Lékařská genetika

208

Koncepce oboru

---

2. ODBORNÁ NÁPLŇ OBORU

Lékařská genetika (**LG**) je samostatným vědním oborem v systému lékařských věd. Po stránce kvalifikační jde o nástavbový obor pro lékaře s nejméně 3 letou 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 prekoncepčně, 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.

<u>Popis činnosti</u>

Prevence je zaměřena

- na vyhledávání nosičů genetických onemocnění v postižených rodinách
- na rodinný ochranný režim, včetně prekoncepční přípravy
- na screening vrozených vad prováděný porodníkem u těhotných žen

- na sekundární prevenci vrozených vad a dědičných onemocnění při prenatálním genetickém vyšetření

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.

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

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

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, neonatology, pediatry, neurology, chirurgy, patology a dalšími specialisty.

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 a případně s psychologickým pracovištěm.

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

Čísla diagnóz podle Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN)

Vzhledem ke skutečnosti, že většina patologických stavů má genetické pozadí, nelze jednoznačně vytypovat určitou skupinu diagnóz, které se prolínají celou MKN.

Ohraničit lze pouze vrozené vývojové vady, které v MKN mají přidělenou kapitolu: XVII. Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality (Q00 – Q99).

Skupiny výkonů podle vyhlášky MZ č. 134/98 Sb., kterou se vydává Seznam výkonů s bodovými hodnotami

Výkony LG jsou uvedeny v kapitole uvedeného seznamu 208 – lékařská genetika. Protože nedílnou součástí pracovišť LG je laboratorní složka, která v tomto seznamu má přidělenu kapitolu 816 – laboratoř lékařské genetiky. Přináleží jí skupina kódů 94111 – 94215.

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 většiny dědičných chorob a vrozených vad vyžaduje úzkou interdisciplinární spolupráci, kterou může lékařská genetika účelně usměrňovat.

Standardy

Pro LG byly vypracovány standardy

1. Prenatální diagnostika chromozomálních aneuploidií, poruch uzávěru neurální trubice a rozštěpových vad přední břišní stěny.

2. Postnatální a prenatální cytogenetika

Platné právní normy vztahující se k oboru

Zák. 20/1966 Sb.

Zák. 66/86 Sb., vyhl. 75/86 Sb.

3. VZDĚLÁVÁNÍ ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ

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

Lékaři s nejméně 3 letou erudicí 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 5 letou praxí. Pro výkon privátní praxe je požadováno složení atestace z LG.

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.

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 průpravy z LG, ukončené specializační atestací.

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

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

4. PERZONÁLNÍ ZAJIŠTĚNÍ

V současné době pracuje v oboru lékařská genetika kolem 60 lékařů, z nichž asi 8 pracuje v privátní sféře a kolem 90 genetiků nelékařů. Při porovnání se zahraničím jde

zřejmě o dostatečný počet vysokoškoláků, přičemž předpokládaný roční nárůst by byl asi 7 %.

Odborné řízení provádí hlavní odborník v lékařské genetice ustanovený ministrem zdravotnictví ČR, ve spolupráci výborem Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP. Hlavní odborník řídí krajské odborníky, které jmenuje po schválení vědeckou radou ministerstva zdravotnictví ČR. Ustanovení okresních odborníků je otázkou budoucích let, jestliže se ukáže jejich potřebnost.

Pracoviště oboru lékařské genetiky

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

Stejné vybavení mají většinou i pracoviště LG při lékařských fakultách, která jsou výukovými bázemi 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 pracující příslušné laboratorní zázemí a klinického genetika, mohou být začleněna oddělení prenatální diagnostiky, případně fetální medicíny.

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.

Základním článkem oddělení 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 eventuelní místo i pro psychologický pohovor.

Postnatální cytogenetická laboratoř pro diagnostiku chromozomálních 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.

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

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

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

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

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 laboratoří cytogenetických (FISH, PCR a další techniky). Podílejí se na diagnostice VV a dědičně podmíněných onemocnění jak v prenatálním, tak i v postnatálním období.

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).

SÍŤ

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 skreeningové výsledky vyšetření a navrhuje specializovaná 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.

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.

Diferenciálně diagnostické vyšetření. LG využívá vlastních metod, především syndromologie, somatometrie, genealogie, cytogenetiky, biochemie, immunologie, molekulární diagnostiky a sonografie ke stanovení diagnózy. Tato může upřesnit individuální a rodinnou prognózu, volbu efektivní prevence, včetně cílené prenatální genetické diagnostiky (syndromy mnohočetných anomálií, mentální retardace, metabolické poruchy, syndromy s rizikem vývoje malignit apod.). Pomáhá při diferenciální diagnostice a určení etiologie dysfertilit a sterilit. Vychází ze skutečnosti, že l% 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.

Vyhledávání heterozygotů, nosičů chromozomálních 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 kůra) 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.

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 lék. genetiky. 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 morfologických defektů

- *echokardiografické vyšetření* srdce plodu zjišťuje vrozené srdeční vady

- *medikamentozní ovlivnění* zdravotního stavu a vývoje plodu

Invazivní metody:

- *biopsie choriových klků* - transabdominální nebo transcervikální 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 chromozomálních aberací a stanovení hladin některých biochemických fetálních markerů při hodnocení patologických stavů plodu.

- *fetoskopi*e k intrauterinní vizualizaci plodu. Je rovněž jednou z metod k odběru fetální krve nebo tkání plodu, především kůže pro další laboratorní vyšetření

- odběr fetální krve pomocí *kordocentéz*y pro zjištění cytogenetických immunologických, hematologických a virologických parametrů u plodu

- *intrauterinní operativa* patologických stavů plodu. V současné době se jedná hlavně o odlehčovací punkce cystických a pseudocystických útvarů v trupu plodu s perspektivou chirurgického výkonu u novorozence s intrauterinně zjištěnou patologií a o zavánění shuntů při zvýšené náplni přirozených dutin plodu

- rozvíjející se *genová terapie* převážně vrozených vad metabolizmu