

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

- I. 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



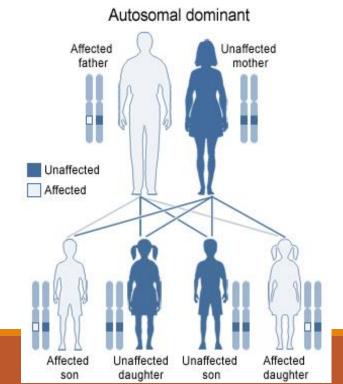


Генетично консултиране при моногенни заболявания



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





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 преустройства	1,9
Други автозомни аномалии	0,4
Аномалии на половите хромозоми	
при мъжки фенотип	3,0
при женски фенотип	1,8

Генетично консултиране Синдром на Down

	РИСК ЗА РАЖДАНЕ НА ДЕТЕ С:	
ВЪЗРАСТ НА МАЙКАТА	ДАУН СИНДРОМ	ДРУГИ 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.

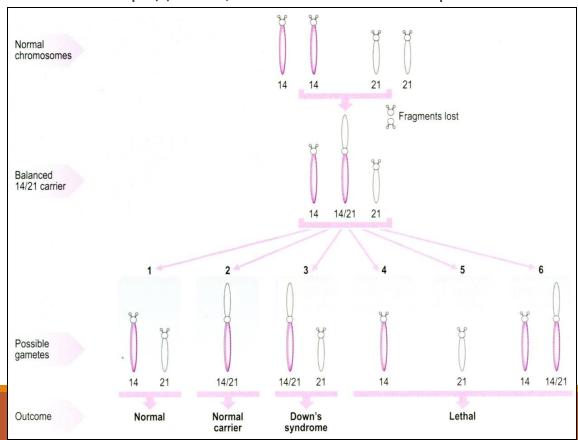


Генетично консултиране Синдром на Down

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, 14/21 ,	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	15	
	18	3	
	21	5	
	Other	25	
Monosomy 2	X	20	
Triploidy		15	
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.

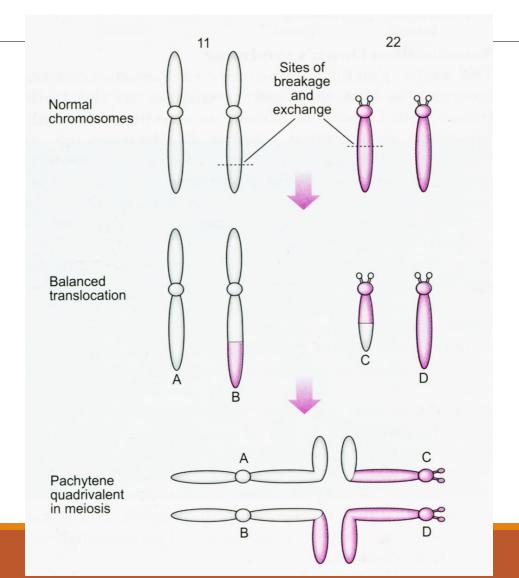
• Първичен/ Вторичен инфертилитет



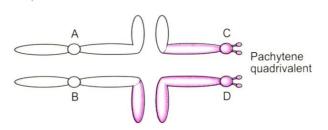
План за изследване на двойка с нарушена репродукция

- 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

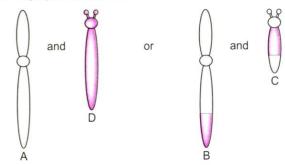
Фигурата показва балансирана реципрочна транслокация (11;22), която води до формирането на квадривалент по време на мейоза I, чиято функция е да запази хомоложността.



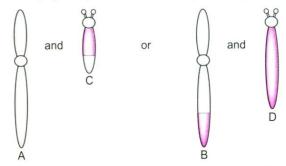
Фигурата показва възможните комбинации между хромозомите при 2:2 сегрегация.



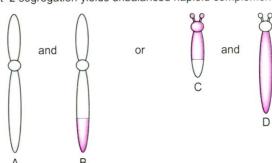
1 Alternate segregation yields normal or balanced haploid complement



2 Adjacent-1 segregation yields unbalanced haploid complement



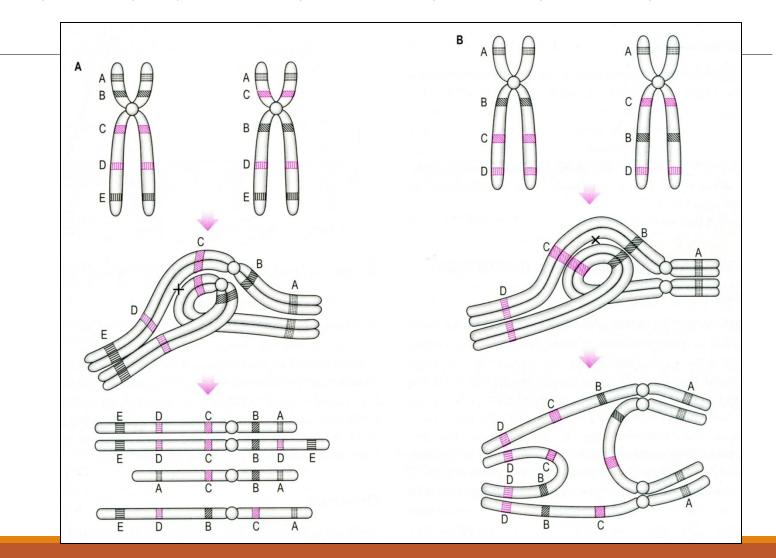
3 Adjacent-2 segregation yields unbalanced haploid complement



Pattern of segregation	Segregating chromosomes	Chromosome constitution in gamete
2:2 Alternate		
7 Internate	A + D B + C	Normal Balanced translocation
Adjacent—1 (non-homologous centromeres segregate together) Adjacent—2 (homologous centromeres segregate together)	A + C or B + D A + B or C + D	Unbalanced leading to a combination of partial monosomy and partial trisomy in the zygote
3:1 Three chromosomes One chromosome	$ \left. \begin{array}{l} A + B + C \\ A + B + D \\ A + C + D \\ B + C + D \\ \end{array} \right\} \\ \left. \begin{array}{l} A \\ B \\ C \\ D \end{array} \right\} $	Unbalanced leading to trisomy in the zygote Unbalanced leading to monosomy in the zygote



Механизъм на получаване на рекомбинантни небалансирани хромозоми при перицентрични (A) и парацентрични (B) инверсии в резултат на кросинговър в инверсната бримка.



Генетично консултиране

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

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

^{*}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 CПA 70%

• 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



