

POLYGENNÍ DĚDIČNOST

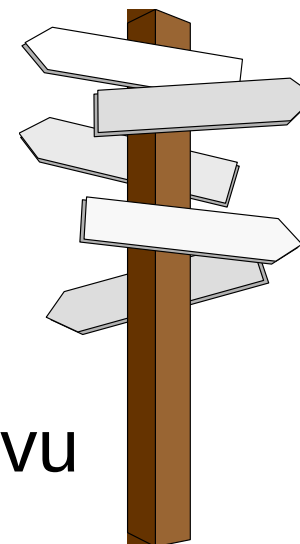
(multifaktoriální, komplexní)



POLYGENNÍ DĚDIČNOST

- Dědičnost se podílí na většině běžných onemocnění člověka
- **Polygenita** - komplexní interakce mezi řadou predisponujících faktorů zahrnující:
 1. Genotyp v jednom nebo více lokusech (*geny „malého účinku“*)
 2. Spektrum vlivů okolního prostředí (*enviromentální faktory*), které patologický proces spouštějí, urychlují

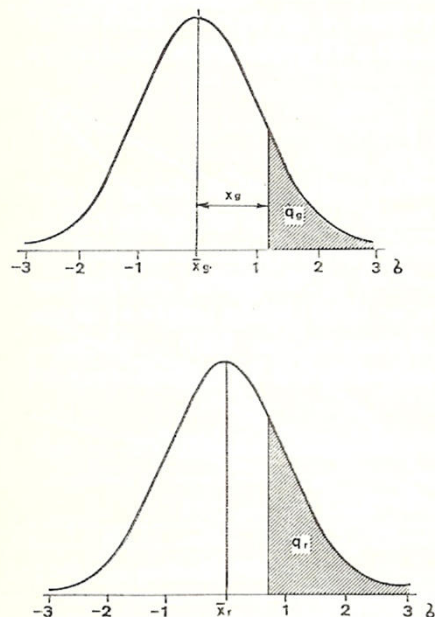
Riziko



- **1. Obecné** - 4 - 5%,
- **2. Rekurence** - pravděpodobnost projevu onemocnění u dalšího člena rodiny
- **3. Mendelovské** - určuje se u monogenních chorob s využitím Mendlových zákonů
- **4. Empirické** - vychází ze zkušenosti, typické pro polygenní typ dědičnosti

Model polygenní dědičnosti s prahovým efektem

*Predispozice na vznik znaku je rozdělená normálně.
Práh rozděluje populaci na normální a patologickou.*



Při dosažení množství genu pro predispozici v genotypu jedince určitého množství - PRAHOVÉ HODNOTY, dojde k fenotypickému realizování choroby.

Kritéria polygenní dědičnosti

- **Obecná** (definice - geny malého účinku a podmínky prostředí - věk, pohlaví, endokrinní vlivy, výživa, socioekonomické zázemí, ekologie...)
- **Populační**
 1. Choroba může mít v populaci vysokou frekvenci
 2. Příznaky choroby mohou mít značnou variabilitu a mohou plynule přecházet od normy až k těžkému postižení
 3. Riziko rekurence choroby stoupá se stupněm příbuznosti (konkordance, gemini, příbuzenské svazky...)

Kritéria polygenní dědičnosti

- Rodokmenová** 1. Vyšší
 pravděpodobnost postižení sourozenců probanda v případě,
 pokud je postižen rodič nebo další sourozenec

Tabulka 15.8 Riziko rekurence (%) pro rozštěp rtu s nebo bez rozštěpu patra a pro defekty neurální trubice

Postižení příbuzní	Rozštěp rtu s/bez rozštěpu patra	Anencefalie a spina bifida
Žádný sourozenec		
Žádný rodič	0,1	0,3
Jeden rodič	3	4,5
Oba rodiče	34	30
Jeden sourozenec		
Žádný rodič	3	4
Jeden rodič	11	12
Oba rodiče	40	38
Dva sourozenci		
Žádný rodič	8	10
Jeden rodič	19	20
Oba rodiče	45	43
Jeden sourozenec a dva příbuzní druhého stupně		
Žádný rodič	6	7
Jeden rodič	16	18
Oba rodiče	43	42
Jeden sourozenec a jeden příbuzný třetího stupně		
Žádný rodič	4	5,5
Jeden rodič	14	16
Oba rodiče	44	42

Z Bonaiti-Pellié C, Smith C. Risk tables for genetic counselling in some common congenital malformations. J Med Genet 1974;11:374-377.

Kritéria polygenní dědičnosti

- **Rodokmenová**
 2. Pravděpodobnost postižení sourozenců probanda závisí na frekvenci choroby v populaci

Vada	Populační incidence (%)	Frekvence u sourozenců (%)
Defekt komorového septa	0,17	4,3
Perzistující ductus arteriosus	0,083	3,2
Defekt síňového septa	0,066	3,2
Stenóza aorty	0,044	2,6

Kritéria polygenní dědičnosti

- **Rodokmenová**

3. Pokud je proband pohlaví, které je v populaci vzácněji postižené, je vyšší pravděpodobnost postižení jeho sourozenců než v opačném případě (např. NTD, VVV kyčle...)

Defekty neurální trubice (NTD)

- Většinou jde o vady polygenně dědičné
- 90% se vyskytuje izolovaně
- Incidence 2-3% promile, vazba na pohlaví (M:Ž - 1:2)
- Rekurentní rizika je kolem 5%

NTD - etiologie

- Kritické období embryogeneze 15. - 30. den
- Morfogeneze mozku probíhá celou dobu intrauterinního vývoje
- Typická polygenita - 90%
- Vliv teratogenních faktorů (fyzikální, chemické, biologické)
- 10% :
 - VCA (Pataův syndrom)
 - monogenní syndromy (Meckelův sy - AR)
 - polymalformační syndromy (amniální pruhy, VCC, vady urotraktu...)



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

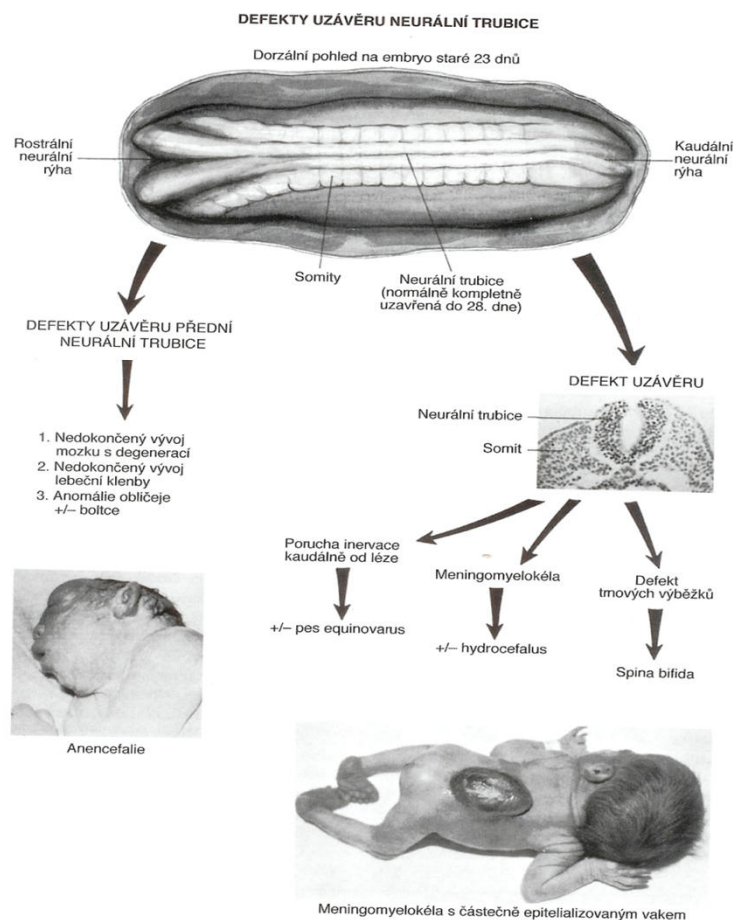


Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

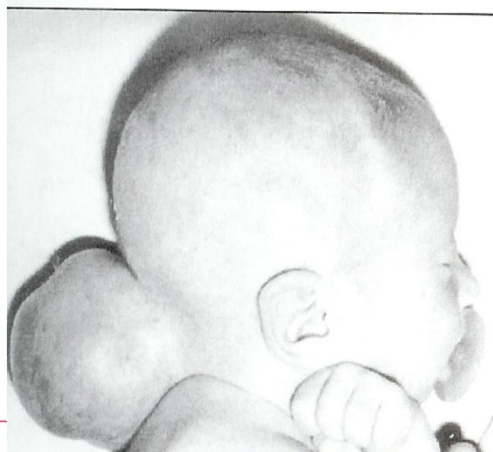
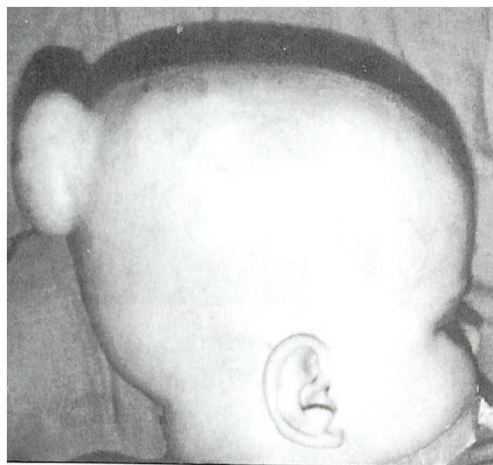
Defekty neurální trubice (NTD)



Encefalokéla

- **Lokalizace: 70% okcipitální, 15% frontoetmoidální, dále bazální**
- **Často se pojí s dalšími malformacemi CNS -**
- **Prenatální dg. - UZ, TT - elevace AFP**
- **Operativa - neurochirurgická, ORL, plastická**
- **Prognóza (lokalizace) - 60 - 80% se vyvíjí normálně pokud není přítomná mozková tkáň, oproti 10 - 25% s vyhřezlou mozkovou tkání**

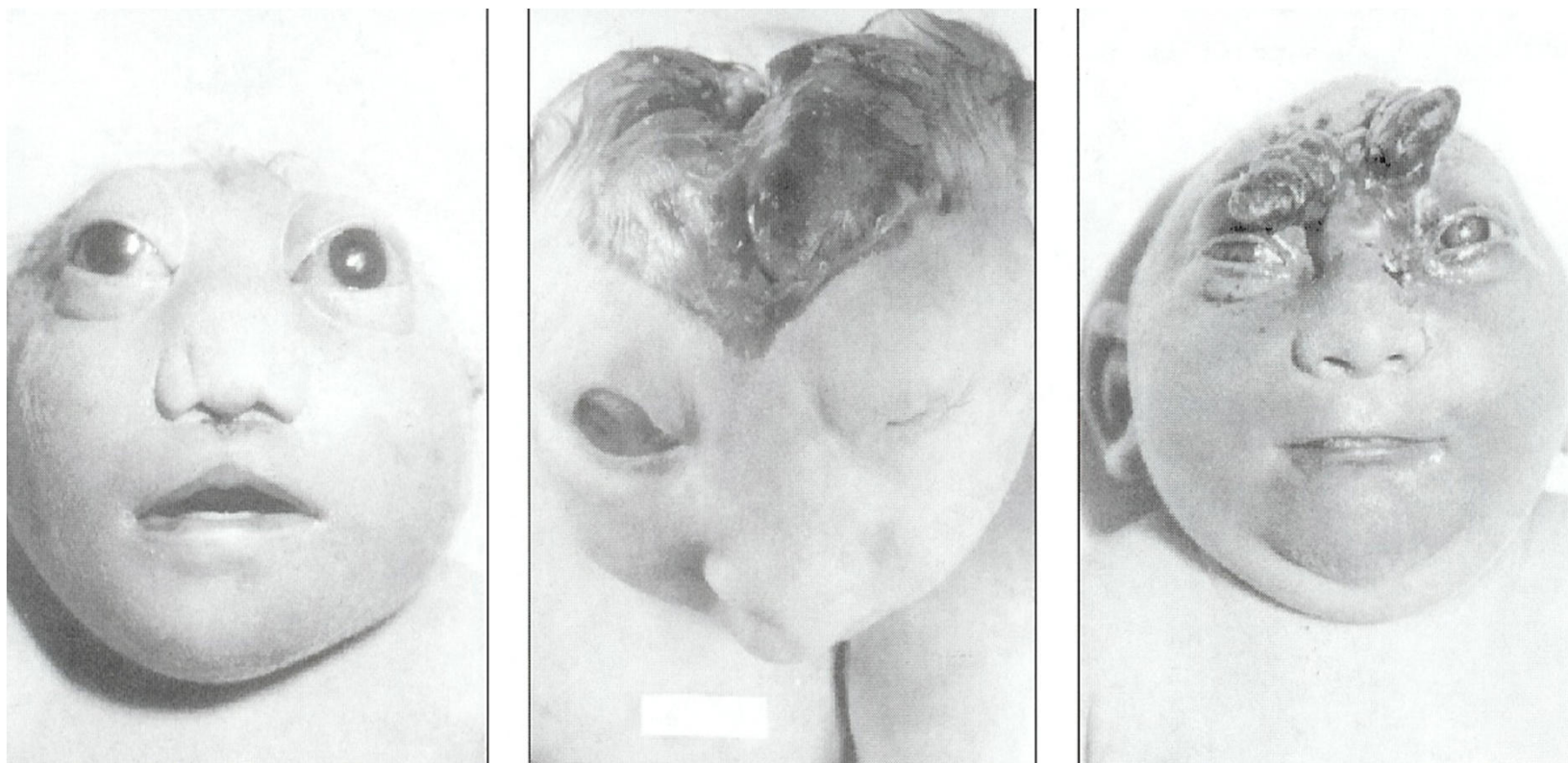
Encefalokéla



Kraniální NTD

- **Acranius** - chybění kalvy, mozková tkáň přítomná
- **Anencefalie** - chybění celého mozku včetně neurokrania
- Obě vady neslučitelné s postnatálním vývojem
- Prenatální dg. - UZ, elevace AFP, 100% záchyt
- Typický UZ obraz (brýlový příznak, „žabí“ obličej, triangulární tvář)

Anencefalie



Spina bifida occulta

- Porucha jen kostěné části obratlového oblouku, kožní kryt zachován
- Často náhodný nález, jen RTG dg.
- Lokalizace nejčastěji lumbosakrálně
- Komplikace - neurologické potíže DKK, enuréza
- Neurochirurgické řešení - jen u jedinců s výraznými neurolog. symptomy



Otevřené spinální NTD

- Spina bifida aperta, meningokéla, meningomyelokéla
- Lokalizace - nejčastěji lumbálně, lumbosakrálně, torakolumbálně
- Klinické projevy záleží na přítomnosti míšní tkáně v defektu a na lokalizaci segmentu defektu: paraparéza, paraplegie, rigidity DKK, equinovarovní postavení chodidel, inkontinence, skolióza
- Častá asociace s hydrocefalií a postižením mozečku



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

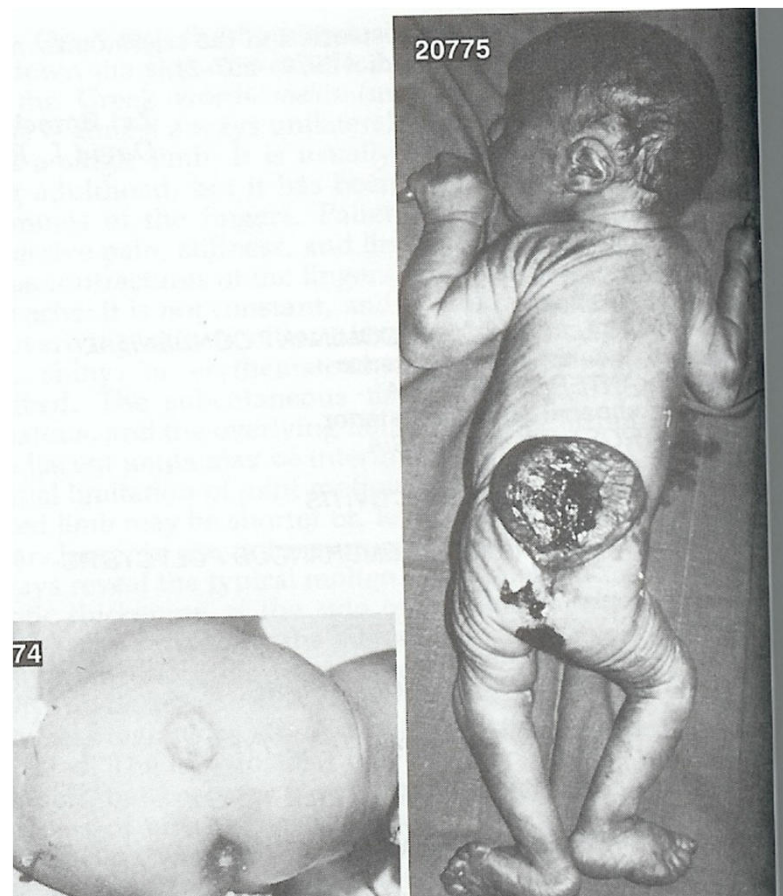


Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Otevřené spinální NTD



Defekt ve spojitosti s flexí a extenzí DKK

- | | | |
|----------|-------|---------|
| • Kyčel | L1-2 | • S1-2 |
| • Koleno | L5-S1 | • L3-4 |
| • Kotník | L4-5 | • S1-2 |
| • Prsty | S2-3 | • L4-S1 |



Otevřené spinální NTD

- **UZ dg.:** - kraniálně obraz „citronu a banánu“, hydrocefalie
- kaudálně - defekt obratle tvaru „V“
defekt DKK
- **elevace AFP**
- **Léčba je operační** (neurochir. + shunty, plastická, ortopedická) a **RHB**
- **Prognóza:** pouze 3,5% přežívajících nemají tělesný handicap, 30% přežívá 1 rok, 20% přežívá 2 roky, 18% postižených je sexuálně aktivních



Vrozené vývojové vady srdce

- Frekvence 0,7% u všech živě narozených dětí (pražská studie 0,664%)
- Neuplatňují se geografické faktory a vazba na pohlaví, možný je sezónní výskyt
- kritické období embryogeneze: 20. - 42. den
- 90% případů - polygenita
- zbytek - monogenní vady, VCA - mikrodeleční sy, expozice teratogenů - rubeola, DM u matky...
- **rekurentní riziko - cca obecně 2-4%**
(DKS 4.2%, Fallotova tetralogie 3.0%, DSS 2.9%, PS 2.7%, AS 2.6%, HLS 2.2%, CoA 1.8%)



Polygenní nemoci - rekurentní rizika pro prvostupňové příbuzné

- Koronární AS 8% (M) 3% (Ž)
 - Epilepsie 5 - 10%
 - Schizofrenie 15% (Oba rodiče 35-40%)
 - Maniodepresivní sy 10 - 15%
 - Alergie, astma 25 - 30% (Oba rodiče 85-90%)
 - DM I. 5 - 7%
 - DM II. 10%
 - Tyreopatie 10%
 - Psoriáza 10 - 15%
- Scott J. Brit. Med. 1987, 295, 769-71

