

5.

LÉKAŘSKÁ GENETIKA

koncepce oboru

1. Úvod

Lékařská genetika (dále jen „LG“) je samostatným vědním oborem v systému lékařských věd. Po stránce kvalifikační jde o nástavbový obor pro lékaře s nejméně 3letou popromoční praxí, po získání specializace v příslušných základních medicínských oborech. Vychází z poznatků obecné a experimentální genetiky a vlastními metodami analyzuje etiologický podíl genetických a vnějších faktorů při vzniku nemocí a vad. Přispívá k výkladu jejich formální a kauzální patogeneze, přináší nové diagnostické možnosti v odhalování heterozygotů, nosičů dispozic a nemocných. Vypracovává a používá metody pro účinné ovlivnění lidské reprodukce a zdravého vývoje mladé generace v návaznosti na ostatní obory léčebně preventivní péče a napomáhá tak ke zlepšení kvality populace. Základním rysem lékařské genetiky je preventivní zaměření; její principy se uplatňují ve všech oborech léčebně preventivní péče. Zabývá se tedy posuzováním genetického rizika, prevencí, diagnostikou a v některých případech i léčbou geneticky podmíněných nemocí a vrozených vývojových vad. Tato péče začíná již prekonceptně, pokračuje v období prenatálním a dále pak u dětí a dospělých. LG se podílí na zhodnocení významu a realizaci nových poznatků vědy v praxi. Nedílnou součástí práce je registr a dispenzarizace jedinců a rodin s dědičně podmíněnou VV a chorobou.

Lékařská genetika je schopna svými metodami vyčlenit z populace rizikové rodiny a rody a umožnit jim zajištění vysoce efektivní preventivní i diagnostické péče. Multisystémové postižení u většího dědičných chorob a vrozených vad vyžaduje úzkou interdisciplinární spolupráci, kterou může lékařská genetika účelně usměrňovat.

1. POPIS ČINNOSTI

1.1. Prvence je zaměřena

- na vyhledávání nosičů genetických onemocnění v postižených rodinách,
- na rodinný ochranný režim, včetně prekonceptní přípravy,
- na screening vrozených vad prováděný porodníkem u těhotných žen,
- na sekundární prevenci vrozených vad a dědičných onemocnění při prenatálním genetickém vyšetření.

1.2. LG se podílí na **postnatální diagnostice vrozených vad**, dědičně podmíněných syndromů a onemocnění. Využívá metod genealogických, somatometrických, dermatoglyfických, cytogenetických, biochemických a molekulárně genetických a ve spolupráci s dalšími odděleními i vyšetření imunobiologická, ev. serologická a další.

1.3. Při posuzování **genetického rizika** u vrozené vady, nebo onemocnění, vychází z určení typu dědičnosti a možného vlivu zevních faktorů.

1.4. **Registrace a dispenzarizace** je zaměřena na jedince a rodiny s VV a dědičně podmíněnou chorobou. V případě možnosti se snaží o průkaz chromosomální aberace, vazby na X chromosom, zjištění biochemické nebo enzymatické odchylky nebo možnost molekulárně genetické diagnostiky.

1.5. Při **diagnostice a léčbě prenatálně diagnostikovaných vad a onemocnění** využívá porodnických zkušeností fetální medicíny, jak s postupy konzervativními, tak i invazivními. Úzce spolupracuje s gynekology, neonatologem, pediatry, neurologem, chirurgem a dalšími specialisty.

1.6. Při řešení **psychologické problematiky** spojené s nutností informovat jedince o jejich genetické zátěži, nebo rodiny o intrauterinně postiženém plodu, spolupracují pracovníci LG především s porodníkem, který vede prenatální péči s porodníkem, který vede prenatální péči a případně s psychologickým pracovištěm.

1.7. **Výzkum** je prováděn v rámci vypsání grantových úloh, nebo z rozpočtu na výzkum lékařských fakult jednotlivých univerzit.

2. PRACOVÍŠTĚ OBORU LÉKAŘSKÉ GENETIKY

Pracoviště LG se skládá obvykle z ambulance, úseku genetického poradenství (s eventuálním začleněním klinického psychologa) a jednotlivých laboratoří. Výjimečně, zejména v okresních ústavech, nemá pracoviště LG laboratoře vlastní, ale spolupracuje s většími ústavu. Laboratorní trakt bývá zpravidla členěn na laboratoř postnatální cytogenetiky, prenatální cytogenetiky, onkocytogenetiky, molekulární genetiky a laboratoř vrozených vad metabolismu.

Stejně vybavení mají většinou i pracoviště LG při lékařských fakultách, která jsou výukovými bazemi a mají proto navíc prostory pro výuku studentů. Součástí jejich práce je účast na výzkumu. Nazývají se ústavy lékařské genetiky.

Na pracovištích, která mají k tomu personální i přístrojové vybavení a pracovníky s por. gynekologickou specializací, dále vlastní nebo úzkou návazností pracují příslušné laboratorní zázemí a klinického genetika, mohou být začleněna oddělení prenatální diagnostiky, případně fetální medicíny.

2.1. **Ambulance** má prostory pro příjem pacientů a jejich rodinných příslušníků, včetně nutné registrace a dispenzarizace. Součástí je i výkaznictví pro jednotlivé zdravotní pojišťovny. Zde se též provádějí klinická a somatometrická vyšetření, včetně odběrů krve a případné dermatoglyfické analýzy.

2.2. Základním článkem odělení a ústavů LG jsou **pracoviště genetického poradenství**. V nich je s pacienty a jejich rodinnými příslušníky probírána jejich anamnéza z genetického hlediska, sestavena genealogická mapa a stanoveno případné genetické riziko. Závěrem je vydána zpráva s doporučením dalšího postupu. Zde je eventuální místo i pro psychologický pohovor.

2.3. **Postnatální cytogenetická laboratoř** pro diagnostiku chromosomálních aberací vyšetřuje biologické materiály pacientů, doporučených lékařem oddělení nebo ústavu. Základ tvoří lymfocyty periferní krve zpracované makro- nebo mikrometodami, důležitou součástí jsou však i chromozomální analýzy z biopsií a nekropsií.

2.4. **Prenatální cytogenetická laboratoř** provádí cytogenetická vyšetření z buněk plodové vody, choriových klků či lymfocytů fetální krve.

2.5. **Onkocytogenetická laboratoř** je zpravidla samostatnou laboratoř, úzce spolupracující zejména s hematologem, onkologem, pediatry a internisty. Základem bývá analýza chromozomálních aberací u hemoblastoz, ale stále více se zaměřuje pozornost i na solidní tumory.

2.6. **Patologicko-anatomická laboratoř** umožňující zejména elektronmikroskopické vyšetření kůže plodu u geneticky podmíněných kožních onemocnění.

2.7. **Laboratoř dědičných metabolických poruch** řeší tyto patologické stavy jak v prenatálním, tak i v postnatálním období.

2.8. **Laboratoře molekulární diagnostiky** by měly být nedílným úsekem pracovišť LG. Postupně se stávají laboratorním základem všech oddělení a ústavů LG a v mnoha směrech přebírají i dosavadní úkoly laboratoř cytogenetických (FISH, PCR a další techniky). Podílejí se na diagnostice VV a dědičně podmíněných onemocnění jak v prenatálním, tak i v postnatálním období.

2.9. V blízké budoucnosti se počítá se spoluprací LG s odd. asistované reprodukce gynekologických pracovišť v oblasti **preimplantační diagnostiky**.

Pozn.: Jednotlivé laboratoře nejsou podmínkou provozu oddělení lékařské genetiky, ale mohou být samostatné, nebo součástí jiných oddělení (např. hematologie, klin. biochemie gynekologie, ev. dalších).

3. PRACOVNÍCI ODDĚLENÍ LG

Na OLG pracují lékaři, vysokoškoláci nelékaři, sestry, laborantky a pomocní pracovníci.

3.1. **Lékaři** s nejméně 3letou erudiicí po získání specializace v oboru a lékaři s atestací z LG pracují v ambulanci oddělení nebo ústavů LG nebo na úseku prenatální diagnostiky, ev. v laboratořích. V čele oddělení stojí lékař s atestací z LG a nejméně 5letou praxí. Pro výkon privátní praxe je požadováno složení atestace z LG.

3.2. **VŠ nelékaři**, nejčastěji absolventi přírodovědeckých fakult, ev. jiných vysokých škol, pracují v jednotlivých laboratořích, provádějí antropometrická vyšetření v ambulancích nebo řeší psychologickou problematiku, spojenou s lékařsko-genetickou odborností. Po tříleté praxi mohou požádat o zařazení do předatestační přípravy, kterou ukončují atestací z laboratorních metod lékařské genetiky. Mohou být vedoucími pracovníky cytogenetických, biochemických nebo molekulárně genetických laboratoří.

3.3. **Sestry** nastupují na oddělení LG zpravidla až po získání základních zkušeností na pediatrických, gynekologických, ev. jiných pracovištích. Pracují na ambulancích LG a na úsecích prenatální diagnostiky či fetální medicíny. Vrchní sestra musí být absolventkou nástavbové přípravy z LG ukončené specializační atestací.

3.4. **Laborantky** nastupují na oddělení LG po ukončení studia na střední zdravotnické škole. Po 3leté praxi mohou požádat o zařazení do předatestační přípravy, kterou ukončují atestací z laboratorních metod v lékařské genetice.

4. NÁPLŇ PRÁCE PRACOVIŠTĚ LG

4.1. **Genetické poradenství** je základní činností oddělení LG. Poskytuje vyčerpávající informace o VV nebo dědičně podmíněné chorobě, upřesňuje prognózu a riziko nejen pro postižené, ale pro ostatní příbuzné z rodiny. Navrhuje vhodná prekoncepční vyšetření a účinné preventivní opatření, včetně metod prenatálního vyšetření. Posuzuje riziko léků a teratogenních faktorů na vývoj zárodku a růst plodu. Hodnotí pozitivní screeningové výsledky vyšetření a navrhuje specializovanou prenatální vyšetření. Při vysokém genetickém riziku s dosud nedostupným prenatálně genetickým vyšetřením graviditu nedoporučuje. V případě autosomálně recesivního typu dědičnosti navrhuje heterologní inseminaci, ev. adopci. Při intrauterinním zjištění defektního plodu metodami prenatální diagnostiky nebo při vysokém riziku vad nebo dědičných onemocnění, která nelze současnými metodami prenatálně diagnostikovat, indikuje ukončení gravidity ze zdravotní genetické indikace. Děje se tak v souladu se zněním interrupčního zákona a pouze na přání rodičů.

4.1.1. **Rodinný ochranný režim** je obecně používanou metodou u chorob s dědičnou dispozicí. Tyto choroby a odchylky postihují více než polovinu populace. Je u nich vysoká pravděpodobnost výskytu u příbuzných, kteří nemají dosud klinické příznaky. V některých případech mohou být odhaleni pomocí genetických vyšetření, zátěžovými testy nebo screeningovými metodami (hyperlipoproteinémie, diabetes mellitus, polycystóza ledvin, polypóza střevní, neurofibromatóza Recklinghausen, retinoblastom, Huntigtonova chorea aj.). Rodinný ochranný režim je metodou cílené prevence a je běžnou součástí léčebně preventivní péče u dětí, kdy na základě cílené anamnézy u chorob s dědičnou dispozicí, zprostředkuje praktický lékař pro děti a dorost genetické vyšetření rodiny.

4.1.2. **Diferenciálně diagnostické vyšetření.** LG využívá vlastních metod, především syndromologie, somatometrie, genealogie, cytogenetiky, biochemie, imunologie, molekulární diagnostiky a sonografie ke stanovení diagnózy. Tato může upřesnit individuální a rodinnou prognózu, volbu efektivní prevence, včetně cílené prenatální genetické diagnostiky (syndromy mnohočetných ano-

málií, mentální retardace, metabolické poruchy, syndromy s rizikem vývoje malignit apod.). Pomáhá při diferenciální diagnostice a určení etiologie dysfertilit a sterilít. Vychází ze skutečnosti, že 1 % všech novorozenců je postiženo chromosomálně podmíněnou vrozenou vadou a 2 % novorozenecké populace trpí vrozenou metabolickou vadou (různé typy oligofrenie, vrozené vady a poruchy), které vyžadují komplexní genetické vyšetření.

4.1.3. **Vyhledávání heterozygotů, nosičů chromosomálních aberací a jedinců ohrožených zvýšeným rizikem dědičně podmíněné vady nebo choroby** (Duchenovy myopatie, hemofilie A a B, smyslových a metabolických chorob). Specifické metody LG umožňují vyšetřit jedince ohrožené dědičně podmíněným onemocněním nebo VV nejen v průběhu života, ale především ovlivnit generaci jejich potomků. Tato vyšetření upřesní genetické riziko a současně umožní navrhnout účinná preventivní opatření před těhotenstvím (prekoncepční vyšetření, léčba, vitaminová kúra) a zvolit vhodné metody prenatální diagnostiky, nebo zajištění speciální péče v novorozeneckém období. V tomto směru je nezastupitelné místo úzké spolupráce s praktickými lékaři pro dospělé a děti.

4.2. **Prenatální genetické vyšetření** je účinnou metodou sekundární prevence u těhotných se zvýšeným rizikem VV nebo dědičně podmíněného onemocnění u plodu. Provádí je lékař nejméně se základní specializací z gynekologie na tuto problematiku zaměřený a nejlépe s nadstavbovou atestací z LG. V jednotlivých případech, podle typu postižení, spolupracuje se specialisty dalších oborů se zkušeností diagnostiky u plodu (neonatolog, urolog, neurolog, neurochirurg, dětský chirurg, plastický chirurg, kardiolog a další). Komplikovanější případy jsou společně konzultovány.

Neinvazivní metody:

- **ultrazvukové vyšetření plodu** umožňuje odhalení jeho morfolo- gických defektů;
- **echokardiografické vyšetření srdce plodu** zjišťuje vrozené sr- deční vady;
- **medikamentózní ovlivnění zdravotního stavu a vývoje plodu.**

Invazivní metody:

- **biopsie choriových klků** – transabdominální nebo transcervi- kální je podmínkou cytogenetického a biochemického vyšetření a DNA diagnostiky;
- **placentocentéza (pozdní CVS)** ve vyšších stadiích těhotenství při stejných indikacích jako biopsie choria;
- **odběr plodové vody pomocí amniocentézy** (od 12. do 14. týdne tzv. *raná AMC*) pro diagnostiku chromosomálních aberací a stanovení hladin některých biochemických fetálních markerů při hodnocení patologických stavů plodu;
- **fetoskopie** k intrauterinní vizualizaci plodu. Je rovněž jednou z metod k odběru fetální krve nebo tkání plodu, především kú- že pro další laboratorní vyšetření;
- **odběr fetální krve pomocí kordocentézy** pro zjištění cytoge- netických imunologických, hematologických a virologických pa- rametrů u plodu;
- **intrauterinní operativa** patologických stavů plodu. V současné době se jedná hlavně o odlehčovací punkce cystických a pseu- docystických útvarů v trupu plodu s perspektivou chirurgické- ho výkonu u novorozence s intrauterinně zjištěnou patologií a o zavádění shuntů při zvýšené náplni přirozených dutin plodu;
- **roztvíjející se genová terapie** převážně vrozených vad metaboliz- mu.

4.3. Nedílnou součástí je i zajištění **pre- a postgraduální výuky lékařské genetiky a doškolování specialistů** v moderních preven- tivních, diagnostických či terapeutických postupech.

MUDr. Antonín Pečenka
náměstek ministra