KLINICKÁ GENETIKA

Praktické aplikace

Taťána Maříková

Eva Seemanová

UČEBNÍ TEXTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

KAROLINUM

1. vydání

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

1/ Úvod (*E. Seemanová*) - - - - 5

2/ Genetické poradenství (*T. Maříková*) - - - - 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

3/ Praktické situace 1–39 (*T. Maříková*) - - - - 26

4/ Praktické situace 40–73 (*E. Seemanová*) - - - - 33

5/ Výsledky (*T. Maříková, E. Seemanová*) - - - - 39

6/ Literatura - - - - 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 fibrilinovém 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***, vytipování ***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