

Медико- генетично консултиране при моногенни, хромозомни и мултифакторни болести



#### Генетично консултиране

Генетичното консултиране е процес на общуване, чиято цел е обсъждането на проблемите, свързани с появата или риска за повторение на генетично заболяване в семейството, посредством:

- разясняване на медицинските факти диагноза, прогноза и възможностите за лечение;
- възможностите за профилактика;
- избор на поведение съобразно риска, етническите, религиозни и етични възгледи на семейството.



## Индикации за провеждане на МГК

- Клинични
- Предклинични
- Репродуктивни неблагополучия
- Кръвнородствен брак
- Възрастов показател
- Фамилни форми на злокачествени заболявания
- Тератогенни и мутагенни въздействия по време на бременността



#### Етапи на МГК

- Определяне на точната клинична и генетична диагноза
- II. Определяне на риска
- III.Обсъждане на възможностите за лечение, пренатална диагностика или за избор на репродуктивно решение
- IV.Подкрепа и проследяване на семейството

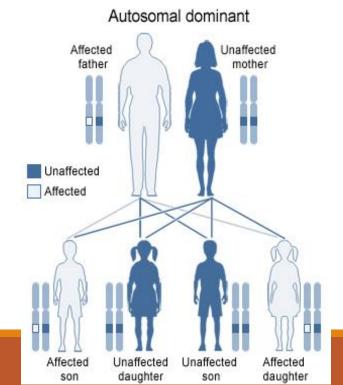


## Генетично консултиране при моногенни заболявания



#### Генетично консултиране при моногенни заболявания

Генетичният риск при моногенни заболявания се изчислява <u>теоретично</u> на базата на генотипа на родителите и закономерностите на унаследяване.





### Фактори, затрудняващи определянето на генетичния риск:

- Вариабилна експресивност и непълна пенетрантност при АД- заболявания
- Плейотропен ефект на гените
- Гонаден мозаицизъм и de novo мутации
- Генетична хетерогенност на заболяванията
- Късно начало и антиципация
- Геномен импринтинг и UPD
- Митохондриално унаследяване



#### Клиничен случай

- Дете от втора нормално протекла бременност и раждане с Тр 4000g, Pp 52 cm с клиничната картина на клиторомегалия, с тенденция за сливане на големите лабии по подобие на скротум. Поставена клинична диагноза след хормонално и цитогенетично изследване вродена надбъбречна хиперплазия.
- Майката има здраво момче на 6г. от първия си брак, настоящият й съпруг има сестра, която от своя първи брак има здраво момче, а от втория си брак семейството има две деца здраво момиченце и момче на 3г. с клинична диагноза ВНХ, доказана чрез хормонални изследвания и следните клинични прояви малък пенис, малък скротум, в които не се палпират тестиси

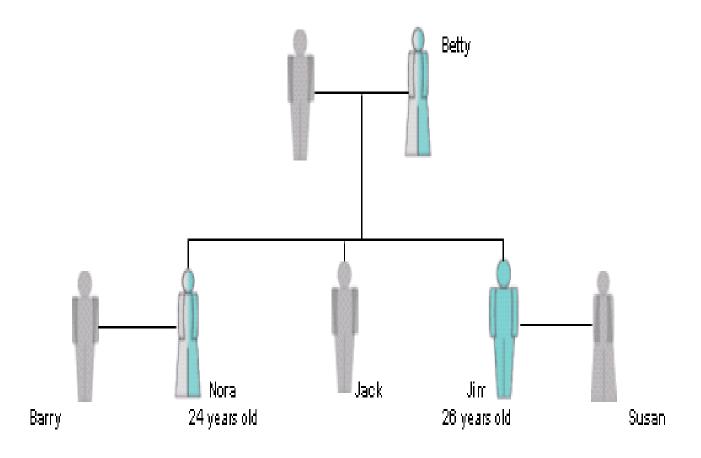
<u>Задачи</u>: Начертайте родословие и определете типа на унаследяване на ВНХ



#### Клиничен случай

- Джим е на 26 г. и е с hemophilia A.
- Сестра му, Нора, клинично манифестира леко увреждане на кръвосъсирването: обилен мензис, епизоди на продължително кървене при екстракция на зъби.
- Посещават генетичната консултация и се интересуват от риска всеки един от тях да има болни деца.







### Генетично консултиране при хромозомни болести



## Честота на хромозомните аномалии сред новородените

| Аномалии   | Честота на 1000 |
|--|-----------------|
| Обща честота на хромозомните преустройства сред новородените | 9               |
| Автозомни тризомии   | 1,7             |
| Балансирани автозомни<br>преустройства                       | 1,9             |
| Други автозомни аномалии                                     | 0,4             |
| Аномалии на половите хромозоми                               |                 |
| при мъжки фенотип  | 3,0             |
| при женски фенотип   | 1,8             |

#### Генетично консултиране Клиничен случай



Тегло – 2700 g

Ръст – 49 cm

Обиколка на глава – 34 ст

Дисморфични белези

-

\_

\_

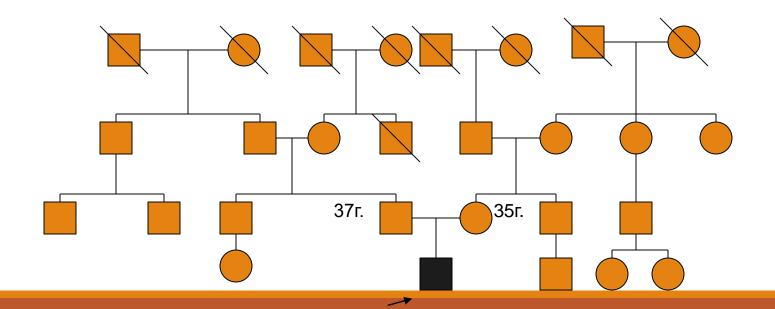
Клинична диагноза?

План на изследване?

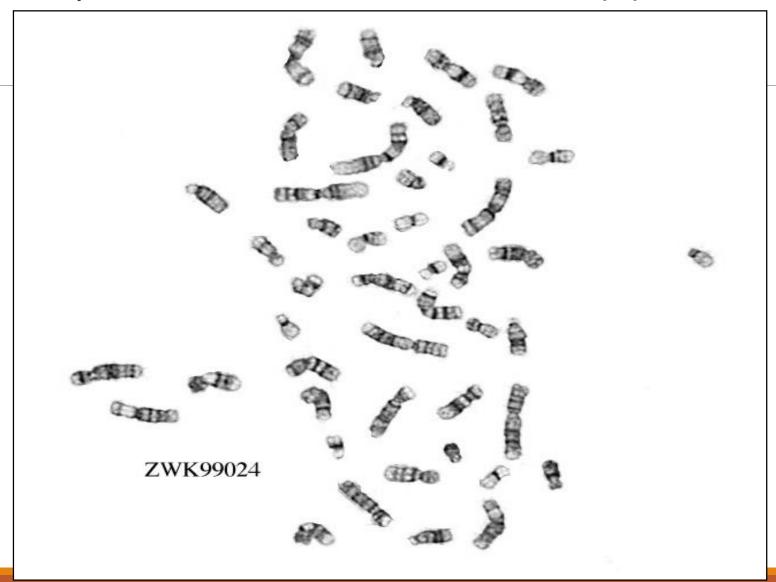
#### Генетично консултиране Клиничен случай

- Първа бременност, нормално протекла
- След 12г. инфертилитет в семейството

#### Генеалогичен анализ

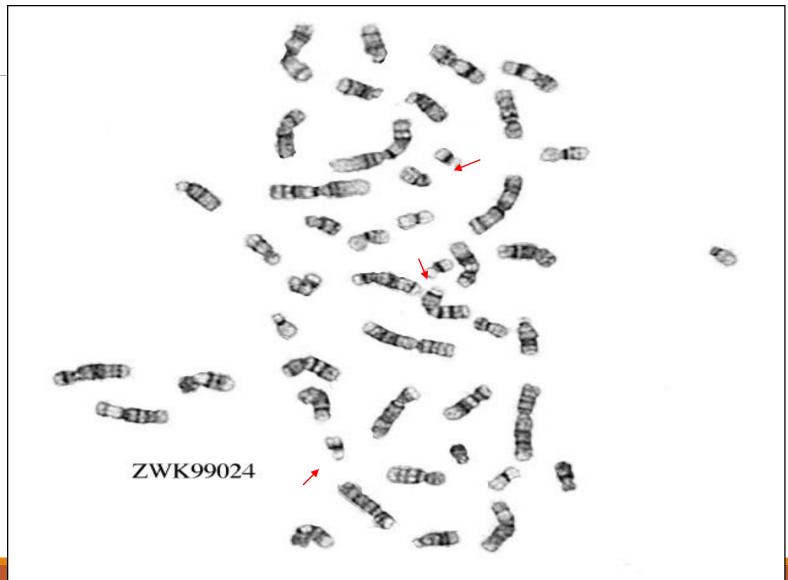


#### Цитогенетично изследване



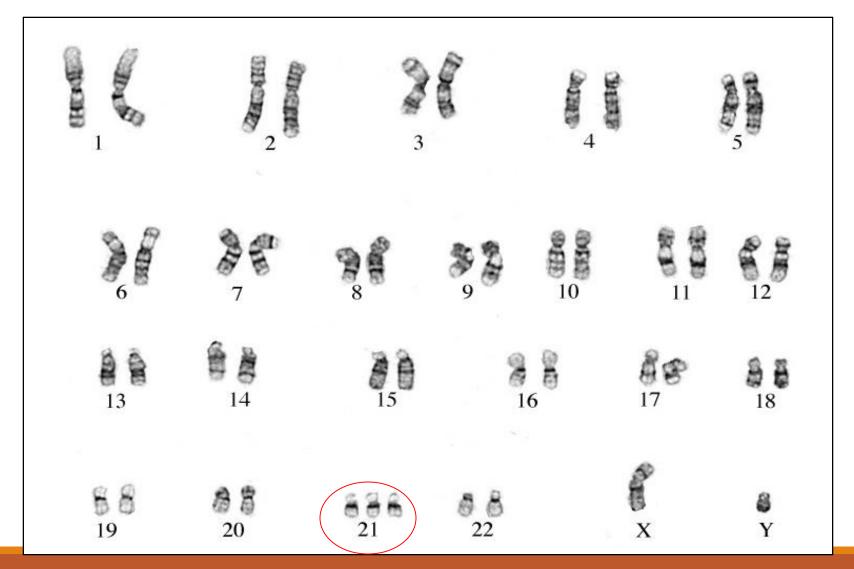


#### Цитогенетично изследване





#### Цитогенетично изследване





#### Генетично консултиране Синдром на Down

|                    | РИСК ЗА РАЖДАНЕ НА ДЕТЕ С: |                              |
|--------------------|----------------------------|------------------------------|
| ВЪЗРАСТ НА МАЙКАТА | ДАУН СИНДРОМ               | ДРУГИ<br>ХРОМОЗОМНИ АНОМАЛИИ |
| 20                 | 1:1420                     | 1:500                        |
| 21-30              | < 1:1000                   | < 1:400                      |
| 31                 | 1:1000                     | 1:390                        |
| 32                 | 1:830                      | 1:330                        |
| 33                 | 1:630                      | 1:290                        |
| 34                 | 1:490                      | 1:250                        |
| 35                 | 1:360                      | 1:190                        |
| 36                 | 1:282                      | 1:160                        |
| 37                 | 1:220                      | 1:130                        |
| 38                 | 1:170                      | 1:110                        |
| 39                 | 1:130                      | 1:88                         |
| 40                 | 1:100                      | 1:70                         |
| 41                 | 1:80                       | 1:55                         |
| 42                 | 1:60                       | 1:43                         |
| 43                 | 1:48                       | 1:34                         |
| 44                 | 1:38                       | 1:27                         |
| 45                 | 1:30                       | 1:20                         |

#### Генетично консултиране Синдром на Down

За семейство, в което се е родило дете със свободна пълна форма на синдрома на Down (47,XX/XУ,+21), оценката на риска за повторение на хромозомната аномалия се прави съобразно възрастта на майката:

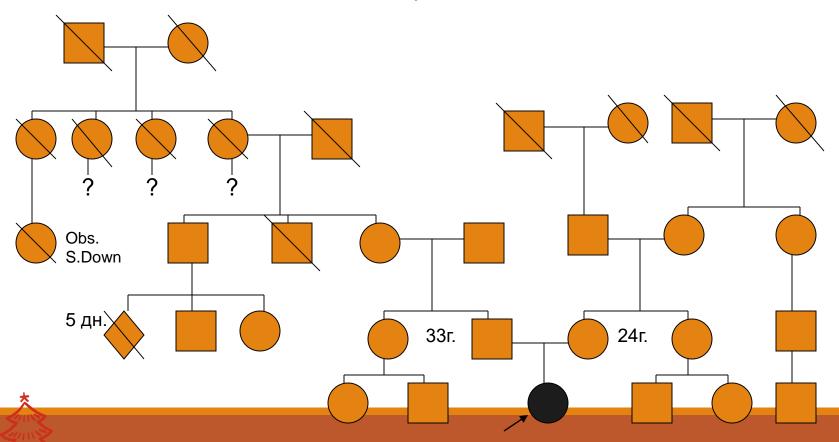
- Ако възрастта на жената е до 35г. се посочва риск 0,5% по отношение синдрома на Down и 1% по отношение на други възможни хромозомни аномалии на плода.
- Ако възрастта на жената е над 35г. рискът за повторение е удвоената стойност на популационния риск за съответната възраст по отношение синдрома на Down. Рискът за раждане на дете с друга хромозомна болест е два пъти по-голям от риска за синдром на Down.



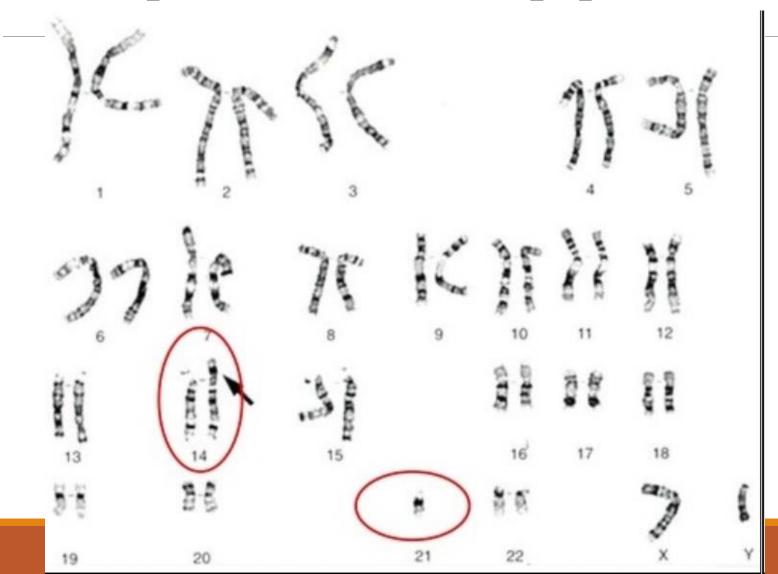
#### Генетично консултиране Клиничен случай

Дете от първа нормално протекла бременност (Т- 2850 g, P- 49 cm, обиколка на глава – 33 cm)

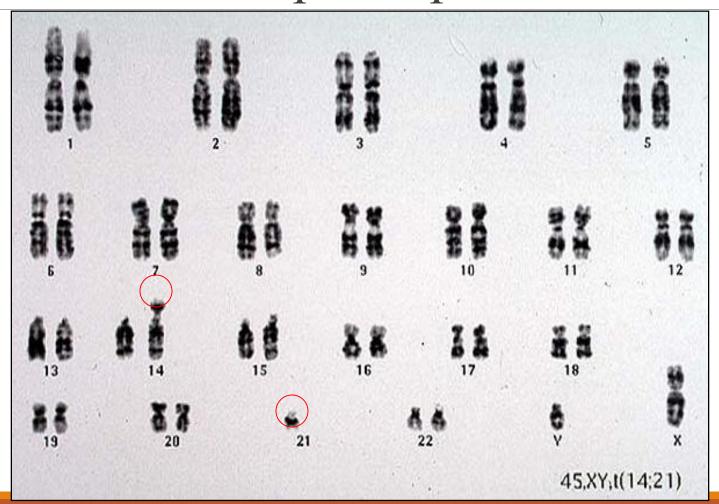
Фенотипни белези на синдрома на Down



#### Синдром на Down – транслокационна форма



#### Балансиран кариотип



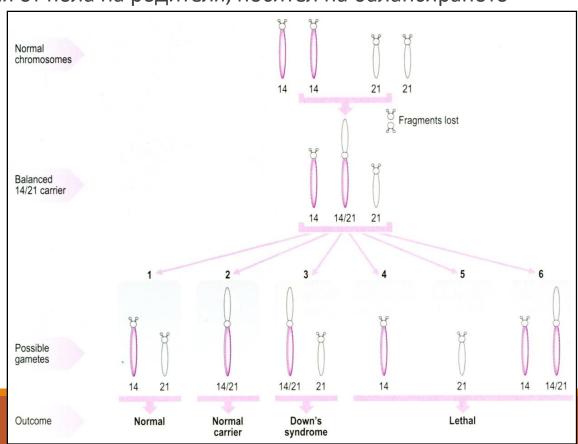


#### Генетично консултиране Синдром на Down

В случай че се касае за транслокационна форма на синдрома на Down, е задължително цитогенетичното изследване на двамата родители

Генетичният риск се определя от пола на родителя, носител на балансираното

хромозомно преустройство.



| Транслокация          | Родител      | Риск за раждане на дете с небалансиран кариотип |
|-----------------------|--------------|---|
| 13/21, <b>14/21</b> , | майка        | 10-15%  |
| 15/21                 | баща         | 1-2%  |
|                       | нито един от | < 1%  |
|                       | родителите   |   |
| 21/22                 | майка        | 10 %  |
|                       | баща         | 2-5 %   |
|                       | нито един от | < 1%  |
|                       | родителите   |   |
| 21/21                 | майка        | 100 %   |
|                       | баща         | 100 %   |
|                       | нито един от | < 1%  |
|                       | родителите   |   |

#### Генетично консултиране Аномалии на половите хромозоми

- Повторението на тези аномалии в семейството е изключително рядко
- При синдромите 47,XXУ и 47,XXX (но не и при 45,X или 47,XXУ) е установена връзка с възрастта на майката



#### Нарушена репродукция

- Определение клиничният спектър на репродуктивните нарушения включва семейства с два и повече спонтанни аборта, мъртво родени деца, инфертилитет в семейството
- 15-20% от всики разпознати бременности завършват със СПА
- 50-60% от всички спонтанни аборти се дължат на хромозомно нарушение
- В 20-25% от яйцеклетките и в 4-10% от сперматозоидите се откриват анеуплоидии



#### Хромозомни аномалии при СПА

Emery's Elements of Med. Genetics, 2003

| Abnormality |       | Incidence (%) |
|-------------|-------|---------------|
| Trisomy     | 13    | 2             |
|             | 16    | <b>15</b>     |
|             | 18    | 3             |
|             | 21    | 5             |
|             | Other | 25            |
| Monosomy 2  | X     | 20            |
| Triploidy   |       | <b>15</b>     |
| Tetraploidy |       | 5             |
| Other       |       | 10            |

#### Инфертилитет

- Определение липса на спонтанно настъпила бременност при двойка във фертилна възраст за период от около 1 година
- Честота 10-15%
- Честотата на инфертилитета нараства с възрастта на партньорката:

9% - 25-29г.

15% - 30-34г.

22% - 35 -39г.

• Първичен/ Вторичен инфертилитет



### План за изследване на двойка с нарушена репродукция

- Гинекологичен статус анатомични и придобити фактори /аномалии на матката, цервикална недостатъчност, синехии, миоматозни възли, ендометриоза, полипи, непроходимост на маточните тръби/, инфекции (микоплазма, уреаплазма, хламидии)
- Ендокринни фактори недостатъчност на лутеалната фаза, нарушения в щитовидната функция, захарен диабет, пролактин
- Имунологични фактори
  - Антифосфолипидни антитела
  - Антиспермални антитела
  - Антитрофобластни антитела
  - Антитироидни антитела
- Нарушения в кръвосъсирването Factor V Leiden, PAI
- Спермограма
- Фактори на средата
- Генетични причини 5% от случаите се установява носителство на хромозомно преустройство

#### Генетично консултиране

Генетичен риск за носителите на балансирани хромозомни преустройства за раждане на жив плод с небалансиран кариотип

| Аномалия                   | Риск         |
|----------------------------|--------------|
| Реципрочни<br>транслокации | < 30% - 40%* |
| Инверсии                   | < 5% - 10%*  |

<sup>\*</sup>Рискът при реципрочните транслокации и инверсиите зависи от характера на аномалиите. Тези, които водят до значителен хромозомен дисбаланс в гаметите са с летален ефект за ембриона и завършват със спонтанен аборт.



#### Прогноза за раждане на жив плод

| • След 1 СПА | 76% |
|--------------|-----|
|--------------|-----|

| • | 2 | СПА      | 70% |
|---|---|----------|-----|
|   |   | <b>—</b> |     |

• 3 CПA 65%

• 4 CПA 60%



# Генетично консултиране при мултифакторни заболявания



### Характеристика на генетичния риск при мултифакторни заболявания

- Честотата на състоянието е по-висока сред родствениците на по-тежко засегнатите индивиди
- Рискът е по-висок за индивидите от I и II степен на родство
- Рискът е по-висок при наличието на повече засегнати родственици
- Родственик от по-рядко засегнатия пол

