

Korelace genotyp, fenotyp u suspektního syndromu Di George Diagnostika krok za krokem z pohledu genetika

Grochová I^{1,2}, Grochová D², Dobšáková Z.².

*I.IKAK, FN u sv.Anny v Brně, Brno¹
Cytogenetická laboratoř Brno²*



COUNSELING

Proč genetické vyšetření ?

Specifikovat závažnost vady

zejména při dalších extrakardiálních abnormitách u plodu

Vrozené srdeční vady



izolované

součástí dalšího
komplexního postižení 20%



- mendelovsky dědičných syndromů
- vrozených chromosomálních aberací

Proč genetické vyšetření ?

Určit riziko postižení pro další děti v rodině
naplánavat primární a sekundární prevenci

Prenatální genetická diagnostika

(vyšetření plodu v běžícím těhotenství)

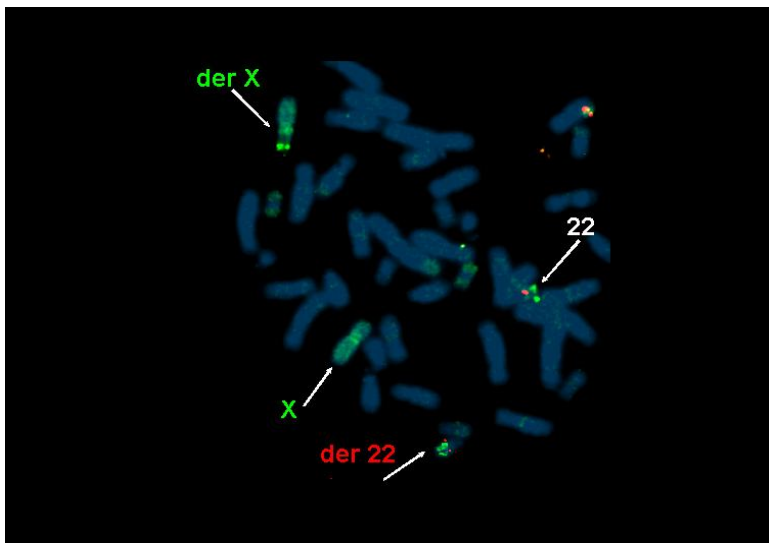
Preimplantační genetická diagnostika PGD

(vyšetření před těhotenstvím)

Di George syndrom = genetická porucha mnoha tváří

del 22q11.2

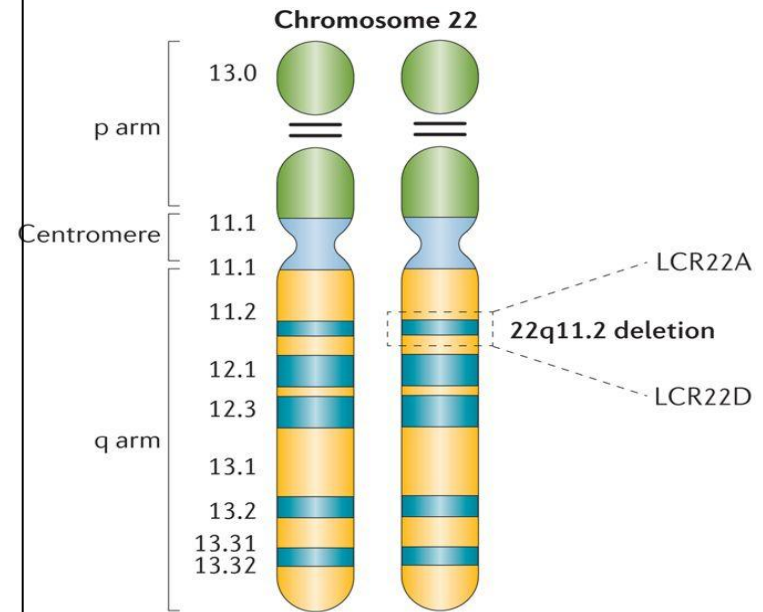
- VCC – 75% (konotrunkální vady)
- faciální dysmorfie
- hypoplasie - aplasie thymu
event. příštítných tělísek
- imunodefekty
- hypoparathyreoidismus



celosvětová incidence 1/2,000-1/4,000

Genetický podklad sy.Di George

- 85-90% jde o **mikrodeleci 22. chromozomu**
- Velikost delece je 1 – 3 milionů párů bází
- ztráta více než 200 genů (12 MORBID) mezi nimi pro faktor transkripce **TBX1**.

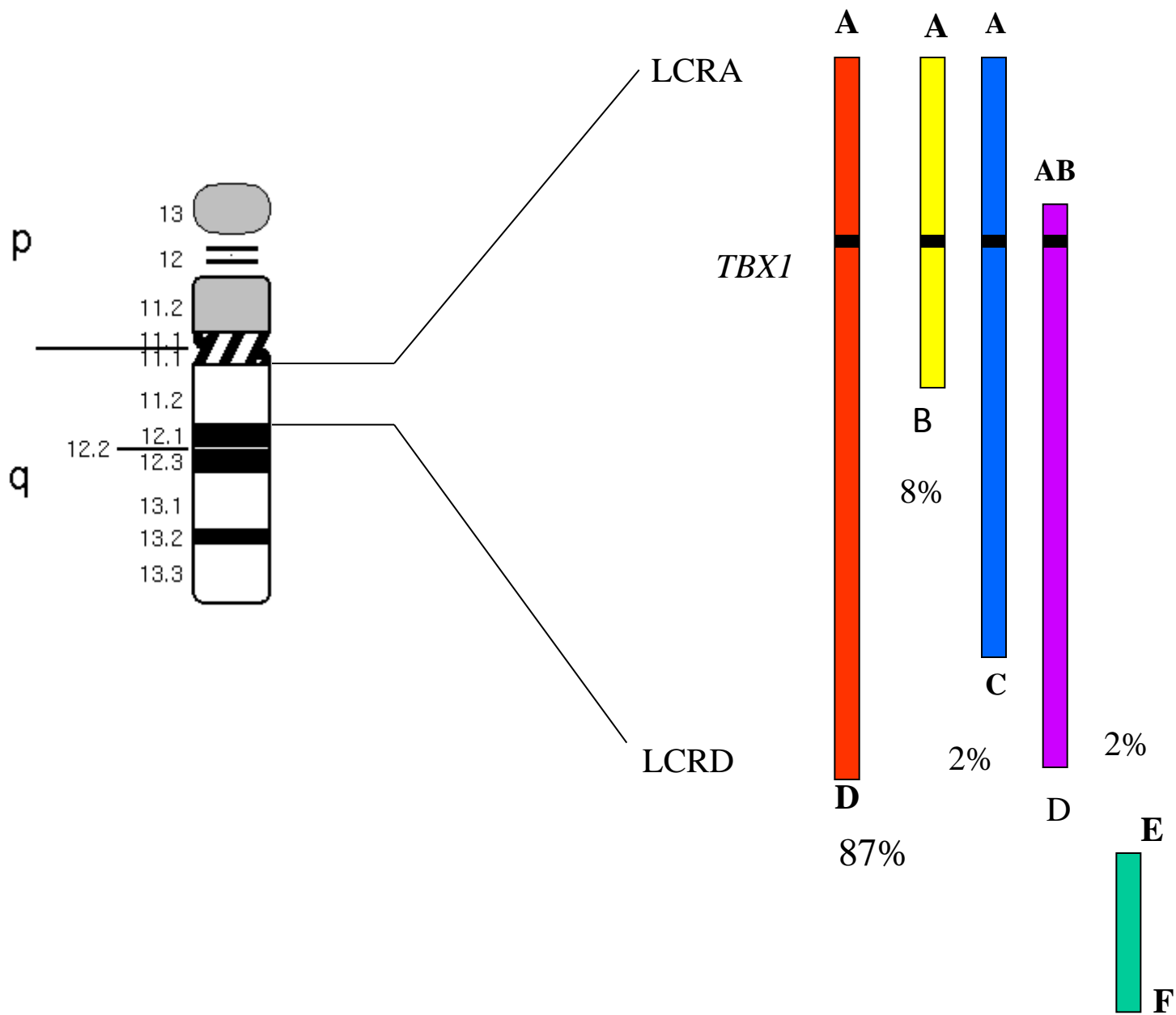


Nature Reviews | **Disease Primers**

- 7% familiární výskyt.

- **93% de novo**

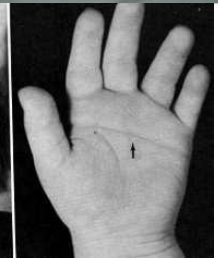
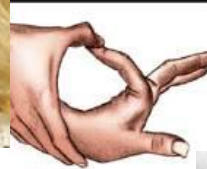
monosomie 10p13, 11p13 a 4q21



Postnatální diagnostika



Williams Syndrome Foundation



© Images Paediatr Cardiol

Od ultrazvuku k sekvenování

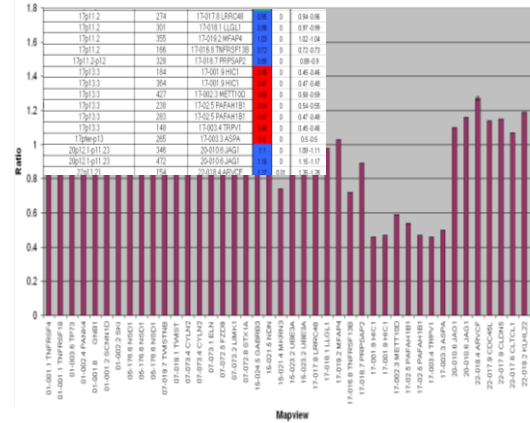
Postnatálně



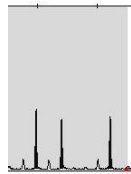
Prenatálně



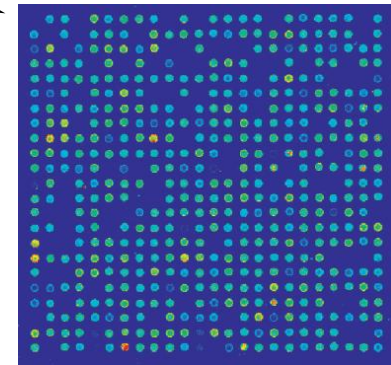
MLPA (*Multiplex Ligation -dependent Probe Amplification*)



• QF-PCR



Array CGH



Sekvence MPS

```

CATTGGCTCGCATCGGGAGTCTTGGGAGT
TCATTGGGAGTCCCTCGGCGTCTCTGCTTAAA
TCCCTAAAACCAAGTGGCGGACCCGATGGCGG
GTAGCATCAGCCTCGCATCGGGAGTCTTGGG
TCGCGAGTAGCAITCGCCTCGCATTTGGGAGTCT
AGTAGCATTTCGCGCTCGCATCGGGAGTCTCGG
GAGTCTCTCGGGCTCCTCGCCTCTAAACCCGCA
GCATTCGCGCTCGTATTTGGGAGTCTCGGCGT
CTCCTTTGCGGAGTAGCATTCGCGCTCGCATT
AGCCTCGCATTTGGGATCCCTCGGGAGTCTGCG
TCCTCGTATTTGGGAGTCTCGGGCTCCTGCT
AGTAGCATTTCGCGCTCGCATCGGGAGTCTCGG
GAAGCATCAGCCTCGCATTTGGGATCCCTCGG
GCAGTAGCATCAGCCTCGCATCGGGAGCCCT
GCAGTAGCATCAGCCTCGCATCGGGAGCCCT
GCGCAGTAGCATCAGCCTCGCATCGGGAGCC
TCCCGGAGTAGCATCAGCCTCGGGAGTCTCGG
    
```

Kazuistika 1

- Matka *1988 sledována pro KES
- Otec *1968 – zdravý, 50 let
- 2. gravidita
- v 21+6 t.g. U plodu vrozená srdeční vada – perimembranózní defekt komorového septa 1-2mm

ARRAY-CGH : Mikrodelece v oblasti 22q11.2 vel. 2,8Mb zahrnuje *TBX1* gen

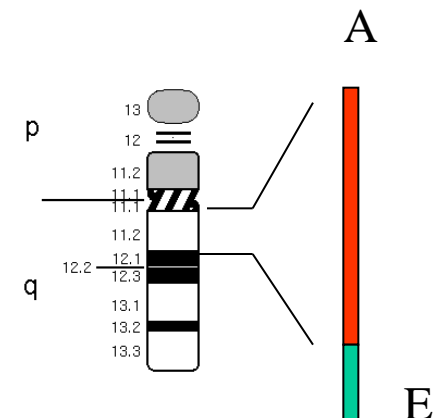
De novo

Pitva plodu :

Stigmatizace:

kulatý tvar obličeje, hypertelorismus, drobná ústa, nízkonasedající uši, brachycefalie, mikropenis

VCC: malý defekt komorového septa vel.1mm



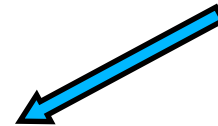
Kazuistika 2

- matka * 1980 -38 let
hypothyreosa
v 28 letech plicní embolie
- otec * 1986 -32 let , zdravý
- 2.gravidita (1x UPT)
- screening v 1. trimestru v normě

Věk



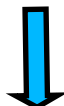
NIPT



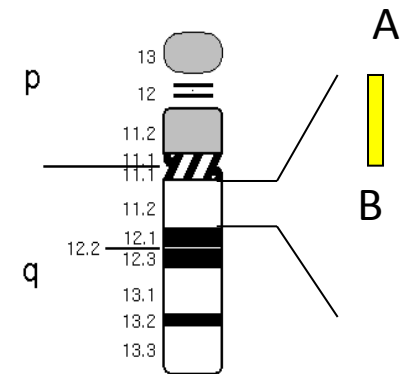
Pozitivní : del 22q11.2
cca 1Mb



AMC



Mikrodelece v oblasti 22q11.2 vel. 832 kb
Zahrnuje *TBX1* gen
de novo



UZ v 17. t.g.

Morfologické anomálie pokud lze posoudit nenalezeny,
snad menší thymus.

Volí UPT v 18.t.g.

Pitva plodu:

Stigmatizace : antimongoloidní postavení očních štěrbin
hypertelorismus

Aberantní odstup a. subclavia l.dx (a. lusoria)

Hypoplasie Thymu (velikost odpovídá 15.t.g.)

Kazuistika 3

- Matka *1973 (40 let) zdravá
- Otec*1969 (44 let) zdravý
- 4 zdravé děti 1xSA
- 6.gravidita
- UZ v 21.t.g. – Hypoplasie levého srdce

ARRAY-CGH : Mikrodelece v oblasti 22q11.2

vel.1,68 Mb

Nezahrnuje *TBX1* gen

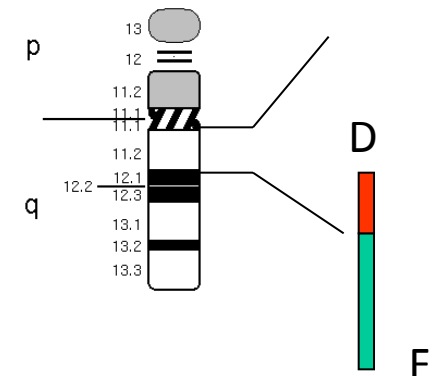
De novo

Postnatálně:

VCC-HLH, faciální dysmorfie,

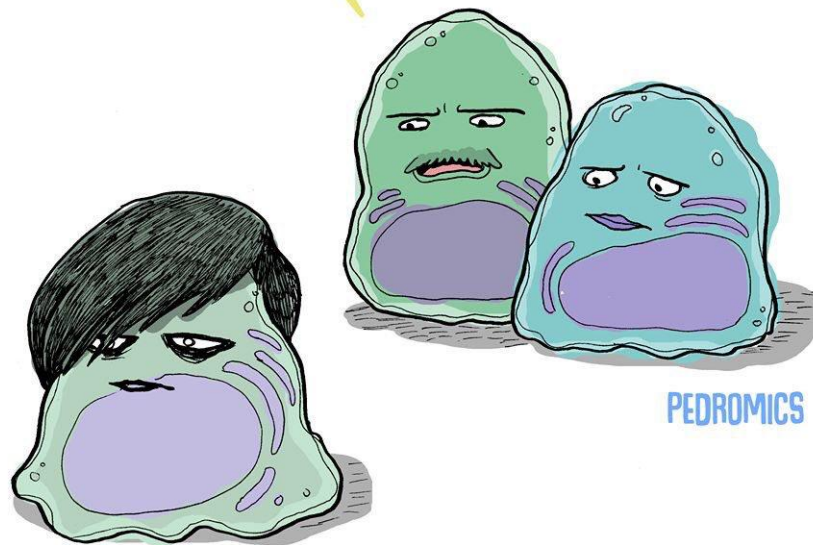
lehký deficit imunity

3 velké operace , Norwood korekce



- **Di George syndrom = genetická porucha mnoha tváří**
- Stále více se ukazuje, že fenotypová variabilita mikrodelečního syndromu 22q11.2 zřejmě **nesouvisí pouze s rozsahem delece v oblasti 22q11.2,** ale může být navíc ovlivněna stochastickými a environmentálními procesy či dalšími genetickými změnami.

He's differentiating from us Rita.



GENE EXPRESSION
PARENTS WON'T ALWAYS UNDERSTAND