

# KLINICKÁ GENETIKA

*Praktické aplikace*

Taťána Maříková

Eva Seemanová



## Klinická genetika

Praktické aplikace

doc. MUDr. Taťána Maříková, CSc.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

---

Recenze:

doc. MUDr. Alice Baxová, CSc.

doc. MUDr. František Lošan, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum

jako učební text pro 2. lékařskou fakultu UK

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

1. vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2013

© Taťána Maříková, Eva Seemanová, 2013

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství

ISBN 978-80-246-2318-4

ISBN 978-80-246-2327-6 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze  
Nakladatelství Karolinum 2014

<http://www.cupress.cuni.cz>

# Obsah

<b>1/ Úvod</b> ( <i>E. Seemanová</i> ) - - - - -	5
<b>2/ Genetické poradenství</b> ( <i>T. Maříková</i> ) - - - - -	9
2.1 Typy dědičnosti - - - - -	10
2.1.1 Monogenní dědičnost - - - - -	11
2.1.2 Choroby způsobené chromozomálními aberacemi - - - - -	16
2.1.3 Multifaktoriální dědičnost - - - - -	18
2.2 Výpočet genetického rizika - - - - -	18
2.3 Příbuzenské sňatky – konsangvinita - - - - -	23
2.4 Indikace k molekulárně genetické diagnostice - - - - -	24
2.5 Prenatální diagnostika - - - - -	24
2.6 Přerušení těhotenství postiženého plodu - - - - -	25
<b>3/ Praktické situace 1–39</b> ( <i>T. Maříková</i> ) - - - - -	26
<b>4/ Praktické situace 40–73</b> ( <i>E. Seemanová</i> ) - - - - -	33
<b>5/ Výsledky</b> ( <i>T. Maříková, E. Seemanová</i> ) - - - - -	39
<b>6/ Literatura</b> - - - - -	59

# Poděkování

Děkujeme spolupracovníkům za cenné rady, zvláště pak MUDr. Radce Pourové za jazykovou a terminologickou revizi textu a MUDr. Markovi Turnovcovi za pomoc s grafickou přípravou.

*Autorky*

# 1/ Úvod

**Klinická genetika** je medicínský obor zabývající se diagnostikou, prognostikou a prevencí genetických chorob a vrozených vad. Kauzální léčba genetických chorob, tedy genová terapie, je v současné době pouze omezeně dostupná, proto je důraz kladen zejména na prevenci.

Ve srovnání s jinými klinickými obory zahrnuje genetická péče nejen vyšetřovanou osobu (probanda), ale celou jeho rodinu respektive rod a nezřídka vyžaduje spolupráci dalších, i vzdálených příbuzných.

Důležitým cílem genetického vyšetření je stanovení **klinické prognózy pacienta a genetické prognózy reprodukce** jeho a jeho příbuzných s návrhem genetické **prevence**, pojednávající jakými metodami lze genetickému riziku v rodině čelit. Základním předpokladem stanovení klinické prognózy probanda a genetické prognózy reprodukce v rodině je odhalení **etiologie poruchy**, pro kterou proband či jeho rodina vyhledali genetickou péči. Bez odhalení etiologie postižení není možné tyto závěry učinit, přičemž určit příčinu u konkrétních klinicky diagnostikovaných chorob je často velmi složitý proces. Jedna klinická jednotka může mít heterogenní etiologii, determinující faktory mohou být jak genetické, tak negenetické. V případě monogenní dědičnosti může být více odpovědných genů či mutací za manifestaci klinické jednotky (genetická heterogenie lokusová, či molekulární heterogenie alelická). Identická mutace se může u různých jedinců projevit širokou fenotypovou variabilitou s odlišnými fenotypovými projevy i intrafamiliárně. Na druhou stranu různé mutace téhož genu mohou být zodpovědné za zcela odlišné klinické jednotky (Marfanův syndrom a Akromikrická dysplázie obě vznikají z mutací ve fibrilovém genu 1, Kallmanův syndrom a *CHARGE* asociace jsou způsobeny mutacemi v genu *CHD7*, Noonanové a Leopard syndrom v genu *PTPN11* a Apertův, Crouzonův a Pfeifferův syndrom spolu s nesyndromovou kraniosynostózou v genu *FGFR2*). Z toho vyplývá, že diagnostika zejména vzácných monogenních chorob je časově a finančně náročný proces. Určení přesné **diagnózy** včetně specifikace mutace je pro genetickou konzultaci nezbytné, neboť z něho vyplývá určení **typu dědičnosti**, vtypování **rizikových členů rodiny**, možnosti **prenatální diagnostiky**, u některých typů mutací je možno **predikovat klinickou symptomatologii** a v neposlední řadě navrhnout preventivní i léčebnou **medicínskou strategii**.

Jde-li o **geneticky** podmíněnou změnu, je vždy nutno rozhodnout, zda **mutace** vznikla **čerstvě** (*de novo*) a nemá pro současnou rodinu další důsledky, nebo je **děděná** a genetické riziko se může týkat širokého okruhu příbuzných.

Kromě diagnostiky je významnou součástí klinické genetiky **genetické poradenství**, které musí být **nedirektivní**. Nabídnutá řešení, např. genetické testování, prenatální diagnostika, ukončení těhotenství, může proband odmítnout. Vyšetřovaná osoba rovněž nemusí informovat o možném genetickém riziku další členy rodiny a zabránit tím u nich podstoupení genetického vyšetření se všemi možnými důsledky. Genetici a zejména rodiny vítají možnost více řešení, jak dosáhnout cíle reprodukčních plánů (např. heterologní inseminace, prenatální diagnostika, preimplantační genetická diagnostika).

Při genetických konzultacích se setkáváme s mnoha etickými, psychologickými a psychosociálními dilematy a problémy, spojenými zejména s reprodukcí, ale i se sdělením nepříznivé klinické prognózy

bez kauzální léčby. Často si klademe otázku, zda smíme vše, co již umíme. Rodiny však ve valné většině hodnotí pozitivně, že jim lze nabídnout několik preventivních řešení k výběru volby podle individuálních priorit (religiózní, sociální ohledy, nová manželství apod.).

Genetická péče se uskutečňuje na odděleních klinické genetiky a zahrnuje ambulantní složku *klinickou*, kde lékaři s atestací z lékařské genetiky zajišťují genealogické vyšetření, syndromologickou a dysmorfologickou analýzu, dermatoglyfiku, hodnocení klinické prognózy afekce a genetické poradenství. Nejmenší pracoviště zajišťují pouze péči klinicko-genetickou a nemají laboratorní složku. V každém okrese se doporučuje alespoň jedna genetická ambulance, doporučení WHO pro rozvojové země před 20 lety znělo: nejméně jedna genetická ambulance pro 200 000 obyvatel. Klinicko-genetické ambulance jsou také nezbytnou součástí center asistované reprodukce, laboratorní zázemí zajišťují větší pracoviště.

V 70 % se většinou jedná o postdiagnostické situace, jen asi ve 30 % problematiky v současnosti prediagnostické. Vždy musí být zachován stejný základní algoritmus genetického vyšetření. Výsledkem konzultace je stanovení celkové genetické prognózy bez ohledu na to, s jakou indikací proband/ka do genetické ambulance přichází. Např. u gravidity indikované ke genetickému vyšetření pro styk s mutageny, atypické výsledky těhotenského skríníngu nebo vyšší věk matky či otce, může vyplynout mnohem závažnější riziko pro tuto graviditu z jiného důvodu, než vyplývá z původní indikace (předchozí neúspěchy v reprodukci, zdravotní obtíže vlastní či v rodině, příbuzenská spojení, či další vlivy). Tato možnost nesmí být přehlédnuta, genealogická a anamnestická data musí být získána stejně detailně jako u prediagnostických situací.

Složka *laboratorní* je zajišťována většinou vysokoškoláky – nelékaři s atestací z laboratorních metod. Krajská a fakultní pracoviště jsou obvykle vybavena cytogenetickou a molekulárně genetickou laboratorní, přičemž při enormním počtu genetických chorob jsou specializována (např. na cystickou fibrózu, neurofibromatózu, neurogenetické choroby, onkogenetiku, enzymopatie, lysosomální, mitochondriální choroby apod.).

Podle klinických projevů či diagnózy se pro ověření či eventuální vyloučení diagnózy využívá laboratorních genetických vyšetření – cytogenetického, molekulárně cytogenetického (FISH, array CGH) a molekulárně genetického. Klinický genetik může dále indikovat jakákoliv další laboratorní vyšetření přispívající k diagnóze – biochemické, enzymatické, molekulárně patologické, elektrofyziologické a další.

Před 35 lety byl podíl prediagnostické a postdiagnostické problematiky rovnoměrný, po 50 % a laboratorní vyšetření bylo indikováno u 30 % rodin. V současnosti podíl prediagnostických situací relativně poklesl (absolutně se ale počty zvýšily). Výrazně narostlo množství a počet laboratorních vyšetření. Je to způsobeno dynamickým rozvojem vyšetřovacích technik, ale také v důsledku vysokých nároků rodin na „záruky“ porodu zdravého dítěte, kdy i při nízké pravděpodobnosti mutace či vývojové poruchy je vyžadována prenatální diagnostika. Tím větší je odpovědnost klinického genetika při rozvaze o indikacích nákladných vyšetření, aby bylo cílené a efektivně výtěžné. Vždy nutno respektovat základní požadavek, tedy genetické riziko musí významně převyšovat riziko spojené s preventivní metodou (např. amniocentézou, kordocentézou, choriovou biopsií, fetoskopickým odběrem plodové tkáně), a to i z hlediska trvalosti, neléčitelnosti, dlouhodobosti důsledků rizikové afekce.

Než se budeme věnovat řešení praktických situací v genetické ambulanci, bude s výhodou si připomenout základní genetické pojmy a zákonitosti, které nám mohou rozvahy a indikace usnadnit.

### **Základní genetické pojmy a zákonitosti**

**Mendelovy zákony segregace** – Rodič předává potomstvu polovinu genetického materiálu, (heterozygot mutovanou alelu předá s 50% pravděpodobností, homozygot se 100% pravděpodobností atd.).

**Hardy-Weinbergův zákon (HWZ)** stanovuje frekvenci mutací genů a genotypů u monogenních znaků – součet frekvencí všech alel určitého lokusu je roven 1 (genové frekvence  $p + q = 1$  či  $a + b + c + d = 1$ ). Genotypové frekvence jsou druhou mocninou frekvence alel daného lokusu a jsou rovněž rovny 1. Např.  $(a + b + c + d)^2$  nebo  $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1$ .