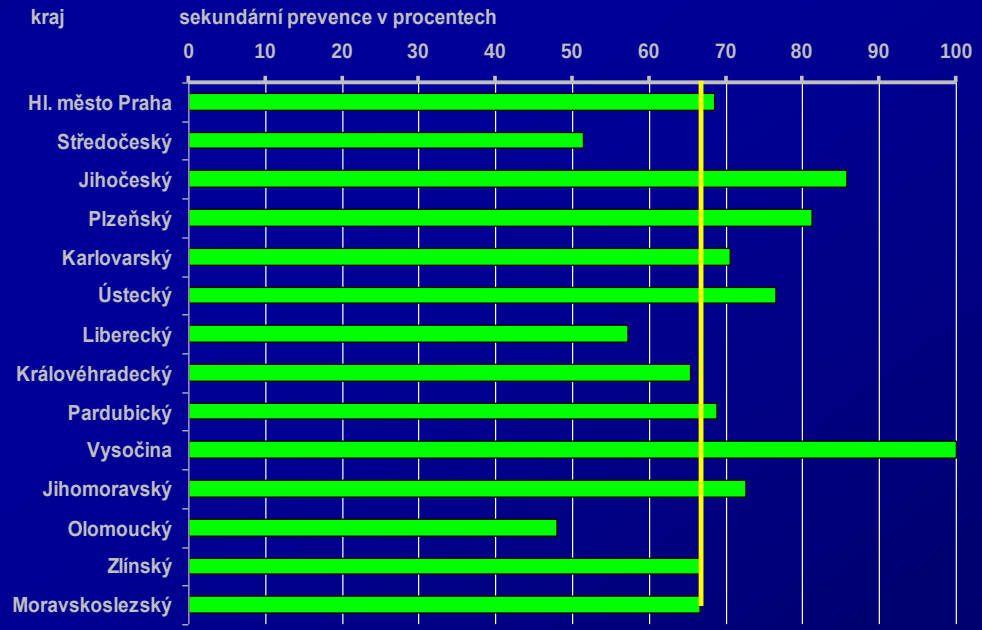


Omfalokéla v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	2	9	0	7
Středočeský	3	11	1	11
Jihočeský	5	14	0	7
Plzeňský	0	10	1	5
Karlovarský	3	2	0	5
Ústecký	2	15	0	4
Liberecký	1	3	0	1
Královéhradecký	0	2	1	4
Pardubický	0	3	0	4
Vysočina	0	11	0	7
Jihomoravský	2	9	1	3
Olomoucký	0	5	0	4
Zlínský	0	6	1	7
Moravskoslezský	0	13	3	11

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – gastroschíza

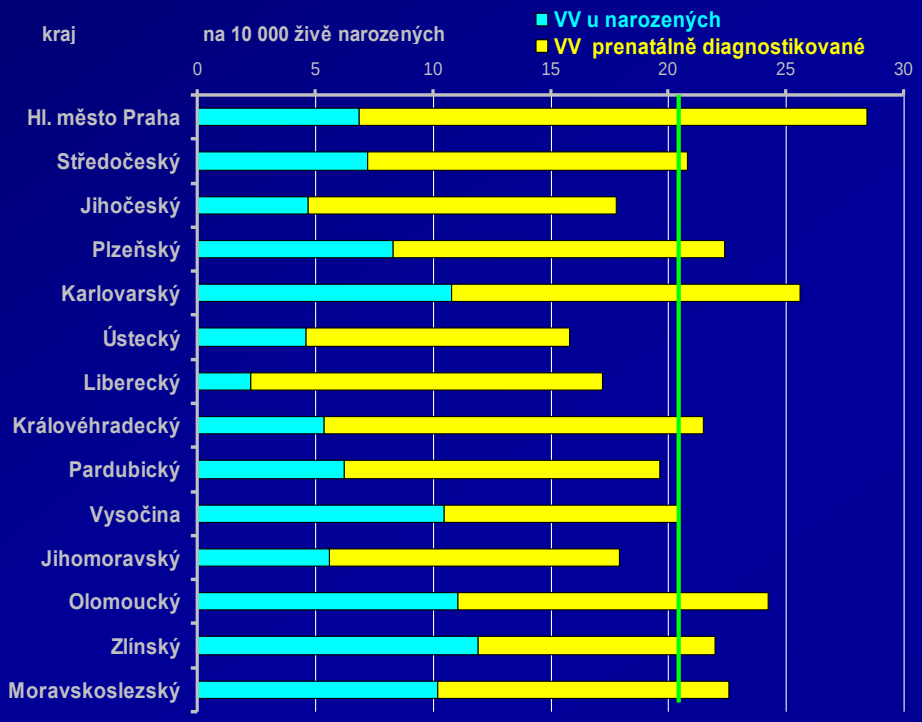


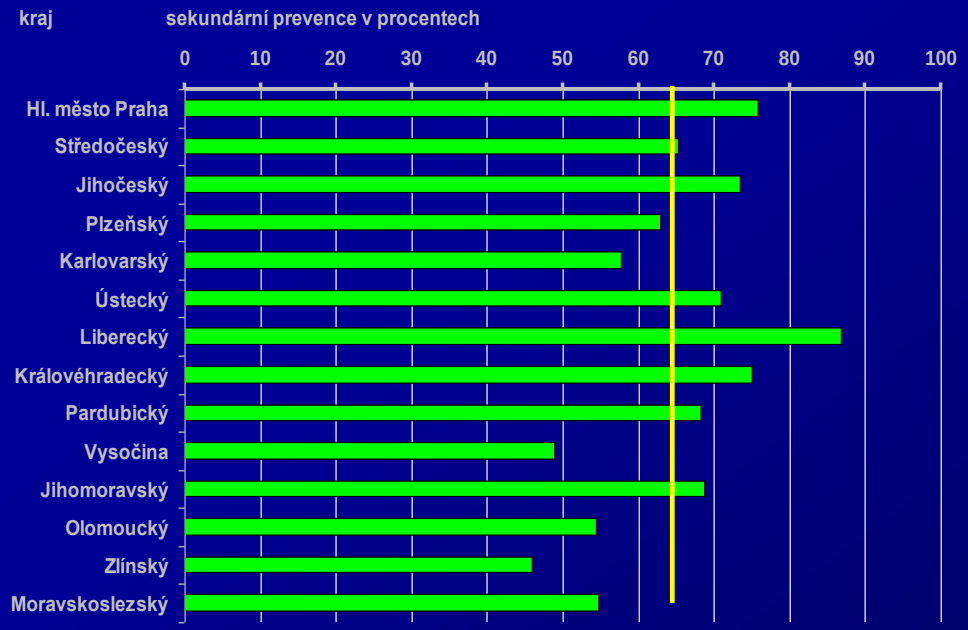


Gastroschíza v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	4	19	2	8
Středočeský	6	20	0	11
Jihočeský	0	8	0	1
Plzeňský	0	11	0	3
Karlovarský	1	6	0	1
Ústecký	4	31	0	1
Liberecký	0	6	0	3
Královéhradecký	0	10	1	3
Pardubický	3	4	1	2
Vysočina	1	9	0	1
Jihomoravský	0	18	0	5
Olomoucký	1	5	0	2
Zlínský	0	6	0	5
Moravskoslezský	2	19	0	3

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – Downův syndrom

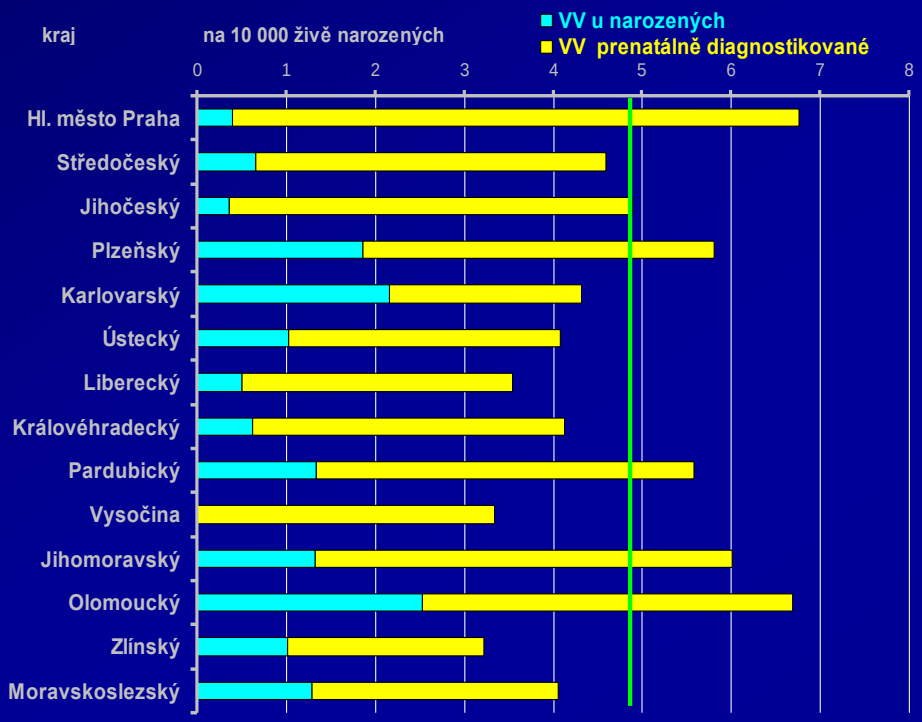


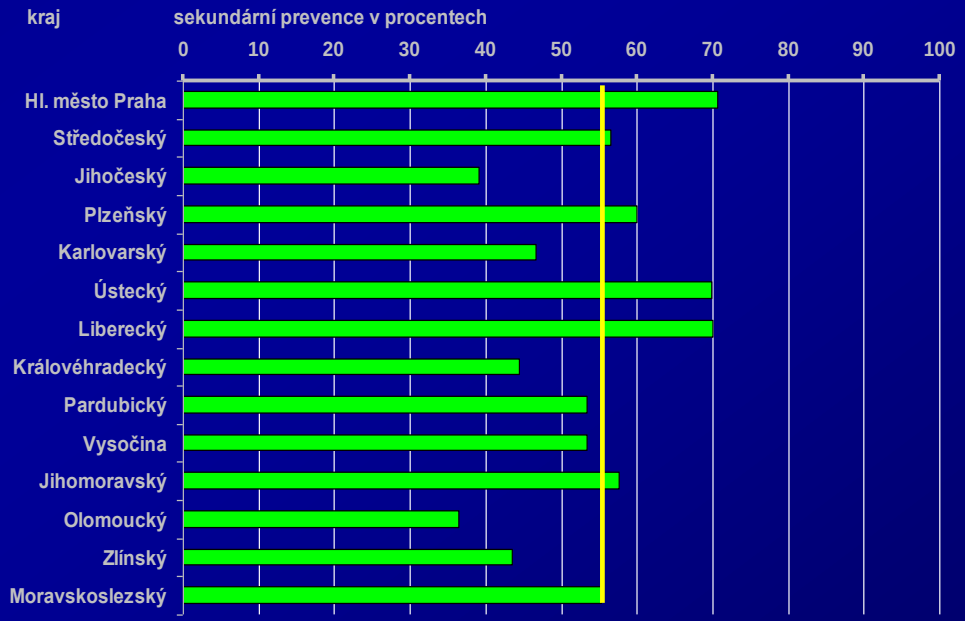


Downův syndrom v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	37	183	1	46
Středočeský	19	126	5	52
Jihočeský	12	60	0	11
Plzeňský	13	55	1	23
Karlovarský	12	30	0	18
Ústecký	13	75	1	28
Liberecký	8	51	2	7
Královéhradecký	17	61	1	22
Pardubický	11	49	2	12
Vysočina	10	35	0	28
Jihomoravský	29	92	2	38
Olomoucký	12	53	1	25
Zlínský	6	44	3	35
Moravskoslezský	20	114	3	62

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – Edwardsův syndrom

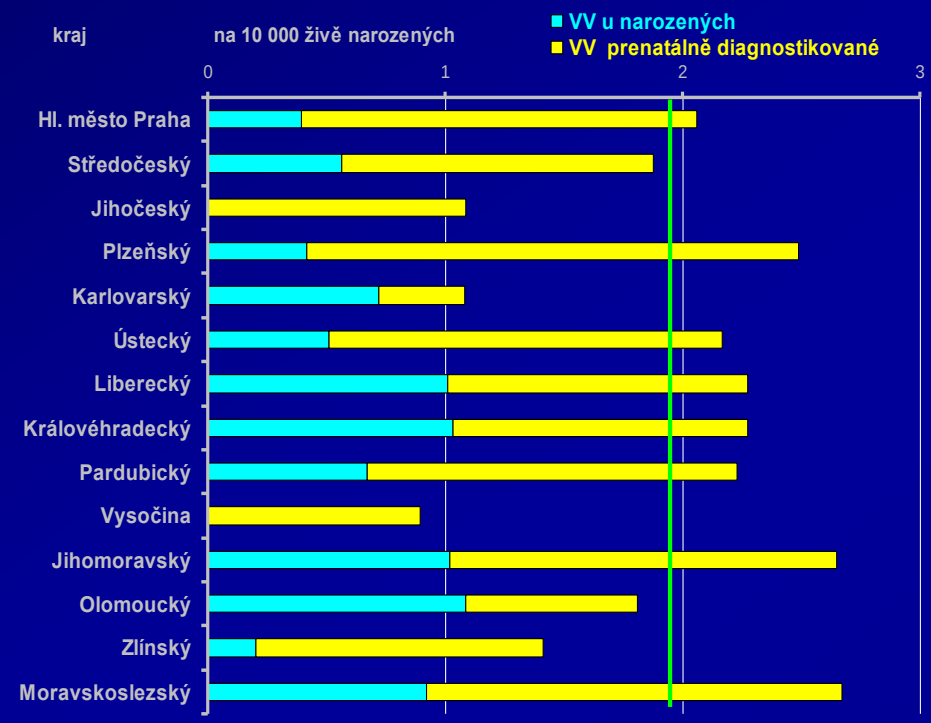


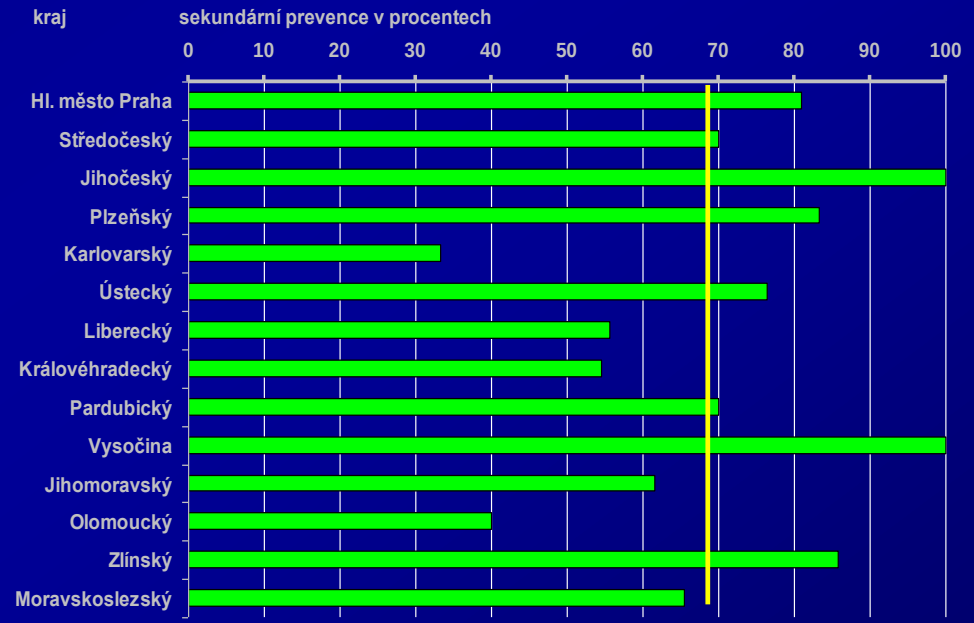


Edwardsův syndrom v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	15	51	0	5
Středočeský	5	37	0	5
Jihočeský	2	19	0	1
Plzeňský	1	18	0	5
Karlovarský	0	6	0	2
Ústecký	2	21	0	4
Liberecký	1	10	0	1
Královéhradecký	1	15	0	3
Pardubický	3	17	0	2
Vysočina	3	13	0	1
Jihomoravský	13	34	0	7
Olomoucký	1	19	0	3
Zlínský	1	11	0	2
Moravskoslezský	4	27	0	7

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 – Patauův syndrom

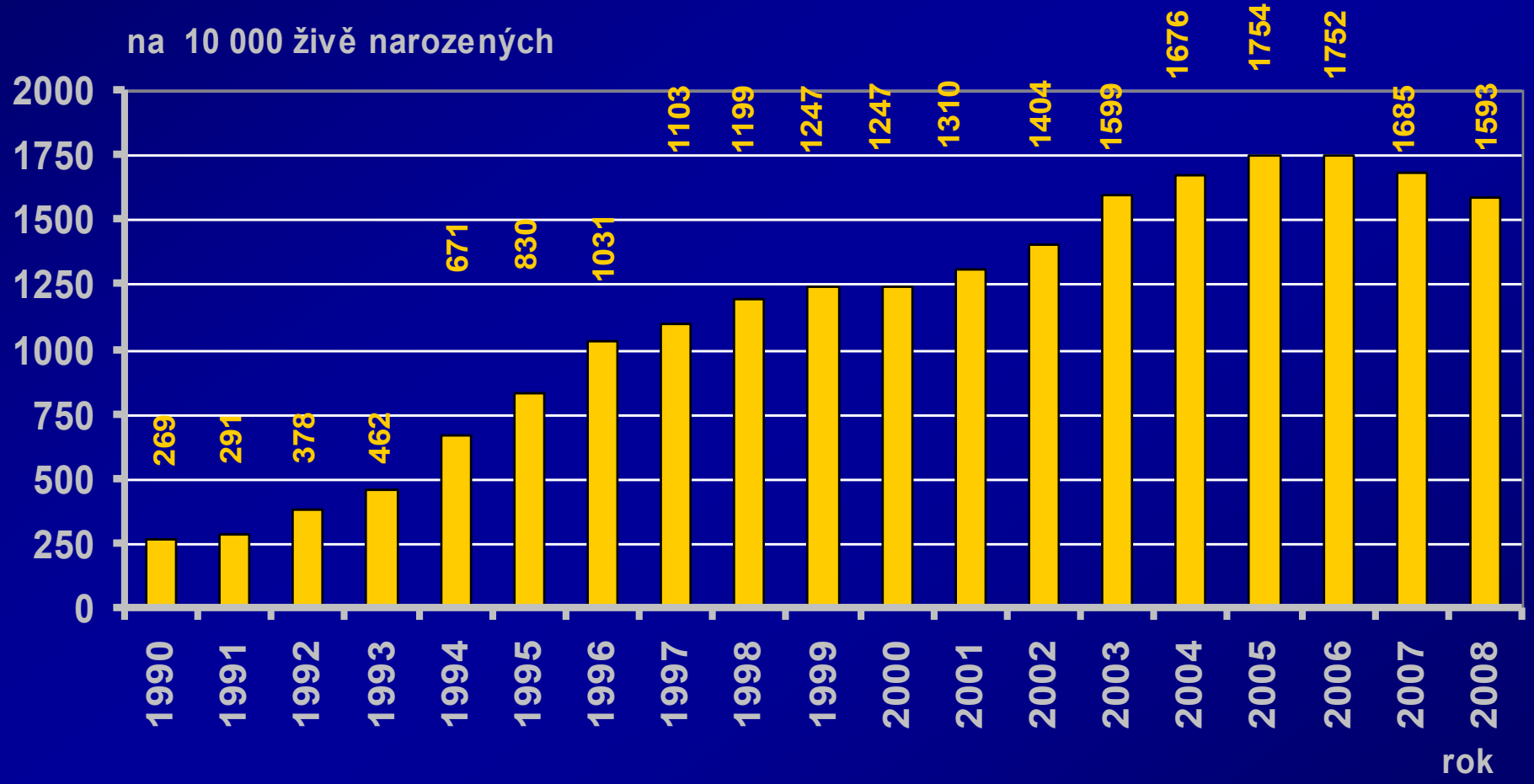




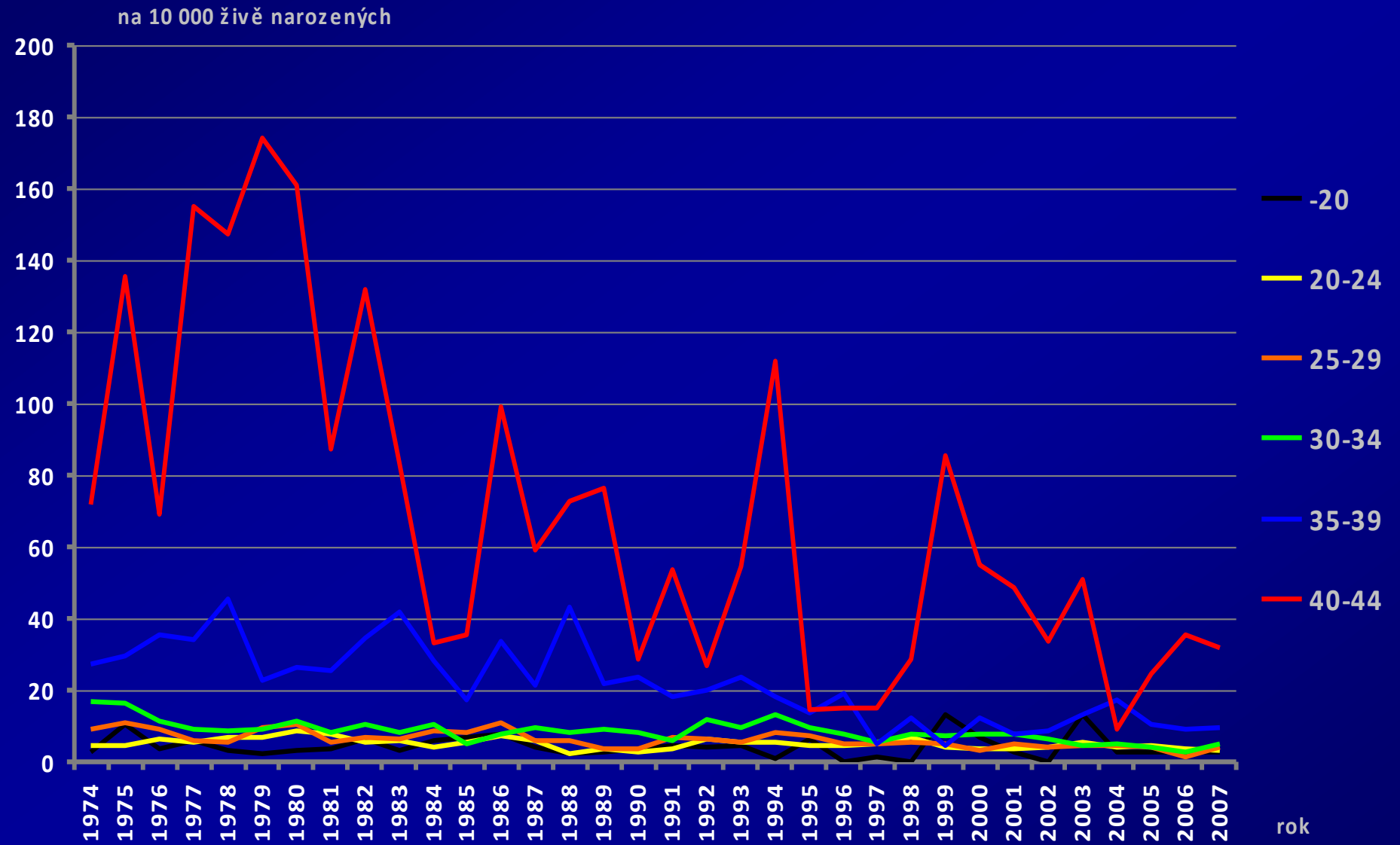
Patauův syndrom v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	3	13	0	1
Středočeský	2	11	0	4
Jihočeský	0	7	0	2
Plzeňský	1	9	0	1
Karlovarský	0	0	0	2
Ústecký	5	9	0	3
Liberecký	0	6	0	2
Královéhradecký	0	5	0	3
Pardubický	2	6	1	0
Vysočina	1	3	0	1
Jihomoravský	5	11	0	6
Olomoucký	0	2	0	3
Zlínský	0	6	0	3
Moravskoslezský	5	12	0	1

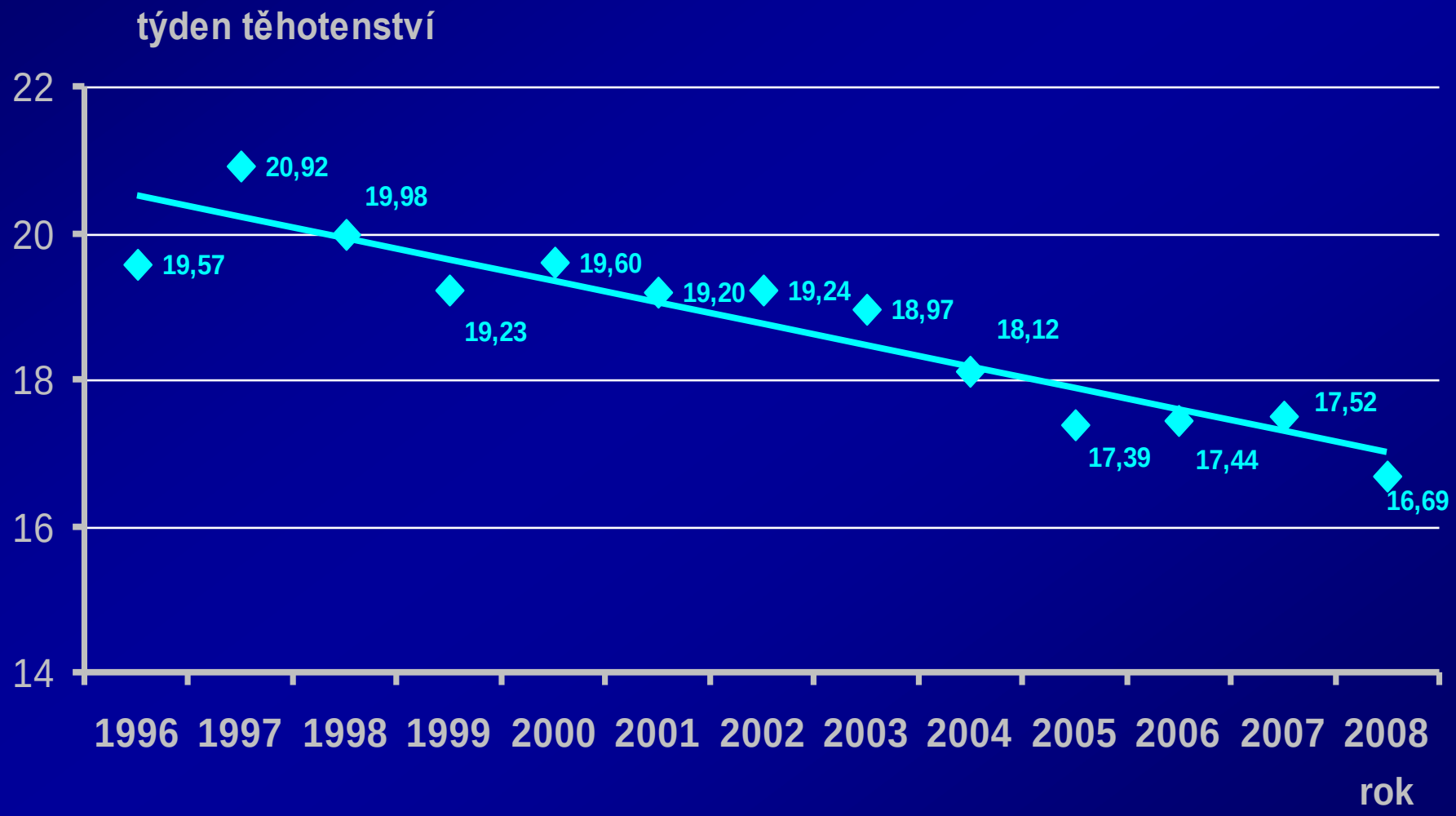
Prenatální diagnostika v ČR, 1990 – 2008 – invazivní vyšetření



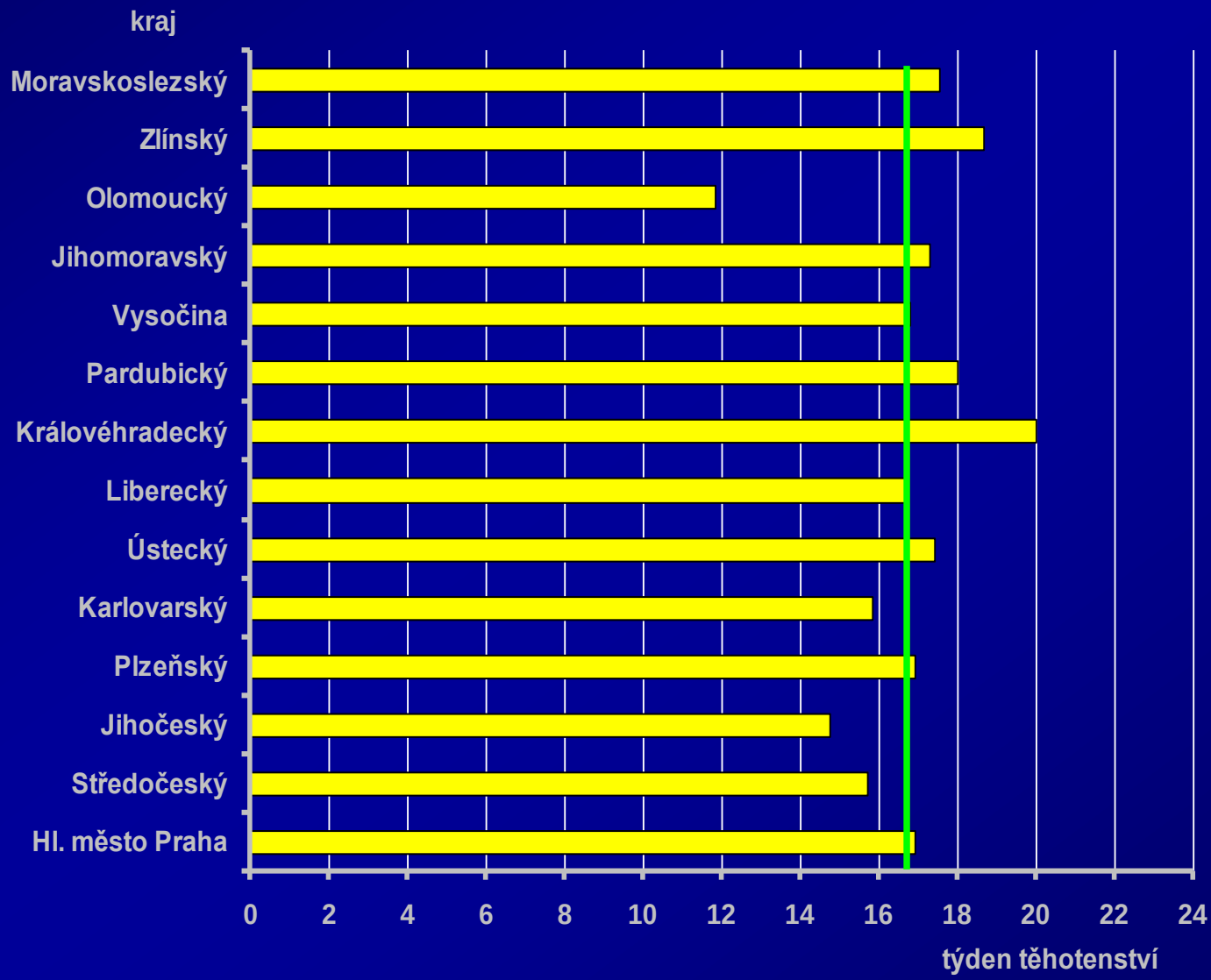
Incidence Downova syndromu podle věku ženy, ČR, 1974 - 2007



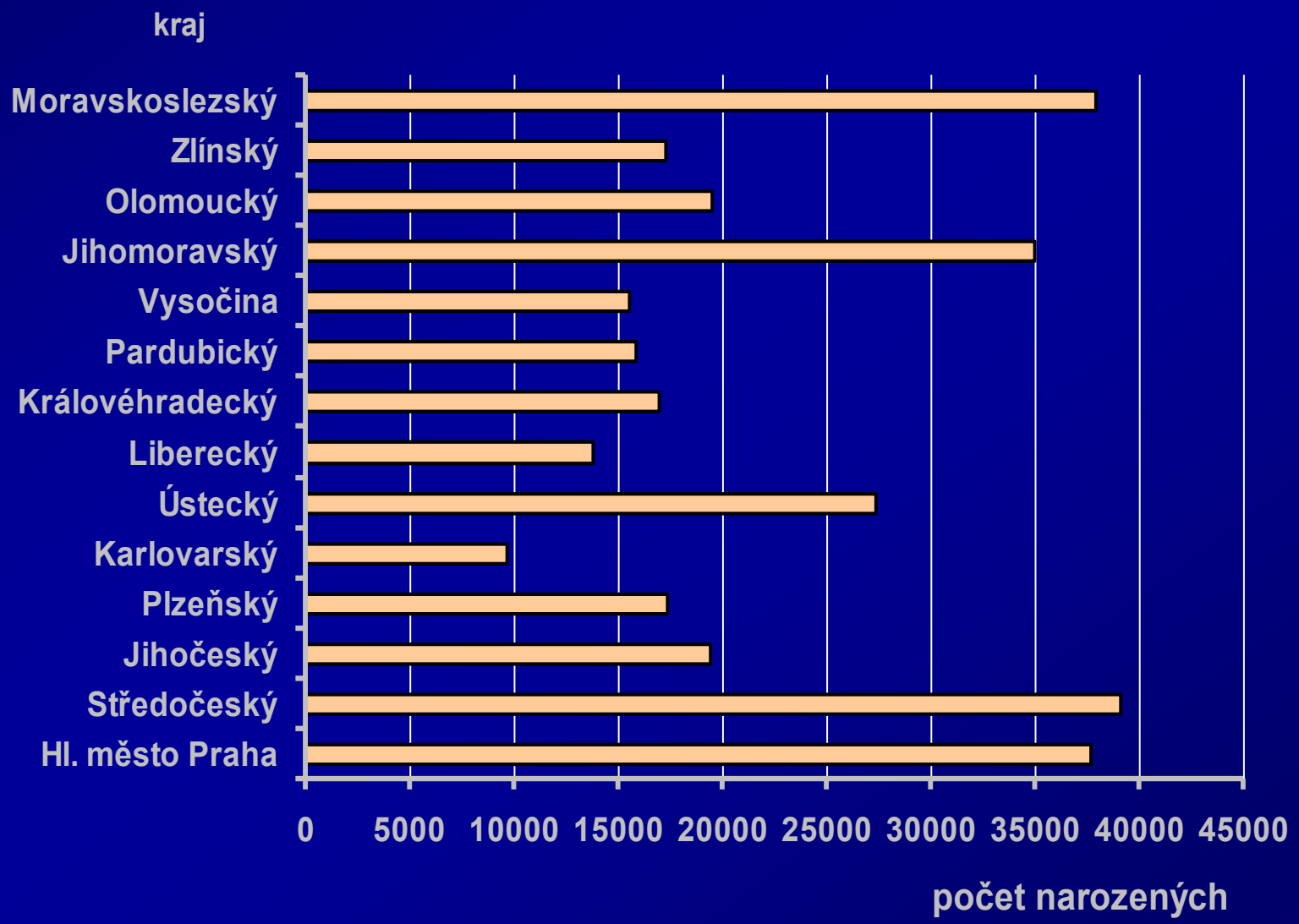
Týden těhotenství při diagnóze Downova syndromu, ČR 1996 - 2008



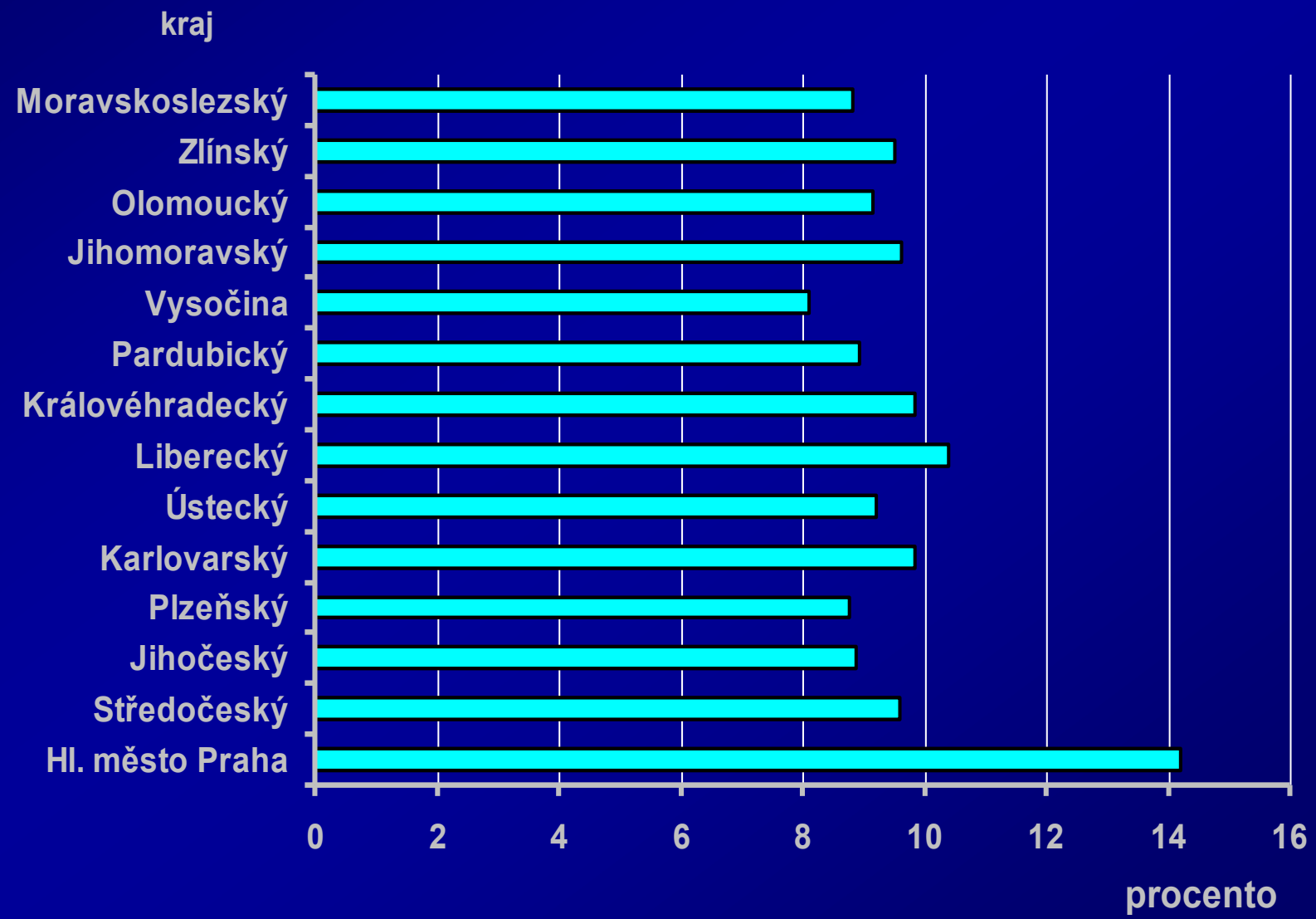
Týden těhotenství při diagnóze Downova syndromu, kraje ČR 2008



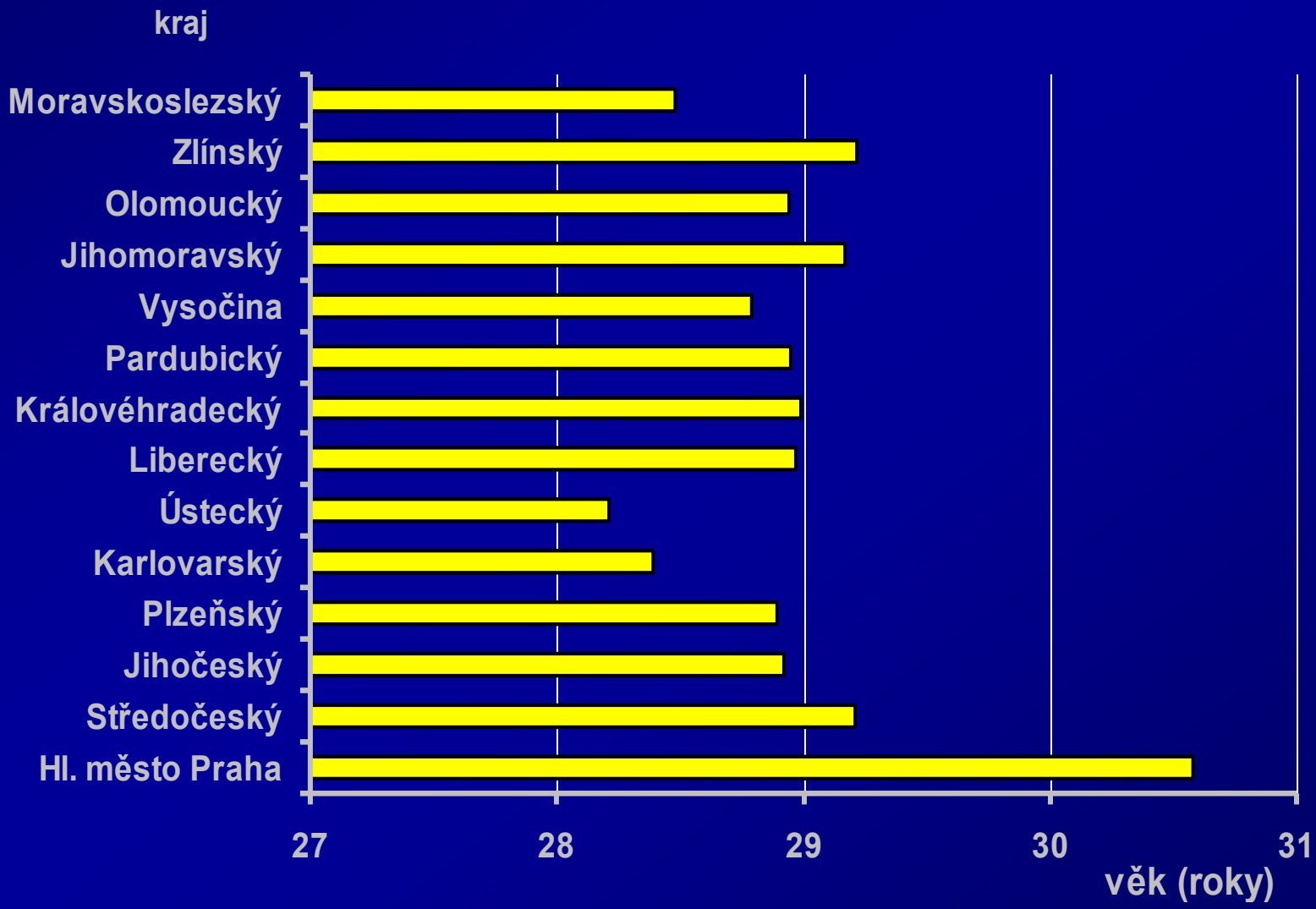
Počet narozených dětí podle jednotlivých krajů ČR, 2005 - 2007



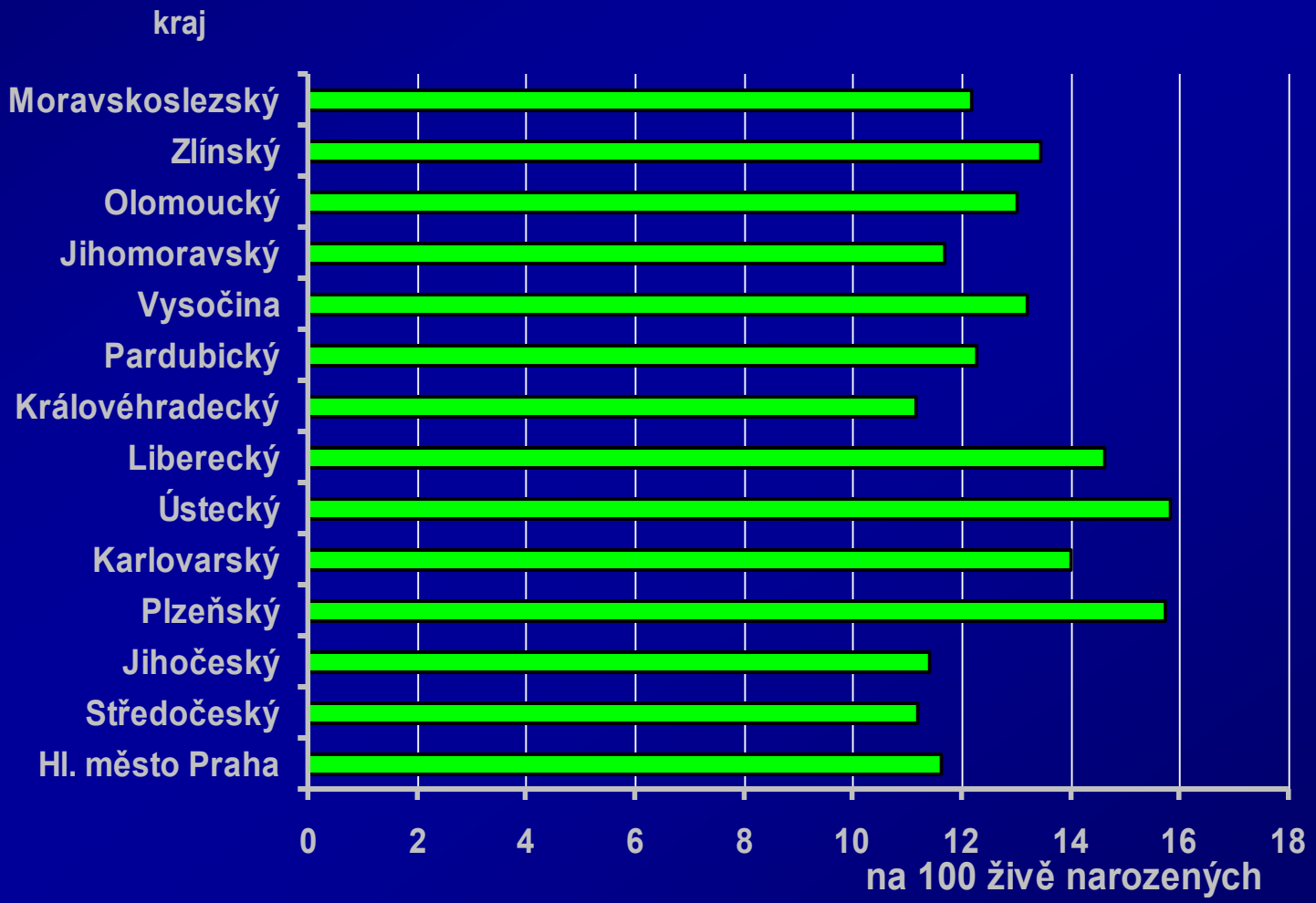
Procento rodiček 35 let a starších podle jednotlivých krajů ČR, 2005 - 2007



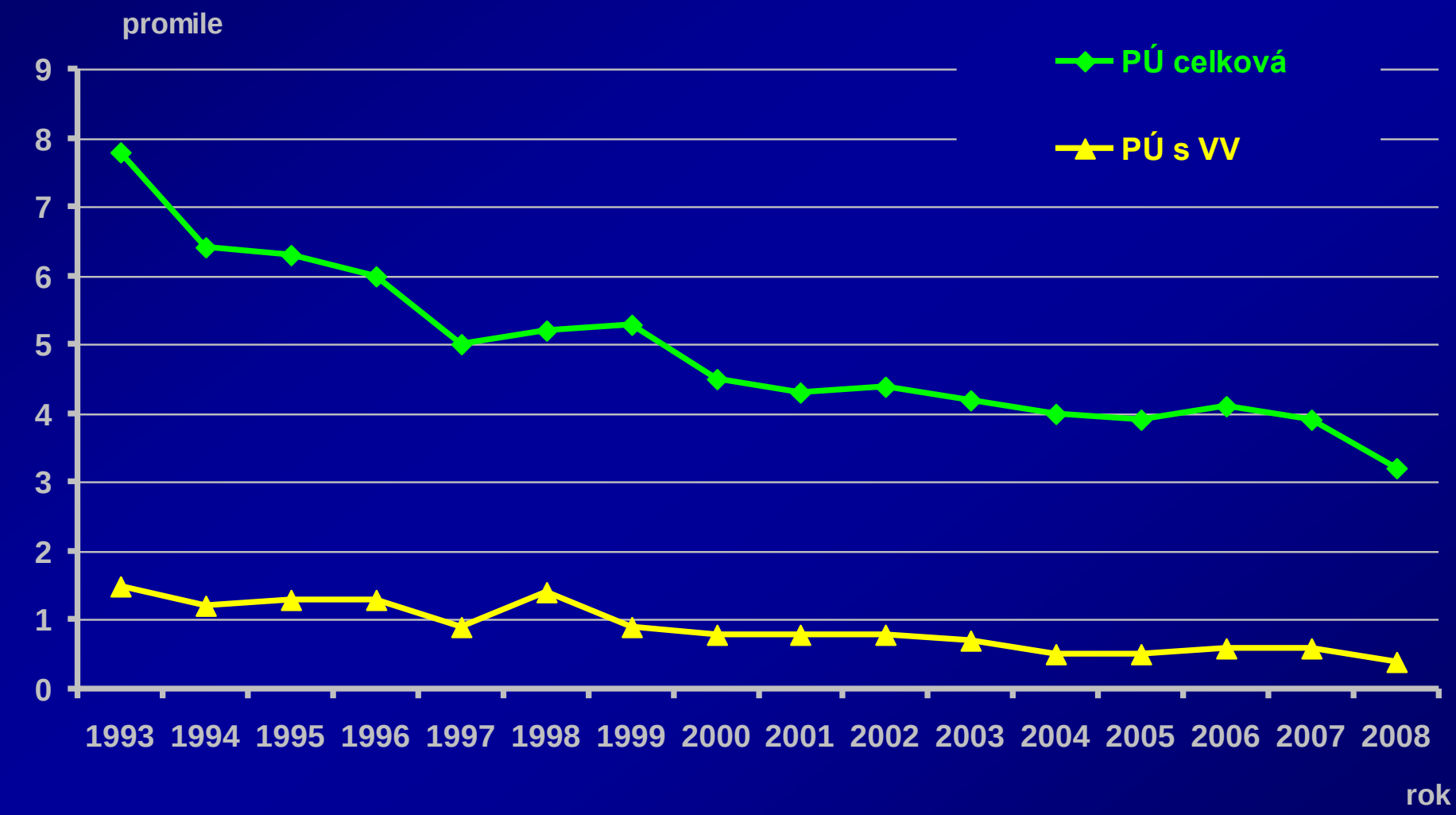
Průměrný věk rodiček podle jednotlivých krajů ČR, 2005 - 2007



Incidence spontánních potratů podle jednotlivých krajů ČR, 2005 - 2007

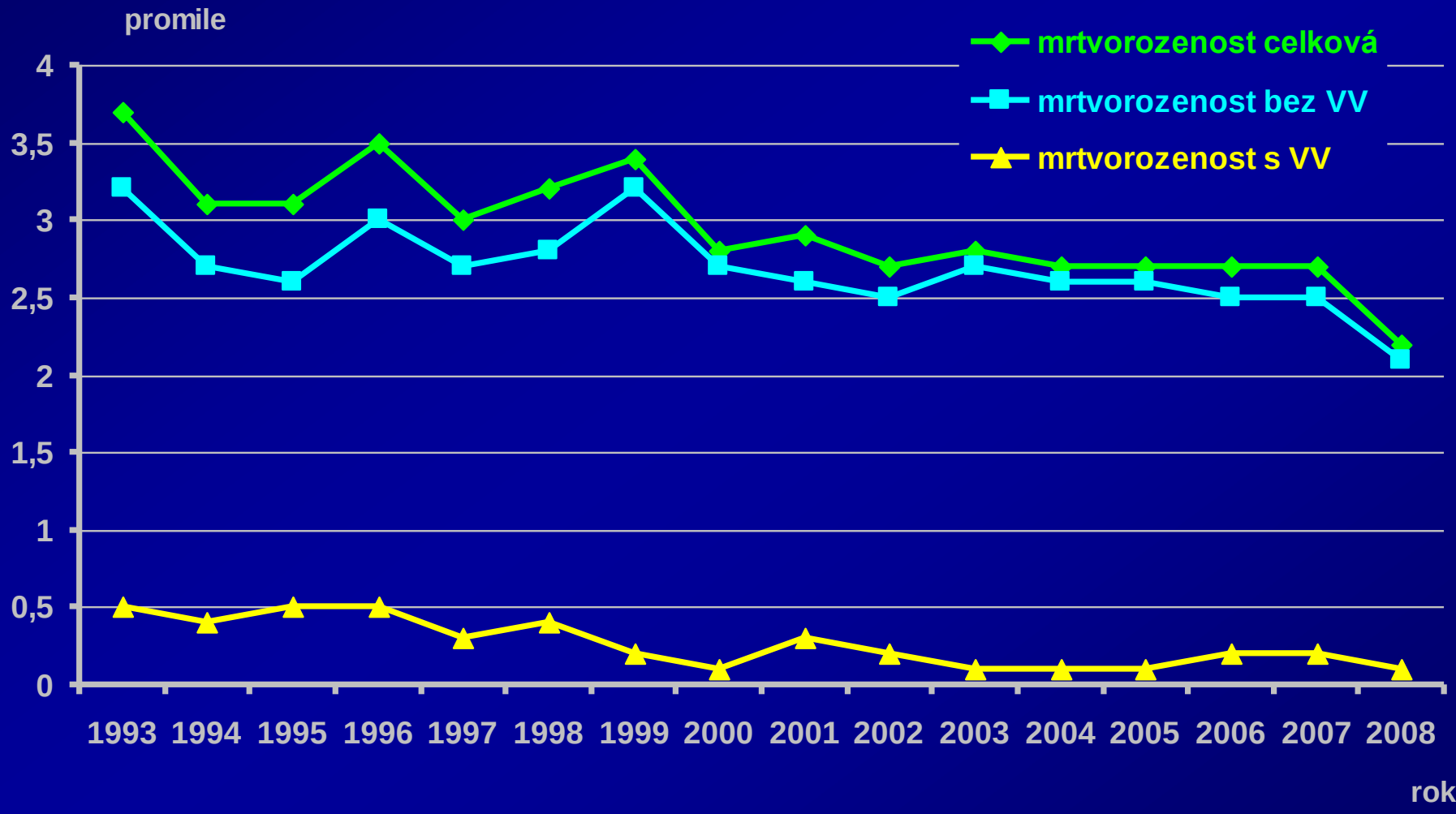


PÚ v ČR, 1993 - 2008,
celková a s vrozenými vadami



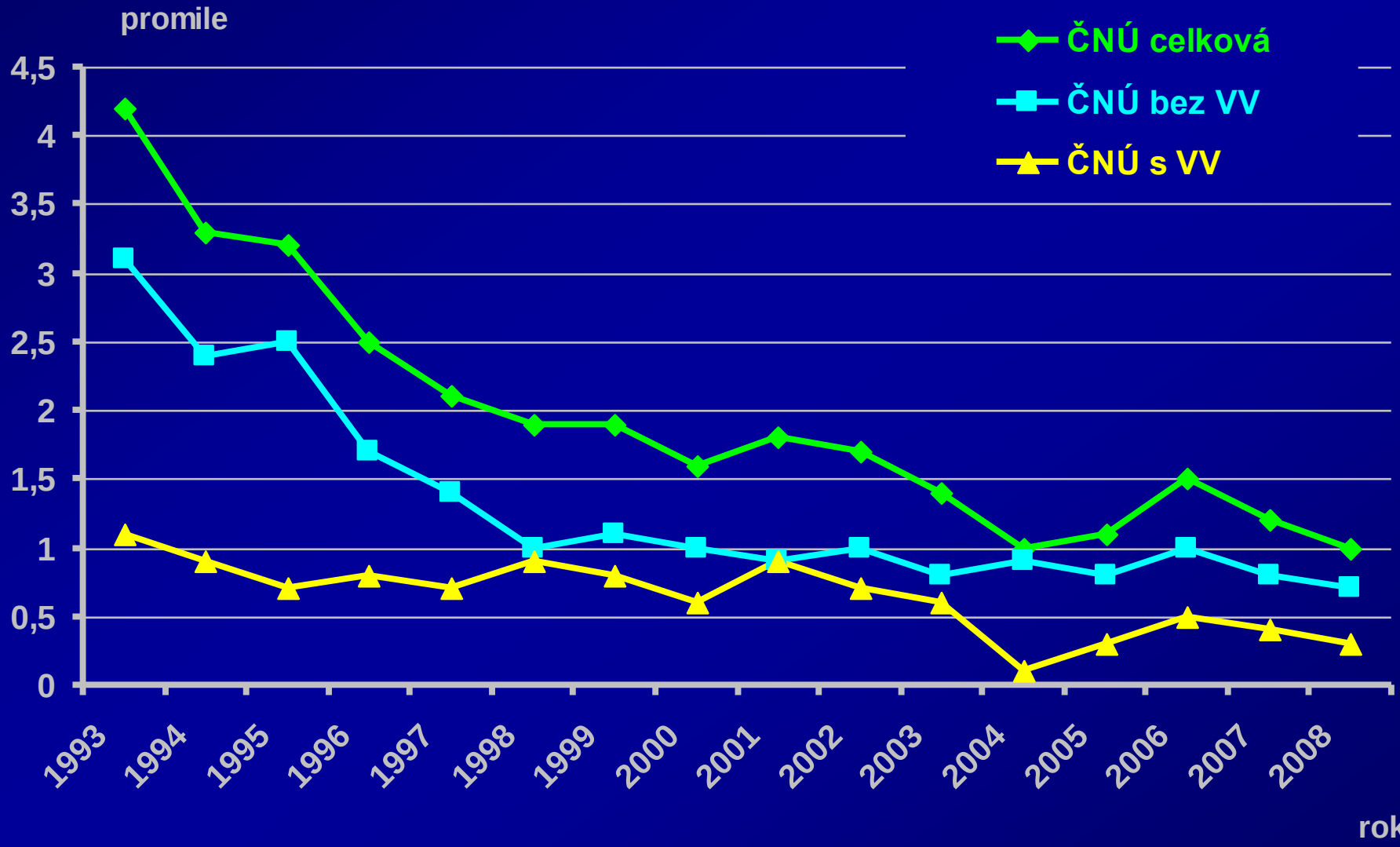
P.Velebil, 2009

Mrtvorozenost v ČR, 1993 - 2008, celková a s vrozenými vadami



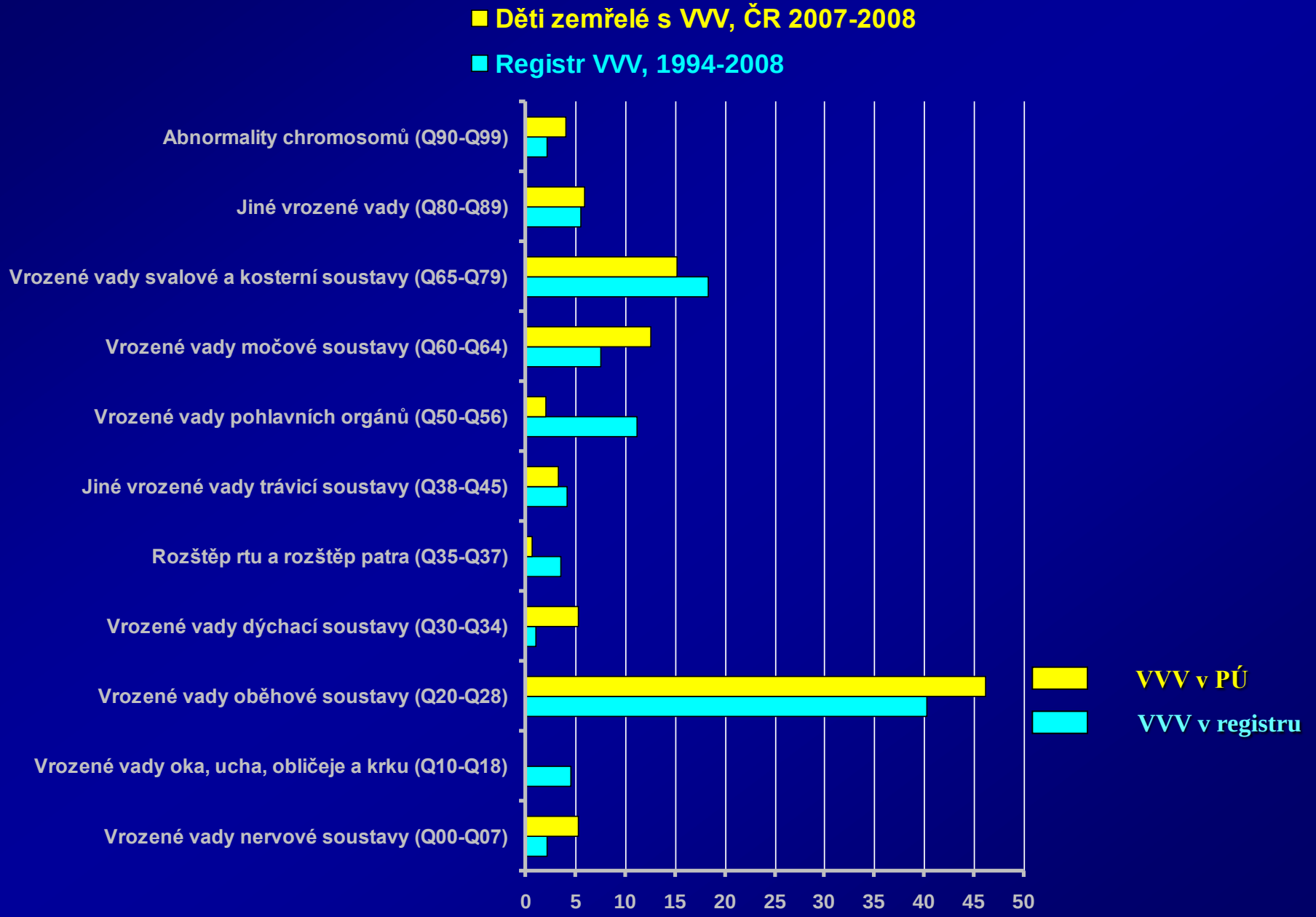
P.Velebil, 2009

ČNÚ v ČR, 1993 - 2008,
celková a s vrozenými vadami



P.Velebil, 2009

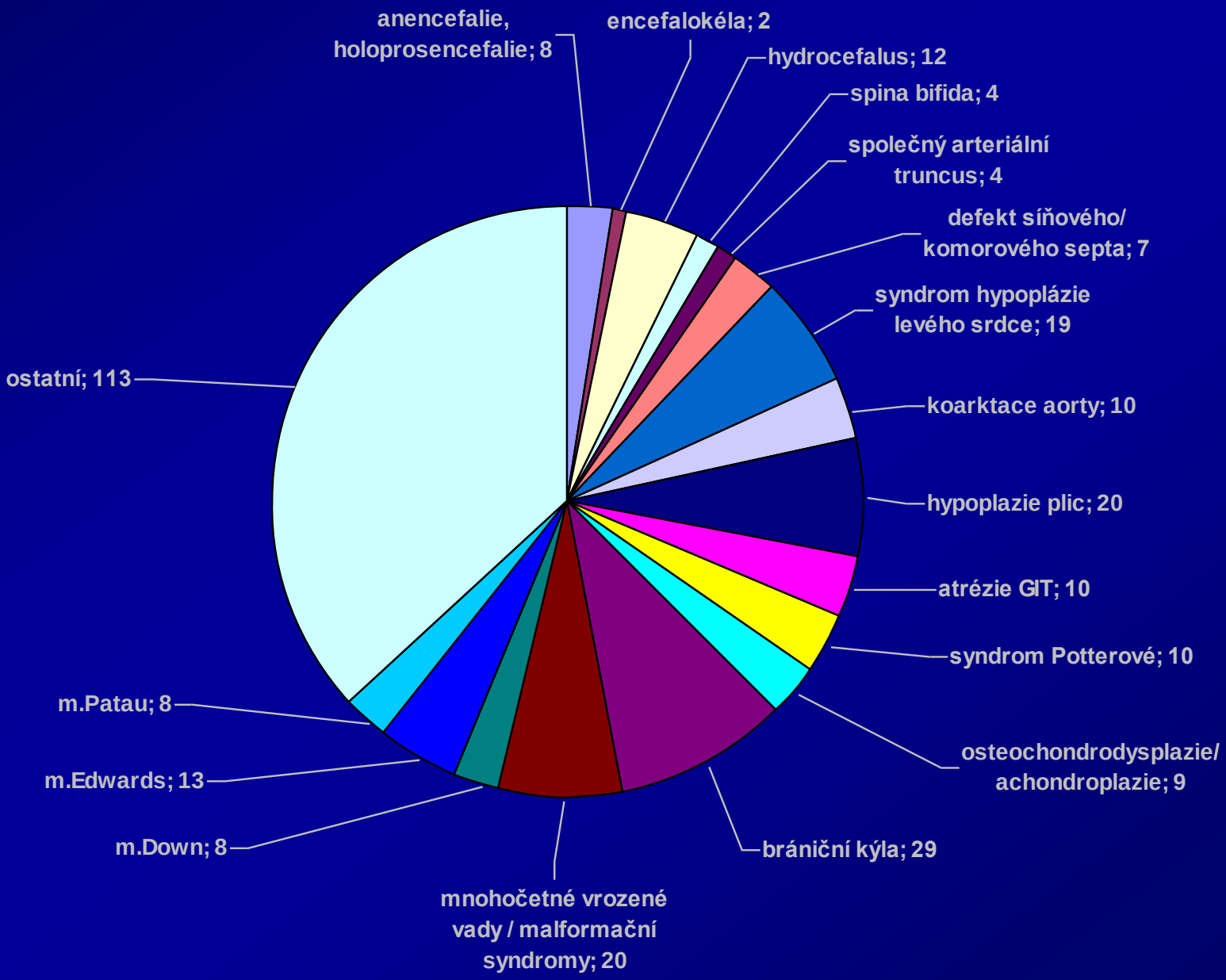
Podíl vrozených vad na PÚ v ČR, 1994 - 2008



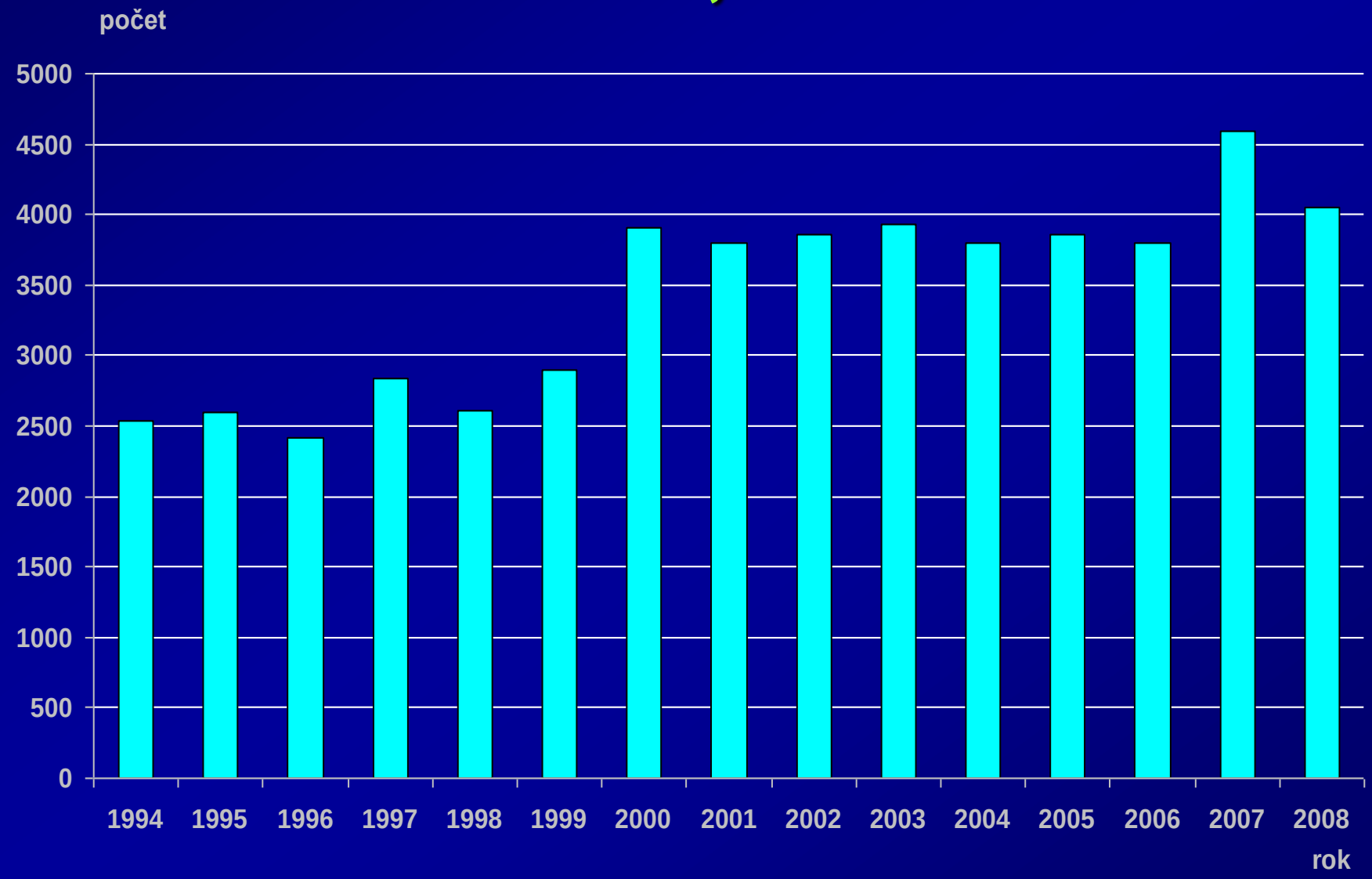
Podíl vrozených vad na úmrtnostech v ČR, 1994 - 2006

	1994 -1997	2002-2005	2006
PÚ:	19,83 %	15,15 %	14,63 %
Mrtvorozenost:	13,39 %	4,59 %	7,41 %
ČNÚ:	32,93 %	32,69 %	32,33 %

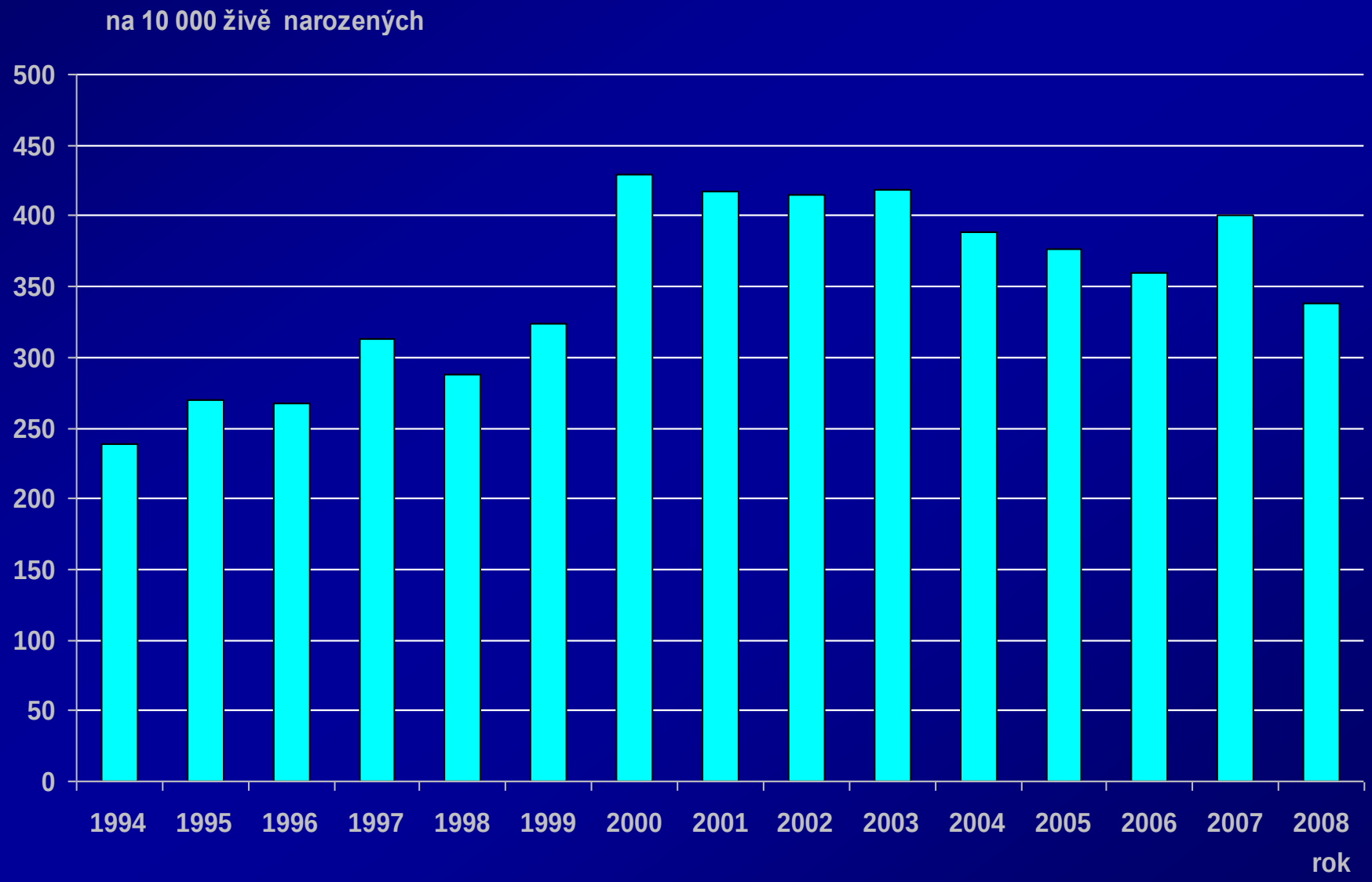
ČNÚ v ČR, 2000-2008, spektrum diagnóz



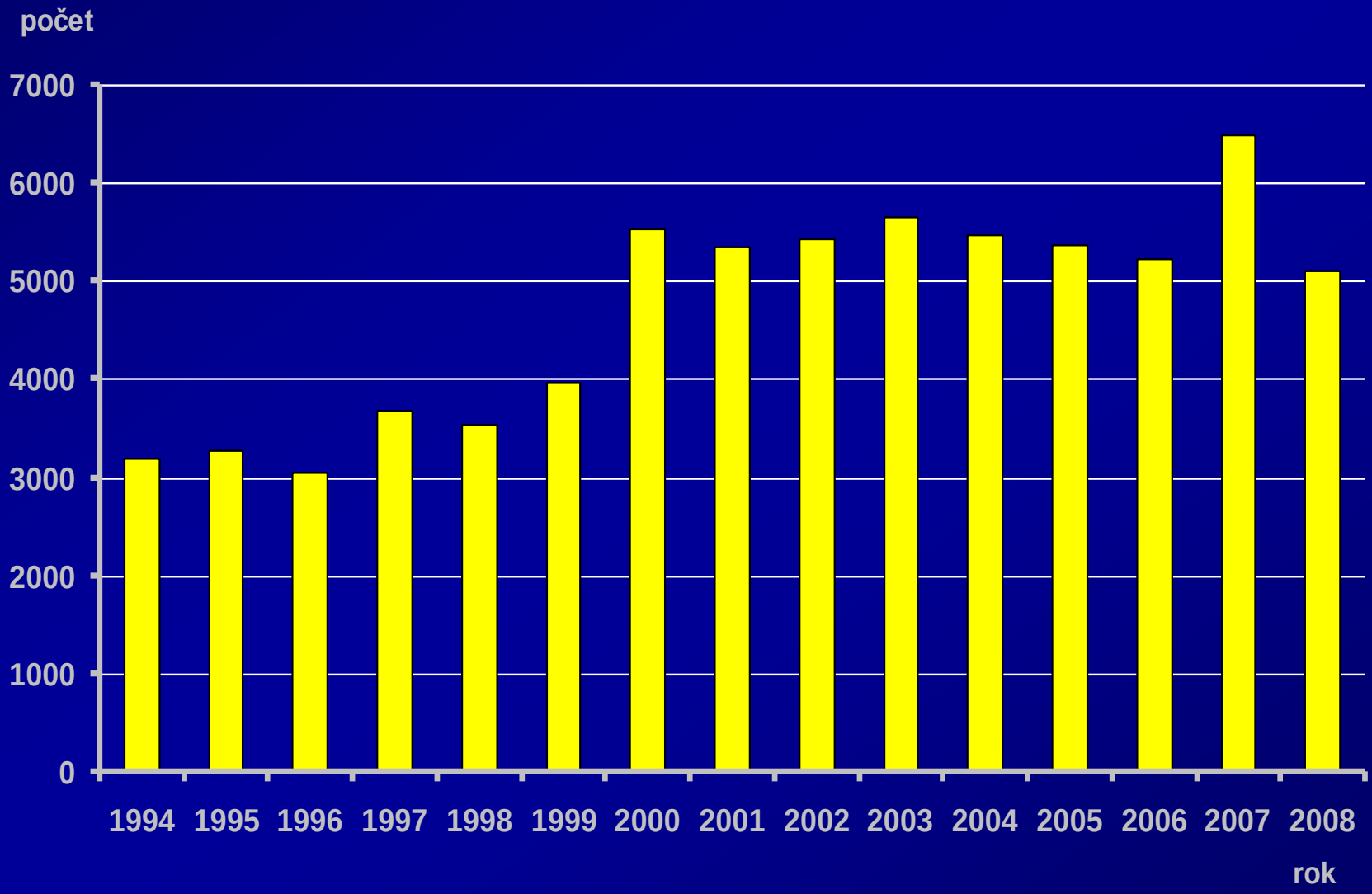
Počty narozených dětí s vrozenou vadou v ČR, 1994 - 2008



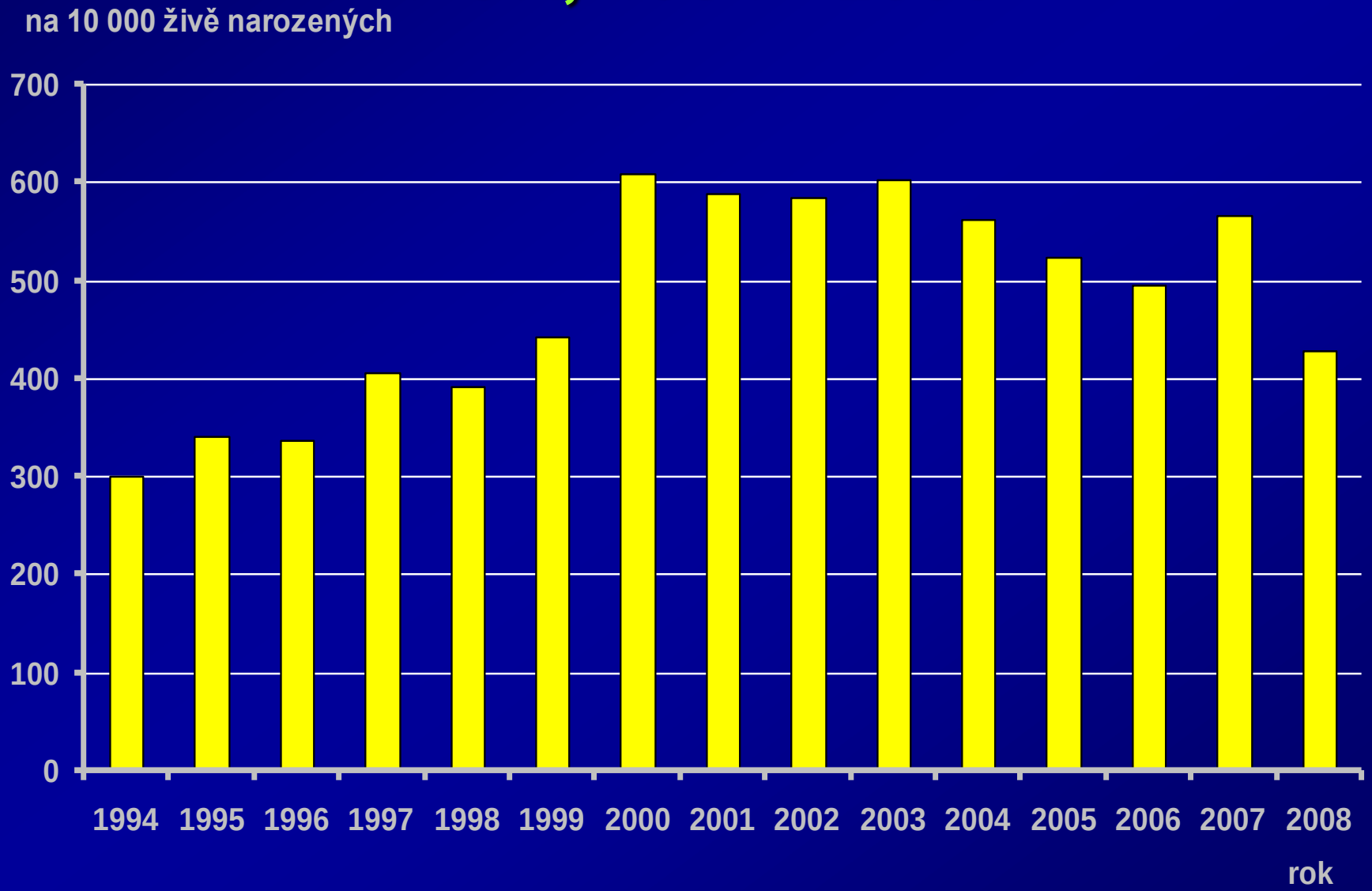
Incidence dětí s vrozenou vadou v ČR, 1994 - 2008



Počty diagnóz vrozených vad v ČR, 1994 - 2008



Incidence diagnóz vrozených vad v ČR, 1994 - 2008



Kongenitální anomálie či vrozené vady jsou termíny, kterých se užívá k označení vývojových poruch, které jsou přítomny při narození.

Populační teratologie je interdisciplinární obor, který zkoumá příčiny, mechanismy a vzorce abnormálního vývoje.

Disrupce je morfologický defekt orgánu nebo určité části těla, jehož příčinou je přerušení nebo zásah do průběhu původně normálního vývojového procesu. Podle této definice jsou morfologické změny následující po expozici teartogennům (faktorům zevního prostředí zvyšující hladinu teratogeneze) považovány za disrupce.

Disrupce nemůže být dědičná, avšak dědičné faktory mohou ovlivňovat vznik a vývoj disrupce.

Základní koncepce teratologie je postavena na skutečnosti, že určitá vývojová stadia jsou k disrupci cilivější, než ostatní.

Příčiny vrozených vad lze rozdělit na:

1) genetické faktory, jako jsou chromozomální aberace;
2) faktory zevního prostředí. Mnoho běžných vrozených vad vzniká společným působením genetických a zevních faktorů - na podkladě multifaktoriální dědičnosti. Odhaduje se, že až 10% vrozených vad u člověka je působeno disruptivním působením faktorů zevního prostředí (Persaud 1985, 1990; Thomson 1991). U 50-60% vrozených vad zůstávají příčiny nepoznány. Vrozené vady mohou být izolované nebo mnohočetné; klinicky nevýznamné či významné. Izolované nevýznamné anomálie lze najít až u 14% novorozenců (Jones, 1997).

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

do skupiny rozštěpových vad centrálního nervového systému řadíme anencefalii (A), spinu bifidu (SB) a encefalokélu (E). Etiologie těchto vrozených vad (VV) je s největší pravděpodobností multifaktoriální, s určitým vlivem zevního prostředí na straně jedné a určitou rolí polygenní dědičnosti na straně druhé.

Incidence těchto vad jeví výrazné odchylky v závislosti na faktorech etnických, geografických, ale i sezónních a sociálních. Důležitou roli, dle novějších názorů, hraje při vzniku těchto vad nedostatek kyseliny listové v potravě těhotných žen a zvažuje se i možný vliv expozice tepla (saunování, horečka při infekci) a dalších teratogenů..

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika nekrytých defektů neurální trubice je založena na dvou nezávislých neinvazivních screeningových metodách - vyšetření hladin alfafetoproteinů v séru matky a ultrazvukovém vyšetření. U otevřených defektů neurální trubice jsou hladiny alfafetoproteinů zvýšené (podobně jako u defektů stěny břišní). Vyšetření se provádí v 15. - 17. týdnu gravidity.
U krytých defektů bývají hladiny alfafetoproteinů normální. Samotný biochemický screening je zatížen určitým počtem falešně pozitivních, ale i falešně negativních výsledků, proto je nutné toto vyšetření kombinovat se sonografickým vyšetřením plodu.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Prenatální diagnostika

Ultrazvukovým vyšetřením je možné diagnostikovat anencefalii již kolem 10. týdne.
Diagnostika dalších méně výrazných defektů neurální trubice je někdy složitější.
Kromě přímé diagnostiky defektu, může pro tuto vadu svědčit i prokázaný hydrocefalus nebo deformity dolních končetin, způsobené defektem inervace příslušných svalových skupin.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

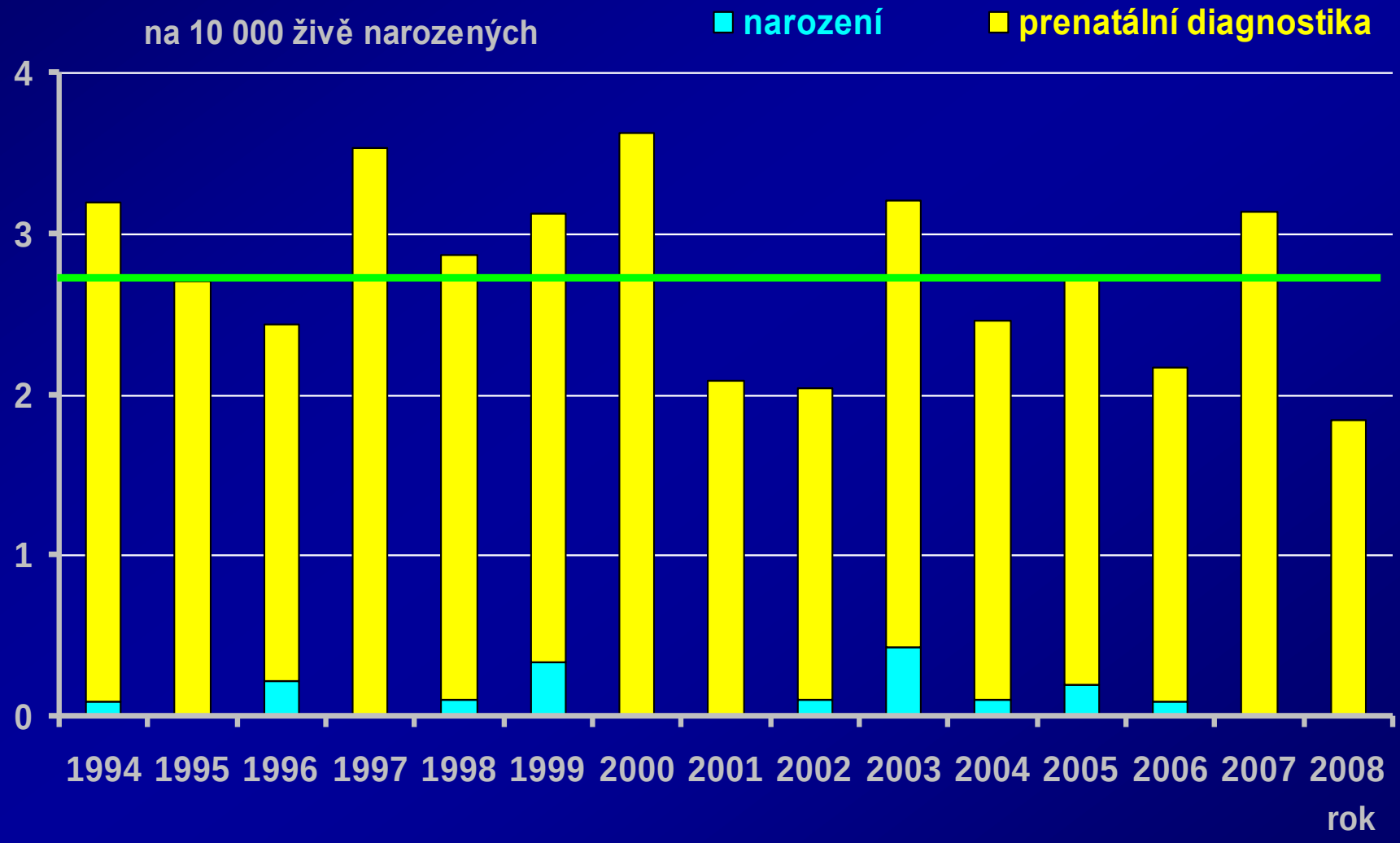
Anencefalie

je vrozená vada charakterizovaná nálezem, kdy pro defekt uzávěru mozkových váčků je defekt měkkých i tvrdých tkání lebky.
Tato vada je letální, řada takto postižených plodů se samovolně potratí, odumře intrauterinně či se rodí předčasně.
Postnatální přežívání novorozenců s touto VV je jen krátkodobé.

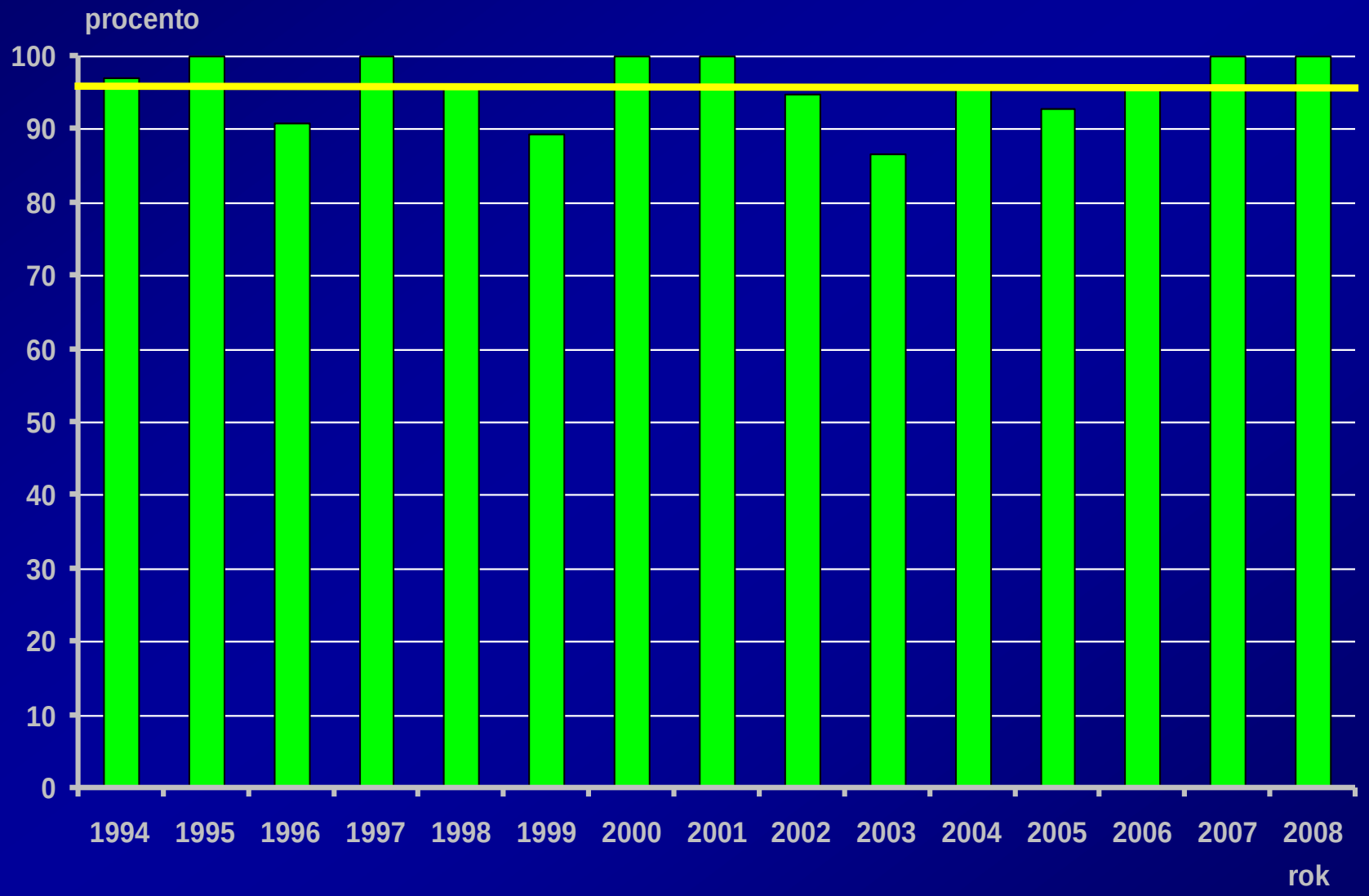
Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Anencefalie

Incidence anencefalie v ČR 1994 - 2008



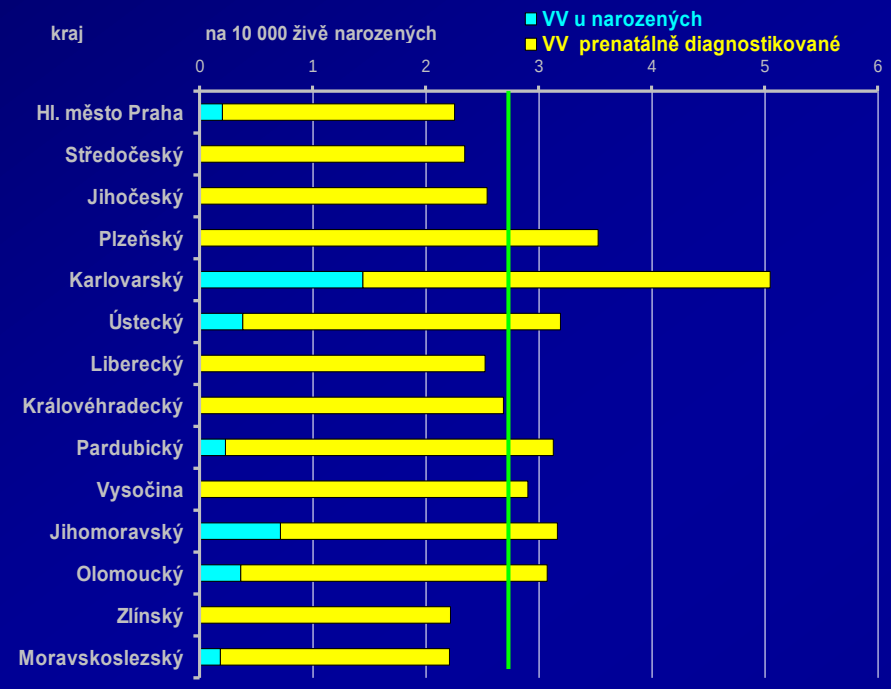
Anencefalie – sekundární prevence, ČR 1994 - 2008

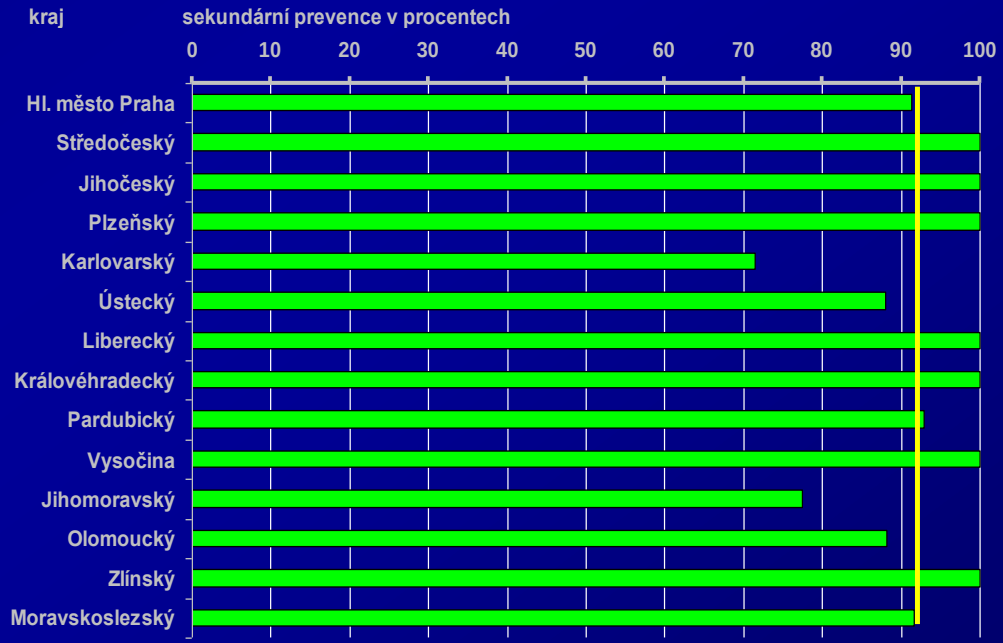


Anencefalie v ČR, 2000 – 2008

Kraj	PD 2008	PD 2000-2007	N 2008	N 2000-2007
Praha	3	18	0	1
Středočeský	3	21	0	0
Jihočeský	1	13	0	0
Plzeňský	1	16	0	0
Karlovarský	4	6	0	2
Ústecký	1	21	0	2
Liberecký	0	10	0	0
Královéhradecký	2	11	0	0
Pardubický	0	13	0	0
Vysočina	1	12	0	0
Jihomoravský	4	20	0	1
Olomoucký	1	14	0	1
Zlínský	0	10	0	0
Moravskoslezský	2	18	0	1

Incidence a sekundární prevence v jednotlivých krajích ČR, 2000 - 2008 - anencefalie





Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Spina bifida

je vrozená vada charakterizovaná defektem páteře ve střední čáře, který může mít za následek prolaps obsahu páteřního kanálu. Defekt může být lokalizován ventrálně nebo dorzálně. Dorzální defekty se dále dělí na defekty kryté a nekryté. Kryté defekty mohou být asymptomatické nebo s lokálním nálezem hypertrichózy či hyperpigmentace. U nekrytých dorzálních defektů rozlišujeme SB s meningokélou, meningomyelokélou, myelomeningokélou a s myeloschizou. Prognóza těchto VV je jak s hlediska mortality, tak i morbidity velmi závažná.

Rozštěpové vady centrálního nervového systému

Spina bifida

Vrozený hydrocefalus

je vrozená vada charakterizovaná nahromaděním zvětšeného množství cerebrospinálního moku v komorovém systému mozku (hydrocefalus internus) nebo mezi mozkem a dura mater (hydrocefalus externus). V důsledku toho se sekundárně zvětšuje velikost hlavičky plodu a dochází k poškození dalšího vývoje mozku. Existuje mnoho příčin vzniku této VV. Vrozený hydrocefalus se může vyskytovat samostatně nebo v kombinaci s jinými VV.

Vrozený hydrocefalus

Poměrně častý je současný výskyt vrozených srdečních vad, atrézií v oblasti GIT, chromozomálních abnormalit nebo anoftalmie.

Vrozený hydrocefalus též vzniká sekundárně u některých vrozených vad centrálního nervového systému. Z rozštěpových vad CNS bývá u otevřené spina bifida nebo encefalokély, při některých dalších VV mozku (Arnold-Chiariho malformace, agenese corporis callosi, ageneze mozečku, Dandy-Walker syndrom) nebo je podmíněn geneticky - autozomálně recesivní (atrezie foramen Luschkae a Magendi) nebo na X-chromozom vázaná dědičnost (stenóza Sylviova aqueaduktu).

Vrozený hydrocefalus

Vyskytuje se i jako součást syndromů (Klippel-Feil, Walker-Warburg, VACTERL, Hydrolethalus syndrome).
Vrozený hydrocefalus je spojován i s výskytem intrauterinně proběhlých infekcí - toxoplazmoza, rubeola, infekce cytomegalovirem), expanzivních procesů či intrauterinního krvácení.
Dalšími příčinami mohou být hypersekrece mozkomíšního moku (papilom chorioidálních plexů) nebo naopak hyporesorbce – chybění arachnoidálních klků, obliterace sagitálního sinu.
Výskyt vrozeného hydrocefalu v populaci je udáván přibližně 0,3 – 2,0 : 1 000 živě narozených.

Vrozený hydrocefalus

Rozštěpové vady břišní stěny

do skupiny rozštěpových vad břišní stěny řadíme **omfalokélu a gastroschízu**. V etiologii těchto poruch se zřejmě také uplatňují ischemické změny.

Literárně udávaná četnost je zhruba 1 : 6 - 20 000 živě narozených. Rozdílná prognóza obou vad je dána především odlišným procentem přidružených anomálií. Špatná prognóza omfalokély je dána tím, že 10 až 50 % je provázeno srdeční vadou, téměř 40 % je provázeno VV urogenitálního traktu. Dále se často vyskytují i VV gastrointestinálního traktu nebo defekty neurální trubice.

Rozštěpové vady břišní stěny

Prenatální diagnostika

Z neinvazivních metod se využívá biochemický screening - vyšetření α-fetoproteinu ze séra matky, ovšem hlavní neinvazivní metodou, která vede k diagnostice, je ultrazvukové vyšetření plodu. Toto vyšetření umožňuje rozlišení mezi oběma typy vad. U gastroschízy je vždy patrný normální úpon pupečníku a jsou přítomny volné střevní kličky volně plovoucí v amniální tekutině. Defekt je nejčastěji vpravo od úponu pupečníku. Z invazivních metod se využívá amniocentézy k vyloučení či potvrzení chromozomálních aberací.

Rozštěpové vady břišní stěny

Omfalokéla

je ventrální defekt přední břišní stěny, při kterém dochází k herniaci intraabdominálních orgánů do baze pupečníku. Pro vznik omfalokély je důležitý jednak narušený vývoj břišní stěny, jednak porušená rotace prvního období, kdy se fyziologická kýla spontánně nereponuje a klička středního střeva zůstává zadržena v pupečním stvolu až do porodu. Herniované orgány jsou kryty amnioperitoneální membránou. Během vývoje vzniká vada chybným spojením čtyř ektomezodermových plotének. Pokud převažuje defekt kaudální či kraniální ploténky, může být omfalokéla provázena extrofií močového měchýře, defektem sterna či srdeční ektopií.

Rozštěpové vady břišní stěny

Omfalokéla

Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza

je paraumbilikální defekt břišní stěny s herniací (na rozdíl od omfalokély) - nekrytých intraabdominálních orgánů do amniální dutiny.

Příčinou vzniku této vady je ischémie při involuci umbilikální vény či omfalomezenterické arterie. Přibližně v 25 % je současně přítomna další porucha gastrointestinálního traktu - malrotace, atrézie či stenóza. V 15 % bývá součástí Beckwiteův-Wiedemannův syndrom (organomegalie, makroglosie a hypoglykémie).

Rozštěpové vady břišní stěny

Gastroschíza

Vrozené vady ledvin

do skupiny vrozených vad ledvin patří:

Ageneze ledvin, hypoplázie ledvin, cystická dysplazie ledvin (nově nazývané souhrně jako adysplazie), hydronefróza.

Při adysplazii ledviny nejsou přítomny na obou stranách. Uretery a renální arterie chybějí, močový měchýř je hypoplastický nebo není vyvinut. Podle rodokmenů je adysplazie ledvin autozomálně dominantní se sníženou penetrací a různou expresivitou. Penetrace se odhaduje na 50-90 %. Charakteristickým znakem adysplazie ve fetálním období je oligohydramnion.

Vrozené vady ledvin

Dále se může vyskytnout u autozomálně dominantně dědičného syndromu akro-renal-mandibulárního.
Ageneze ledvin však mohou být spojeny i se syndromem MURCS (aplazie Mullerova vývodu, aplazie stejnostranné ledviny a dysplazii cervikálních somitů).
Při oboustranném postižení se sekvence MURCS kombinuje s oligohydramniovou sekvencí.
Ageneze ledvin může být někdy součástí chromozomálních syndromů - trizomie 22, 21, 13, 18, monozomie X.
Z nemendelovských syndromů se výskyt ageneze ledvin udává u VATER syndromu, sporadicky se vyskytuje u diabetu mellitu matky nebo jako součást syndromu kaudální regrese.

Vrozené vady ledvin

Často bývají současně přítomny další VV: např. v sekvenci Potterové. Do obrazu této jednotky kromě oboustranné ageneze ledvin mohou patřit rozštěpové vady CNS, hypoplazie plic, další vady urogenitálního traktu a atrézie gastrointestinálního traktu (atrézie jícnu, anorektální malformace). Dědičnost této jednotky může být polygenní, autozomálně dominantní i autozomálně recesivní.

Renální adysplazie se však vyskytuje i u některých autozomálně recesivních syndromů, např. syndromu Meckelova-Gruberova, Fraserova, COFS (cerebro-okulo-facio-skeletální syndrom), při syndromu Saldino-Noonanově.

Vrozené vady ledvin

Prenatální diagnostika

Prenatální diagnostika ageneze ledvin je založena hlavně na neinvazivní screeningové metodě - ultrazvukovém vyšetření.
Ageneze ledvin může být diagnostikovaná již od 12. týdne gravidity.
Na agenezi ledvin může upozornit i diagnostikovaný oligohydramnion a absence náplně močového měchýře.
V některých případech - hlavně u oboustranných agenezí tvořících sekvenci Potterové - jsou zvýšené hodnoty alfafetoproteinu v séru matky, není to však pravidlem.

Downův syndrom

Downův syndrom (DS) i v současné době představuje jednu ze závažných vrozených vad. Je to nejčastější a nejznámější chromozomální aberace. Z tohoto důvodu patří Downův syndrom mezi první vrozené vady, které se lékařská věda snažila diagnostikovat postnatálně i prenatálně. V současnosti jsou v České republice (ČR) již téměř 2/3 případů diagnostikovány prenatálně a takto postižená těhotenství mohou být předčasně ukončena. Celková četnost v populaci se podle literárních údajů udává 1 : 750 až 1 : 1 000.

Downův syndrom

Genotyp

S dalším vývojem cytogenetických metod bylo zjištěno, že ne ve všech případech se u Downova syndromu jedná o volnou trisomii 21. chromozomu, i když je tato forma zdaleka nejčastější (92,5 %).
Dle současných literárních údajů jde asi ve 4,8 % o translokaci a v 2,7 % o mozaiku. Dítě s translokací - nejčastěji t (14,21) - má sice 46 chromozomů, ale jeho karyotyp je také trisomický a fenotyp je identický s Downovým syndromem podmíněným volnou trisomií.U pacientů s mozaikou jde nejčastěji o souběžný výskyt buněčných linií se 46 a 47 chromozomy a ve fenotypu bývá méně výrazné postižení (včetně mentálního), což neplatí vždy.

Downův syndrom

Syndrom vývojových vad se slabomyslností a velmi charakteristickým klinickým vzhledem.

Hlavní příznaky:

”Plochý obličej” s mongoloidním postavením očních štěrbin, epikantus, hluboko uložený kořen nosu, malý nos a dysplastické ušní boltce, při krátké mozkové části lebky se strmě se svažujícím záhlavím, makroglosie (často lingua scrotalis), dysodoncie. Krátká šíje s cutis laxa. Relativně malý vzrůst, krátké ruce a prsty, často s radiálně zahnutým malíčkem a čtyřprstová (opičí) rýha na dlani, ”sandálová” mezera mezi prvními prsty nohou. Svalová hypotonie a všeobecně větší pohyblivost kloubů při ochablosti vazů, atlantoaxiální instabilita (v 5-20 %). Slabomyslnost ve smyslu imbecility nebo debility. 20 % všech pacientů se pohybuje v dolní polovině normy. U 5-80 % všech pacientů s Downovým syndromem se vyvíjí od 6. měsíce života mikrocefalie, častěji u dívek.

Downův syndrom

Doplňující nálezy:

Vitium cordis u téměř poloviny případů (40 %), většinou defekty septa síní i komor, A-V kanál.
Nepatrná exoftalmie. Strabismus, nystagmus, malé bílé (Brushfieldovy) ”porcelánové skvrny” v jasné iris malých kojenců, případně katarakta. Ve 25 % myopie větší než 5 dioptrií.
Asi u 2,5 % případů duodenální atrézie nebo stenóza.
Často descensus testis incompletus.
Nadprůměrná frekvence poruchy funkce štítné žlázy.
V 78 % bývají poruchy sluchu.

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

V prenatální diagnostice Downova syndromu má nezastupitelné místo *cytogenetické vyšetření* jako prakticky jediná možnost přímé detekce trisomie 21. chromozomu.

Z neinvazivních metod se v prvé řadě využívá screening I. trimestru využívá detekce markerů (*PAPP-A – mateřský sérový plazmatický protein, volná beta podjednotka hCG*) a UZ markerů – NT, NB, TVI.

a dále biochemický screening II. trimestru - vyšetření *α-fetoproteinu* (u Downova syndromu snížené hodnoty), *choriového gonadotropinu, nekonjugovaného estriolu* a *proteinu SP1* ze séra matky.

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

Další neinvazivní metodou, která napomáhá k odhalení Downova syndromu, je *ultrazvukové vyšetření plodu*. Na riziko Downova syndromu nás může upozornit *nuchální edém, srdeční vada, dilatace dutého systému ledvin, kratší femur, kratší humerus, atrézie duodena,* hypoplazie střední falangy 5. prstu ruky, sandálové postavení palce na noze a cysty plexus choriodeus.

Downův syndrom

Prenatální diagnostika

Z invazivních metod je k získání buněk plodu nejčastější odběr plodové vody pomocí *amniocentézy* kolem 16. týdne gravidity. V současné době se již na některých pracovištích provádí i tzv. *raná amniocentéza* ve 12. - 14. týdnu těhotenství. Další možností je *odběr choriových klků* při biopsii choria (CVS), který se může provádět od 11. týdne gravidity. V pozdějších týdnech gravidity lze k zjištění karyotypu plodu využít i krve plodu získané při *punkci pupečníku (kordocentéza)* nebo tkáně získané při *placentocentéze (tzv. pozdní CVS).*

Nově se využívá i přímá detekce trisomie 21. chromozomu pomocí techniky FISH (fluorescenční in situ hybridizace) nebo QFPCR (kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce), dále se zkouší metoda FISH na fetálních buňkách vyskytujících se v krevním oběhu těhotné.

- ***http://www.vrozene-vady.cz***