

A prenatális genetikai diagnosztika alkalmazásának lehetősége Marfan-szindrómában

*Kárpáti Soma Zsolt¹, Szokolai Viola², Harsányi Gergely²,
Ágg Bence³, Benke Kálmán³, Langmár Zoltán⁴, Elbert Gábor,
Merkely Béla³, Szabolcs Zoltán³, Nagy Zsolt B.¹*

¹Genetikával Az Egészségért Egyesület, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

³Semmelweis Egyetem Szív-és Érgyógyászati Klinika, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

⁵Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Fizioerápiás és Sporttudományi Intézet

Összefoglalás

Jelen összefoglaló közleménnyel a szerzők a Marfan-szindróma példáján mutatják be az alkalmazható prenatális genetikai diagnosztikai módszereket, melyekkel a gyermekvállalás és a terhesség-gondozás nagymértékben segíthető. A prenatális genetikai diagnosztika módszereinek alkalmazása jelenleg azoknál a házaspároknál merül fel, akik utódainál monogénesen öröklődő betegség, illetve kiegyensúlyozatlan strukturális kromoszóma-rendellenesség fokozott kockázata áll fenn, valamint akik spontán fogant terhesség esetében, prenatális diagnosztikával igazolt beteg magzat esetén, a terhesség megszakítás gondolatát vallási, erkölcsi, vagy egyéb ok miatt nem tudják elfogadni. A Marfan-szindróma egy autoszomális dominánsan öröklődő genetikai betegség, amelynek klinikai manifesztációja a szervezet egészét érinti, a szem, a vázrendszer, a kardiovaszkuláris rendszer mellett bőr- és légzőszervi érintettségben nyilvánul meg. A Marfan-szindrómában szenvedő szülő gyermekvállalásakor a PCR-alapú technológia a megfelelő választás a prenatális genetikai diagnosztikában, mivel a betegek nagy része egyéni mutációkkal rendelkezik. A gyermekvállalás előtt genetikai tanácsadás során tájékozódhat a leendő szülőpár a betegség genetikai hátteréről, öröklődési- és a prenatális genetikai diagnosztika kockázatairól. Amennyiben a gyermekvállaló nő Marfan-szindrómában szenved, kardiológiai konzultáció szükséges a várandósság kardiovaszkuláris kockázatának meghatározásához.

Kulcsszavak: Prenatális genetikai diagnosztika, Marfan-szindróma, genetikai tanácsadás, kardiovaszkuláris kockázat

The possibility of prenatal genetic diagnostics application in marfan syndrome

Summary

The use of prenatal genetic diagnosis may arise in the case of couples where the offspring may inherit monogenic diseases, or there is an increased risk of unbalanced structural chromosomal abnormalities. In addition, in cases where couples can not accept the idea of abortion, despite the fact of confirmed sick fetus due to religious, moral or other reasons. Marfan-syndome is a genetically inherited autosomal dominant disease which clinical manifestations affects the whole body: eyes, skeletal system, cardiovascular system, skin and respiratory system. For Marfan-syndrome affected parents, considering childbearing, the use PCR-based technology is the best choice, since many patients have private mutations. Before childbearing, with the help of genetic counseling, the couple can orient about the background of the syndrome, it's heritability and the risks of inheritance and prenatal diagnosis. If the mother is affected by Marfan-syndrome, cardiologic consultation is required to evaluate the ventures of the pregnancy.

Keywords: Prenatal genetic diagnostics, Marfan-syndrome, genetic consulting, cardiovascular risk

Rövidítések

FBN-1 = fibrillin-1, HLA = Humán leukocita antigén, MFS = Marfan-szindróma, PCR = Polimeráz láncreakció, PGD = prenatális genetikai diagnosztika, TGF β = Transzformáló növekedési faktor béta

Irodalom:

1. Humán Reprodukciós Bizottság állásfoglalása Praeimplantációs Genetikai Diagnosztika ügyében **2008**.
2. Karatas JC, Strong KA, Barlow-Stewart K, McMahon C, et al. Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis. A review of literature. *Reproductive Biomedicine Online*. **2010**; 20: 83-91.
3. Hershberger PE, Gallo AM, Kavanaugh K, Olshansky E, et al. The decision-making process of genetically at-risk couples considering preimplantation genetic diagnosis: Initial findings from a grounded theory study. *Social Science & Medicine*. **2012**; 74: 1536-1542.
4. Alan H Handyside. Preimplantation Genetic Diagnosis Review. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. **2010**; 21:3: 280-282.
5. Hare WCD, Betteridge KJ. Relationship of embryo sexing to other methods of prenatal sex determination in farm animals. A review. *Theriogenology*. **1987**; 9: 27-43.
6. McLaren A. Prenatal diagnosis before implantation: opportunities and problems. *Prenat. Diagn.* **1985**; 5: 85-90.
7. Penketh R, McLaren A. Prospects for prenatal diagnosis during preimplantation human development. *Obstet Gynaecol.* **1987**; 1: 747-764.
8. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, R.M.L. Winston. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. **1990**; 344: 768-770.
9. Ho NCY, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet* **2005**; 336:1978-81.
10. Naser M Ammash MD, Thoralf M Sundt MD, Heidi M Connolly MD. Marfan syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Prob Cardiol.* **2008**; 33: 7-39.
11. Pereira L, Levran O, Ramirez F, Lynch RJ. et al. A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* **1994**; 31: 148-153.
12. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. **1991**; 352: 337-339.
13. Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Eberle M, et al. A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations. *Journal of Biomedical Informatics.* **2006**; 39: 171-183.
14. De Paepe A, Devereux RB, Dietz Hc, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet.* **1996**; 62: 417-426.
15. Bart L Loeys, Harry C Dietz, Alan C Braverman, Callewaert BL, et al. The revised ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Gen.* **2010**; 47: 476-485.
16. Von Kidolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA. Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations. *Z Kardiol.* **1998**; 87:3: 150-160.
17. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med.* **1990**; 323: 935-939.
18. Loeys B, Nuytinck L, Van Acker P, Walraedt S, et al. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS). *Prenatal Diagnosis.* **2002**; 22: 22-28.
19. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* **2004**; 36: 855-860.
20. Matyas G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, et al. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome related disorders. *Hum Mutat.* **2006**; 27: 760-769.

21. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys– Dietz syndrome. *Hum Mutat* **2006**; 27: 770–777.
22. Lu SL, Kawabata M, Imamura T, Miyazono K, et al. Two divergent signaling pathways for TGF-beta separated by a mutation of its type II receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. **1999**; 259: 385–390.
23. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, Lafont A, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. **2005**; 112: 513–520.
24. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Prob Cardiol*. **2008**; 33: 7-39.
25. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. **2006**; 355: 788–798.
26. Spits C, De Rycke M, Verpoest W, Lissens W, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Marfan syndrome. *Fertility and Sterility*. **2006**; 86:2: 310-320.
27. Fiorentino F. ESHRE PGD Consortium guidelines. *Hum Reprod*. **2005**; 1, 35-48.
28. Lledó B, Ten J, Galán FM, Bernabeu R, et al. Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome using multiple displacement amplification. *Fertility and Sterility*. **2006**; 84:4: 949-955.
29. Dreesen JC, Jacobs LJ, Bras M, Herbergs J, et al. Multiplex PCR of polymorphic markers flanking the CFTR gene; a general approach for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis. *Mol Hum Reprod*. **2000**; 6: 391–406.
30. Goossens V, Sermon K, Lissens W, et al. Improving clinical preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis by duplex PCR using two polymorphic markers or one polymorphic marker in combination with the detection of the DeltaF508 mutation. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 559–567.
31. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol*. **1967**; 83: 336–341.
32. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Godfried H, et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. **2005**; 26:9: 914-20.
33. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: Recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease—Part II. *Can J Cardiol*. **2001**; 17: 1029–1050.