



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

**Лекция
№14**

МЕДИКО- ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ

Проф. Д-Р ВАНЯ НЕДКОВА, ДМ

Медико-генетичната консултация е форма на здравеопазването, която има за задача да постави диагноза и да направи прогноза и профилактика на наследствените заболявания.

Дейността засяга отделни семейства, които се интересуват от риска за раждане на дете с наследствено заболяване /пасивна форма на МГК/, така и на цялостната популация, за която се прогнозира отделни наследствени заболявания /активна форма на МГК/.

МГК има три основни дейности:

1. Клинико-генетична консултация по диагностиката на наследствените заболявания.
2. МГ-консултативна дейност по определяне на прогнозата на наследственото заболяване в даденото семейство.
3. Профилакт на наследствените заболявания в семейството и
ика

Молекулярна медицина

През 2002 г. приключи предсрочно “Човешки геномен проект”. В резултат на това голямо постижение на науката беше разчетена над 99% последователността на базите в човешката ДНК. Беше установено, че общият брой на човешките гени е около 35 000. Открити бяха над 1 милион и 600 хиляди полиморфни места в човешкия геном /ДНК/.

Масов скрининг

Открива заболяването преди появата на клиничните симптоми, провежда се при лечимо заболяване на всички новородени деца /фенилкетонурия, вроден хипотиреоидизъм/.

В България за първи път масов скрининг за фенилкетонурия се провежда от 1979 г., а през 1993 г. в страната е въведена неонатална тироидна скрининг програма.

Ранната диагноза е гаранция за нормално нервно-психично развитие на децата.

Важни практически моменти на генеалогичното изследване:

1. Изясняване на всички случаи на аборти и мъртвораждания и смърт в ранна възраст.
2. Въпросът за кръвно-родствен брак при автозомно-рецесивните заболявания.
3. Изясняване на извънбрачни зачевания. Семейният лекар и сестра могат да разберат, особено в малките населени места.
4. Изследване на двете фамилии, особено, ако твърдят че “няма нищо”.
5. Записване на паспортните данни на фамилията.

Автозомно-доминантно предаване на заболяванията:

1. Болестният признак се изявява във всяко поколение.
2. Патологичният белег се предава на половината от потомците.
3. Предаването не се влияе от пола.

АВТОЗОМНО-ДОМИНАНТНИ СА:

- ✓ Хорята на Huntington /4p ten/;
- ✓ Бъбречната поликистоза /16p 13.3/;
- ✓ Тризомия 13,18;
- ✓ Отосклероза;
- ✓ Ретинобластом;
- ✓ Рак на хранопровода;
- ✓ Рак на дебелото черво;
- ✓ Полипоза на дебелото черво /5q21/;
- ✓ Синдром на Марфан;
- ✓ Полидиктилия;
- ✓ Неврофиброматоза – 17q, 11.2;
- ✓ Атопична екзема.

Автозомно-рецесивно предавани заболявания:

1. Двамата хетерозиготни носители са фенотипно здрави родители.
2. Болни са 25% от сибсите на пробанда.
3. Кръвно-родствен брак.
4. Заболяват и двата пола.

Автозомно-рецесивни са:

- ✓ Муковисцидоза;
- ✓ Мукополизахаридози;
- ✓ Повечето заболявания на обмяната на веществата;
- ✓ Адреногинетален синдром;
- ✓ Невралната мускулна атрофия /17p/;
- ✓ Поликистоза инфантилен тип;
- ✓ Ихтиоза;
- ✓ Глухонемота;
- ✓ Вродена амавроза на Лебер;
- ✓ Амавротичната идиотия на Тей-Сакс;
- ✓ Спинална мускулна атрофия – 5q. 11.2;
- ✓ Персистираща миоклонична епилепсия.

Х-рецисивни заболявания:

1. По-често при мъжете;
2. Болните мъже предават на половината от своите внуци от мъжки пол и носителството на гена на половината от своите внучки, чрез фенотипно здравите си дъщери – носителки.

Хемофилия;

Г6ФДН;

Мускулна дистрофия на Дюшен;

Хр. 21.3;

Далтонизъм;

Синдром на фражилната X;

Хq 27.3;

X-доминантно унаследяване – Бащата предава на всичките си дъщери и никога на синовете:

- Вит. “Д” – резистенен рахит;
- Нефрогенен захарен диабет.

МГК при хромозомните болести

Кариотипът на консултиращите се може да е нормален и тогава рискът за потомството се определя от честотата на хромозомното заболяване, съобразен с пола и възрастта на родителите.

Например Синдромът на Даун е с честота 1:600; 1:1000, но според възрастта на майката честотата е различна:

- до 35 години 1:500;
- до 40 години 1:110;
- до 49 години 1:15;



При регулярната форма рискът е едва 2%, но в семейства с вече родено дете рискът е по-висок, от колкото да възникне случайно.

Задължително е пренатална диагноза на следваща бременност.

При транслокационната форма:

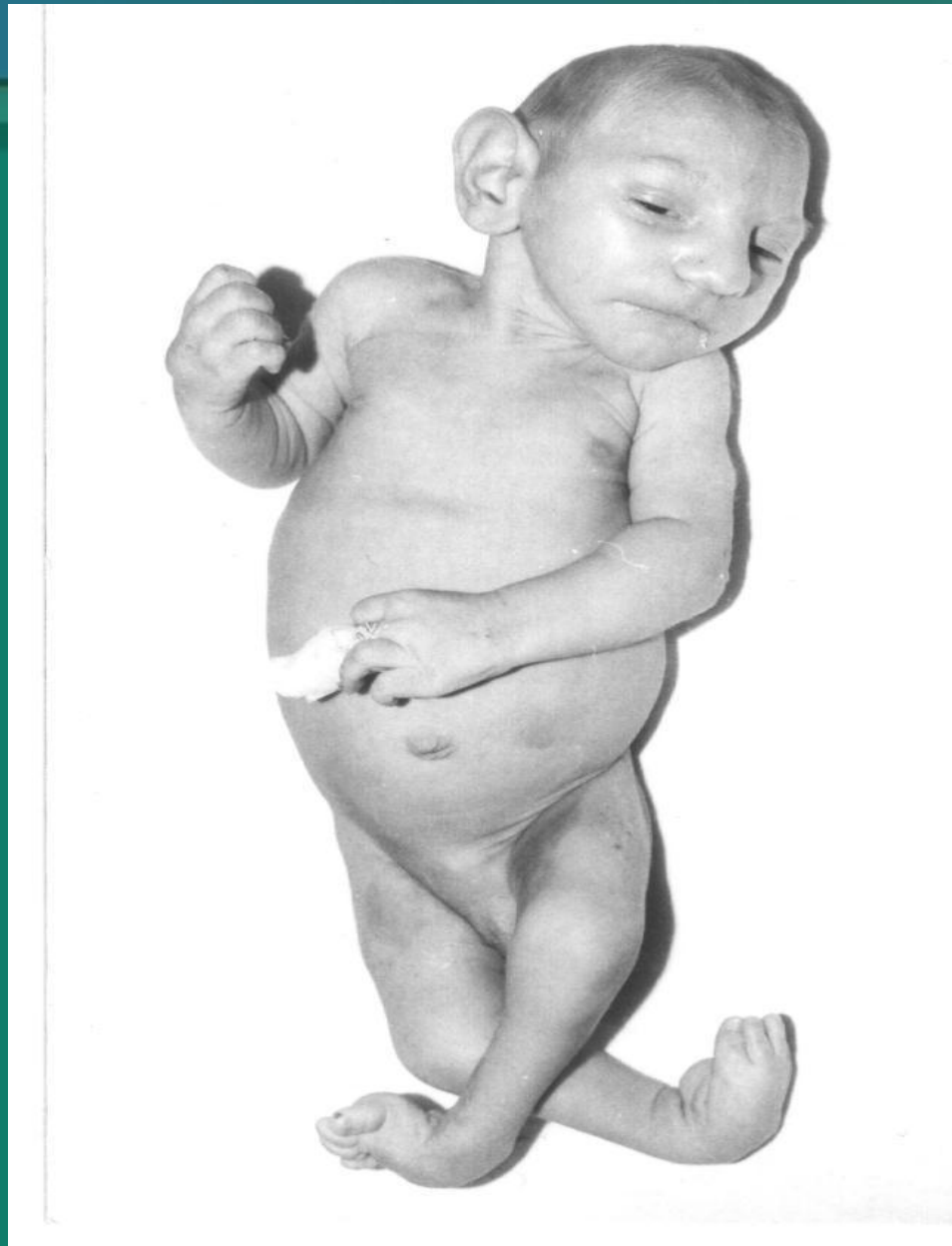
❖ 21q майка / 21q баща – 100% риск.

При транслокация: у майката – 12% риск, а при бащата едва 5%.

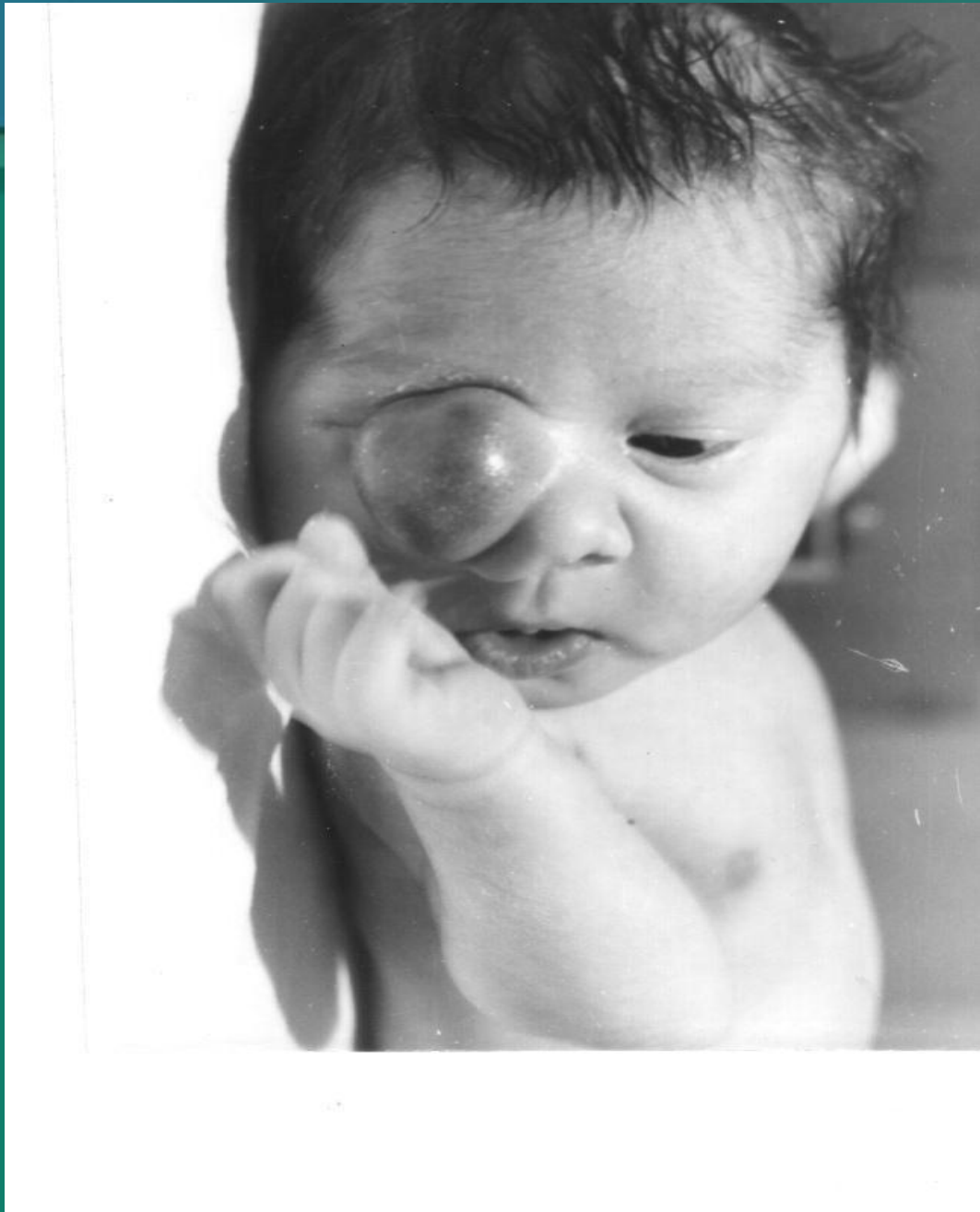
Полигенни наследствени болести

Към тях спадат много сериозни и широко разпространени заболявания с голямо здравно-социално значение като атеросклерозата, есенциалната хипертония, инфаркт на миокарда, диабет, шизофрения:

- при тях честотата в едно семейство превишава 3 до 15 пъти честотата от общата популация;
- честотата на болните намалява в следващите степени на родство;
- клиниката на заболяването корелира с тази на други болни;
- вероятността зараждане на болно нараства с всяко родено болно;
- например при дефект на невралната тръба рискът при едно дете е 6%, а при второ – 13%, т.е. всички рискове са емпирични и нарастват с раждане на болно дете.









Генетично консултиране при спонтанните аборти

- При аборт до 2-та седмица – 90% хромозомни аберации;
- При аборт през 1-то тримесечие – 61% хромозомни аберации;
- При аборт през 2-то тримесечие – 30% хромозомни аберации.

Показания за цитогенетични изследвания:

- Лице с два и повече спонтанни аборта;
- Мъртвораждане;
- При два спонтанни аборта и едно дете с малформация;
- Лица с професионални вредности;
- При репродуктивни неудачи да се търси: при мъжете Синдром на Прадер Вили /15q.11 от бащата/; при жените Синдром на Търнер – ХО, Синдром на Морис и други.

Масов скрининг

Открива заболяването преди появата на клиничните симптоми, провежда се при лечимо заболяване на всички новородени деца /фенилкетонурия, вроден хипотиреоидизъм/.

Селективен скрининг

Поставя диагноза след предварителна селекция по клинични и лабораторни критерии.

Пренатална диагноза

Тя е подход за вторична профилактика на наследствените болести. Извършва се хорионна биопсия в 8-10 гестационна седмица, или амниоцентеза в 16-18 гестационна седмица.

Показания

- Майка над 37 години и баща над 45 години;
- Доказана хромозомна болест в семейството;
- Риск от дефект на невралната тръба.

Профилактика на наследствените заболявания

Въпреки постигнатите успехи в лечението на някои тежки наследствени заболявания като муковисцидоза, таласемия и други, цената на оптималното лечение е тежко финансово бреме. Цената на лечението на пациент с муковисцидоза е около 7500 долара годишно или при средна преживяемост 25 години, пренаталната диагноза и селективният аборт ще спестят около 190 000 долара на пациент.

При провеждане на масов селективен скрининг за хетерозиготно носителство, чиято цена е 25 долара и се предприеме селективен аборт, то за всеки предотвратен случай ще се спестят 6500 долара.

В Детска клиника на У"МБАЛ-Плевен" ЕАД са открити и наблюдавани 35 деца с муковисцидоза. При 25 от тях и в техните семейства е проведен ДНК-анализ в Лабораторията по молекулярна патология – НИАГ – София. След проведена МГК на семействата, при 13 от тях е извършена пренатална диагноза на следващата бременност.

Пациентите с наследствени нервно мускулни заболявания са диспансеризирани в детски неврологичен кабинет, но е проведена МГК на семействата.

От 5 деца с Мускулна дистрофия Дюшен Бекер, в 4 семейства беше проведен ДНК анализ, а при една бременност бе осъществена пренатална диагноза.

Семействата със спинална мускулна атрофия в миналото съветвахме за въздържане от ново забременяване. С възможностите на ДНК анализ при 3 семейства бяха проведени пренатални диагнози на следващите бременности и се родиха 3 здрави деца.

Девет от единадесетте пациенти с неврална мускулна атрофия от ромски произход се оказаха с Наследствена двигателно сетивна полиневропатия – Лом.

На особено внимание и обект на наблюдение трябва да бъдат здравите хетерозиготни носители в семействата. При вече известна молекулна мутация е задължително проследяването на следващата бременност чрез пренатална диагноза.

МУКОВИСЦИДОЗА

МУКОВИСЦИДОЗАТА е заболяване с дисфункция на екзокринните жлези.

Честота: Най-разпространеното наследствено автозомно-рецесивно заболяване на бялата раса, с честота 1:2000 до 1:17000, у нас 1:3750. Честотата на носителството е 1:25. Вероятността за раждане на болно дете в семейство на хетерозиготи е 1:4 /25%/, петдесет процента ще бъдат носители на патологичния ген, 25% клинично здрави.

Генът на муковисцидозата се намира върху дългото рамо на 7-ма хромозома. Досега са установени повече от 600 мутации, с различни по тежест, клинични прояви и различна честота сред различни групи от населението /сред ромите най-честата мутация е del F 508/.

Мутацията кодира погрешна продукция на белтък-формиращ канал за движение на хлоридите през мембраните на епителните клетки / наречен Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator-CFTR/.

Патогенеза: При нормални условия натриевите йони се екскретират от мукозните жлези, следвани от хлорните йони и водата. Това осигурява хидрофилност на мукозния секрет и неговото нормално дрениране. При наличие на дефект в гена водещ до дефект в CFTR, хлорният йон бива блокиран в клетката и не се излъчва в секрета на мукозните жлези. Натриевият йон и водата преминават в интерстициалното пространство. Секретът на всички мукозни жлези остава гъст и вискозен и това води до запушване на изходните им каналчета. Нарушава се хлорния транспорт през мембраната на клетките на серозните жлези /потните жлези/. Подтисната е обратната реабсорбция на хлора от първичната пот обратно в клетките. По тази причина хлоридите в потта се повишават над 60 ммол/л. Това предизвиква и компенсаторно излизане на натрия от клетката, предизвиквайки хипотонична дехидратация и солен вкус на кожата /т.н. "солена целувка"/.

Патологоанатомия: В белите дробове бронхите са изпълнени с гъст секрет, нарушава се вентилацията, има участъци на емфизем и ателектаза. В панкреаса се откриват кистозни промени и фиброза. Жлъчният мехур е малък, изпълнен с гъста жлъчка.

Клинични прояви:

1. Прояви от дихателната система:

Ранни	Характерни	Редки
дифузен емфизем ателектаза	хронична пневмония хроничен синусит	носни полипи рецидивиращи отити

2. Прояви от храносмилателната система:

Ранни	Характерни	Редки
мекониум илеус перитонит	хронична диария стеаторея	синдром на гъста жлъчка цироза пролапс на ректума

Диагнозата при муковисцидоза се основава на четири диагностични критерия:

- фамилна обремененост;
- хронична пневмония;
- хронична диария;
- положителен потен тест;

Лечение:

- антибактериална терапия срещу най-честите причинители на хроничната белодробна инфекция Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, Pseudomonas, Serratia и др. Използват се антибиотиците: Methicillin, Carbenicillin, Azlocillin, Unazyn, аминоглюкозиди.
- дрениране и дезобструкция на дихателните пътища, чрез инхалации с муколитици, влажен въздух, пустурален дренаж, бронхиален лаваж/, дихателен масаж и гимнастика.
- приложение на противовъзпалителни средства – инхалаторни глюкокортикоиди.
- коригиране на малабсорбцията, малдигестията с панкреасни ензими - Panzytrat, Kreon.
- прилагане на мастноразтворими витамини - А, Д, Е, К.
- диетично хранене с 20-50% повече енергийни нужди.

Профилактика: Полиморфният ДНК анализ установява мутациите и дава възможност на рисковите семейства да проведат пренатална диагноза на следващите бременности. Цената на лечението на 1 пациент с муковисцидоза е 7500 долара годишно. При средна преживяемост 25 г, пренаталната диагноза и селективният аборт ще стестят минимум 190 000 долара на пациент. При провеждане на масов селективен скрининг за хетерозиготно носителство, който струва 25 долара, на всеки предотвратен случай се спестяват 65 000 долара.

АХОНДРОПЛАЗИЯ



Синдром на Angelman

- През 1965 Angelman докладва за 3 подобни случая на деца с тежко изоставане във възможностите за заучаване на нови неща, увреждания, атаксични резки движения, лесно предизвикан смях и дисморфични черти на лицето.
- reported three children with a similar
- pattern of severe learning disability, seizures, ataxic jerky
- movements, easily provoked laughter, absent speech, and dysmorphic
- facial features.

Вродена надбъбречна хиперплазия



Анемия на Fanconi



Галактоземия

- Нарушения във функциите на черния дроб
- Жълтеница
- Хепатомегалия
- Коагулопатия
- Липса на апетит и загуба на тегло
- Повръщане и диария
- Летаргия и хипотония
- Дисфункция на бъбречните каналчета
- Церебрална едема (енцефалопатия)
- Хеморагии в стъкловидното тяло
- Сепсис, предизвикан от *Escherichia coli*

Галактоземия



OSTEOGENESIS IMPERFECTA



OSTEOGENESIS IMPERFECTA



Спинална мускулна атрофия



Тризомия 13 – Синдром на Ратау



Тризомия 18 – Синдром на Edwards



Болест на TAY-SACHS



Синдром на Turner



Синдром на Turner



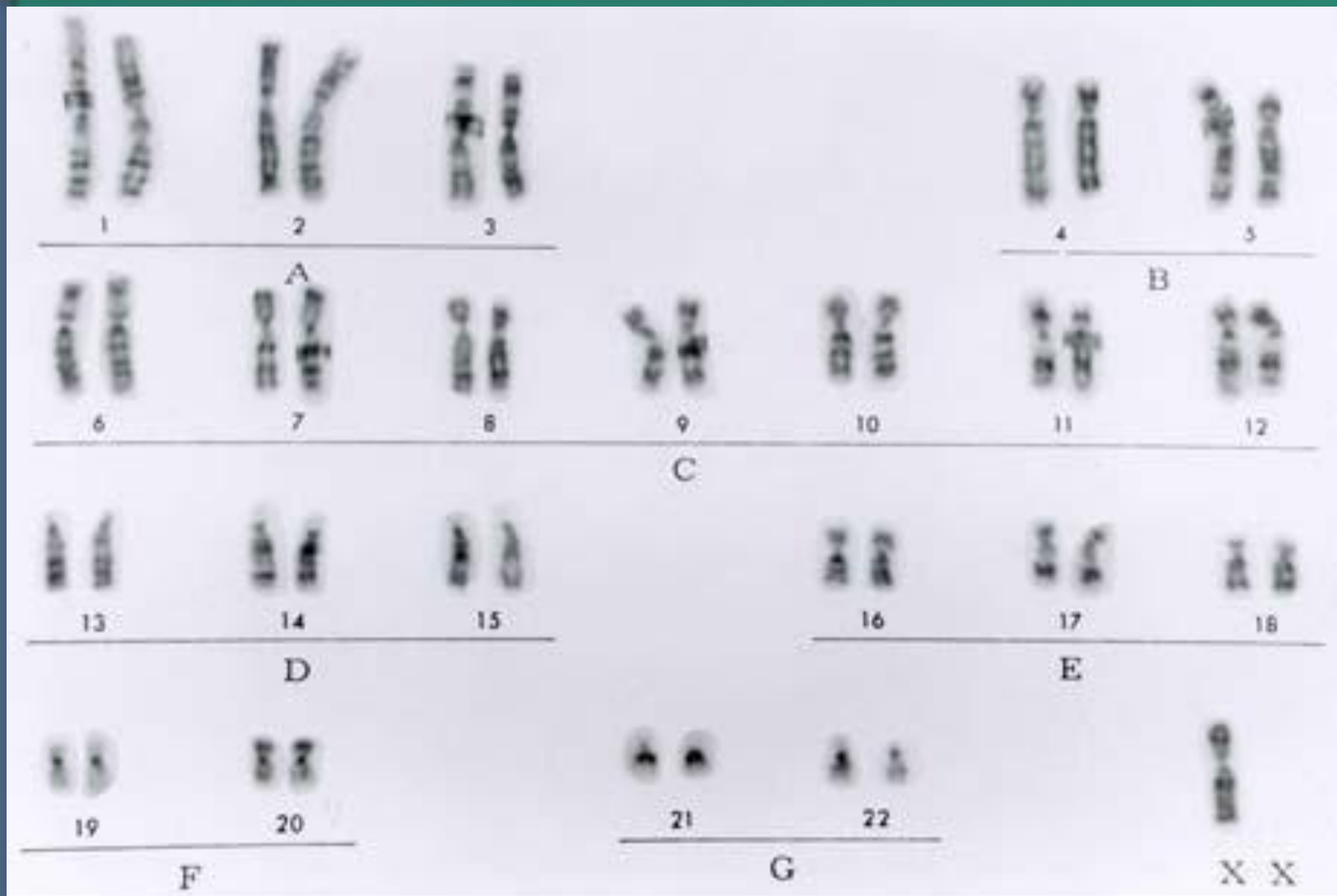
Синдром на Turner



Синдром на Turner



Синдром на Turner



ДИАГНОЗА НА МЕТАБОЛИТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Вродените наследствени нарушения в метаболизма са редки, но голям брой заболявания, като около сто от тях започват в неонаталния период. При органичните ацидемии, дефектите в урейния цикъл и определени нарушения в обмяната на аминокиселините, първият застрашаващ живота на детето симптом е острата енцефалопатия с поява на гърчове, мозъчен едем и промяна на мускулния тонус, резултат от токсичния ефект на натрупаните в ЦНС метаболити.

Клинични симптоми:

- ✓ Летаргия и лошо хранене / насочващи към диагноза сепсис/;
- ✓ Апнеята и респираторният дистрес ;
- ✓ Повръщане;
- ✓ Жълтеница или други прояви на нарушена чернодробна функция / най-често жълтеница се наблюдава при галактоземията, при която има дефицитът на анзима галактозо-1-фосфат уридил трансфераза/. Жълтеницата и нарушената чернодробна функция са прогресивни и обикновено се появяват в края на първата и началото на втората седмица след раждането;
- ✓ Дефицит на алфа 1-антитрипсин и тирозинемия;

✓ По-голямата част от добре познатите болести на натрупването не се манифестират клинически в ранния период от развитието на детето /хепатоспленомегалия в първите месеци след раждането може да се наблюдава при GM1-ганглиозидоза тип 1, болестта на Gaucher, болестта на Niemann-Pick и болестта на Wolman. Едни от от най-честите мукополизахаридози – синдромите на Hurler и Hunter, много рядко имат клинични прояви в ранна кърмаческа възраст. Новородени с типични стигми за тези синдроми – груби черти на лицето, хепатоспленомегалия, костни аномалии и хернии е по-вероятно да имат GM1 ганглиозидоза или муколипидоза/
✓ Наличие на специфична миризма на урина или телесни течности е важен диагностичен симптом;

✓ Важен симптом за диагнозата са и измененията в очния статус, някои от които са дискриминативни за определени болести – катаракта за галактоземия, луксация на лещите при хомоцистинурия, дегенеративни промени в ретината при пероксизомните болести.

Общопрактикуващият лекар е този, който пръв се среща с пациента с клинична картина, нехарактерна за баналната патология. Първоначалното съмнение за метаболитна болест изисква провеждането на редица диагностични изследвания, една част от които са възможни във всяка лаборатория.

- пълна кръвна картина с диференциално броене;
- обикновен уринен анализ;
- киселинно-алкално състояние;
- серумни електролити;
- кръвна захар;
- амоняк;
- редуциращи субстанции в урината;
- количествено изследване на аминокиселини в плазма и урина;
- органични киселини в урина;
- празмен лактат

ПРЕНАТАЛНА ДНК – ДИАГНОЗА НА ГЕНЕТИЧНИТЕ БОЛЕСТИ

По-голямата част от генетичните болести са нелечими и водят до тежка умствена и физическа инвалидизация. Пренаталната диагноза е основен метод за предотвратяване раждането на деца с нелечими генетични дефекти. Пренатална инвазивна диагноза се предлага само при определени показания на бременни, при които рискът за генетична аномалия е по-висок в сравнение с този от акушерската манипулация /за амниоцентеза в 16-19-та г.с.-0.5%, а за хорионбиопсия в 10-13-та г.с. – 3% риск за аборт/.

Показания за пренатална диагноза:

- Възраст на бременната над 35 години;
- Намерен повишен риск след серумен скрининг;
- Предишно детес болест на Down или друга хромозомна аномалия;
- Доказано носителство на балансирана хромозомна транслокация;
- Доказана със специализирано ДНК или ензимно изследване тежка, моногенна болест;
- Предишно дете с дефект на невралната тръба;
- Определяне на пола при повишен риск за X-свърза дисморфичен синдром.

Напредък в профилактиката на хромозомните болести у нас се наблюдава през последните 5 години с въвеждането на серумния пренатален скрининг за оценка на риска от раждане на дете със Синдром на Down.

- Класически цитогенетичен анализ /оценка на хромозомите под микроскоп/;
- ДНК – анализ: В последните няколко години този подход се утвърди като алтернатива на посочените по-горе. Дава информация за Down, тризомия 13; тризомия 18 в рамките на 4 работни дни. Окончателен резултат от цитогенетичния анализ за останалите хромозомни болести се изчаква от 3 до 5 седмици;

•Пренатална ДНК-диагноза на моногенните болести- у нас е въведена пренатална диагностика за над 22 наследствени болести. За останалите около 500 има възможност да се изпрати ДНК в международния консорциум от лаборатории Gendia. Пренаталната диагностика на моногенните болести се извършва след хорионбиопсия в 11-13-та седмица на бременност или по изключение през 16-19-та седмица след амниоцентеза. **Задължително условие** за провеждането на пренатална диагностика е извършването на **предварителен ДНК анализ** за информативност при конкретното семейство. Той включва: евентуалното откриване на мутациите и информативните ДНК маркери за провеждане на индиректен ДНК анализ. За целта трябва да бъде изследвано цялото семейство /майка, болно и/или здраво дете и баща/.

Важно:

1. Семействата за предварителен ДНК-анализ се насочват веднага след като се постави клинична диагноза за наследствена болест във фамилията.
2. Насочването за пренатална ДНК-диагноза към СБАЛАГ "Майчин дом" става веднага след установяване на бременността.