

Genetikai vizsgálatok indikációja

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Az irányelvet összeállította: dr. Fekete György

Alapvető megállapítások

A gyermekorvos igen sokszor találkozik öröklődő megbetegedésekkel. Ismernie kell, hogy a genetikai vizsgálómódszerek közül

- melyek alkalmasak betege diagnózisának megállapításához;
- hogyan kell értelmeznie a vizsgálatok eredményeit.

Bár a vizsgálómódszerek többsége speciális és klinikai genetikai képzettséget, genetikai tanácsadási gyakorlatot igényel, a vizsgálatokat kezdeményező és irányát meghatározó orvos mégis a beteget észlelő szakember. Az anamnézis, a betegvizsgálat, a családi adatok alapján benne vetődik fel annak a kórképnek a lehetősége, amely megszabja a szükséges vizsgálatokat és a keresett információkat. Az öröklődő kórképek diagnosztikájának sajátossága abban rejlik, hogy módot ad további gyermekekre vonatkozó kockázatbecslésre és az érintett családban a kóros jelleg hordozóinak kimutatására is.

E helyen a genetikai betegségek gyermekkori diagnózisát segítő vizsgálati módszerek szerepelnek, a szűrővizsgálatokat külön fejezet tárgyalja.

Definíció

- A genetikai betegségek lehetnek:
 - genetikailag meghatározott betegségek: az adott személy genetikai állományának megváltozása önmagában kóros tüneteket okoz (kromoszóma-rendellenességek, génmutációk); valamint
 - genetikai hajlam (poligénes meghatározottság) következtében, bizonyos környezeti hatások által kiváltott betegségek (multifaktoriális kórképek).
- Az újszülöttek 1–2%-a valamilyen genetikai betegséggel jön a világra. Fő tüneteik alapján két nagy csoportba sorolhatók:
 - veleszületett rendellenességek (dysmorphiás kórképek);
 - veleszületett anyagcserezavarok.
- A veleszületett rendellenességek újszülöttkori prevalenciája: 46–50 ezrelék. A csecsemőmortalitás 25–40%-át okozzák. Súlyosság szerint lehetnek: major és minor (ún. informatív morfogenetikai variáns) rendellenességek.
 - Izolált rendellenesség: valamely szerv vagy szervrendszer egyetlen rendellenessége (pl. spina bifida, ajakhasadék stb.).
 - Többszörös rendellenesség: két vagy több, egymástól fejlődéstani és anatómiai szempontból eltérő szerv rendellenessége (pl. Edwards-szindróma [a 18-as kromoszóma triszómiája]).

- A veleszületett anyagcserezavarok egy vagy több enzim teljes hiánya, illetve csökkent aktivitása következtében vezetnek kóros biokémiai folyamatokhoz: mérgező anyagok, anyagcseretermékek felszaporodásához és hiányállapotokhoz. Újszülöttkori prevalenciájuk igen különböző: egyes familiáris hyperlipidaemiák gyakoribbak (1:50–1:500), míg pl. az aminosavanyagcsere-zavarok ritkábbak (PKU: 1:10 000).

A genetikai betegségek diagnosztikai módszerei

Ha genetikai megbetegedés lehetősége merül fel, a gyermekorvosnak az alábbi kérdéseket kell megválaszolnia:

- Biztosan öröklődő betegségről van szó?
- Kromoszómaaberráció lehet-e?
- Emlékeztetnek a tünetek valamely ismert szindrómára?
- Milyen más kórkép(ek)ben fordulnak elő hasonló tünetek?
- Kizárható-e környezeti tényező (fizikai, kémiai, vírus, egyéb kórokozó) oki szerepe?

Anamnézis

Genetikai betegség valószínűsége esetén a beteg gyermekre és családtagjaira vonatkozó kérdésekkel kezdődik a kivizsgálás:

- Mi volt az első kóros jel, tünet?
- A szülőknek tűnt fel, vagy a gyermekorvos észlelte először?
- Mikor észlelték először az elváltozást (fejlődés megállását, elmaradását)? A születés után azonnal? Ha később, milyen életkorban?
- Előfordult-e már hasonló elváltozás (fejlődési zavar) a családban?
- A terhesség, a szülés körülményei?
- A perinatalis időszak történései?
- A gyermek testi, értelmi, mozgási fejlődésének „mérőkövei”?
- A beteg gyermeknek vannak-e testvérei, ők egészségesek vagy betegek?
- Ha valamelyik testvér beteg, mi a diagnózisa? (Orvosi leletek, zárójelentések szükségesek.)
- Előfordult-e ismételt spontán vetélés, halvaszületés, újszülöttkori, ill. fiatal csecsemőkori haláleset a családban? Tisztázatlan okú korai halálesetről tudnak-e? (Kóronctani leírások szükségesek.)
- Milyen egyéb, a közvetlen rokonoknál előfordult betegség(ek)ről tudnak a szülők? (Orvosi leletekkel alátámasztott adatok szükségesek.)
- Tudnak-e vérrokonházasságról a családban?

Megjegyzés: Az észlelt tünet(ek), a kóros jelleg ismételt családi előfordulására vonatkozó adat fontos segítség lehet a betegség öröklődő jellegének megállapításában. Számos genetikai betegség esetében (autoszomális recesszív kórképek, domináns és X-kromoszómához kötött új mutációk, kromoszómaaberrációk) azonban nincs pozitív familiáris adat!

Fizikális vizsgálat

A genetikai kórképek diagnosztikája, pontos azonosítása igen körültekintő munka. Minden apró, a normálistól eltérő látható jel és tünet keresését, felismerését és leírását feltételezi. A tünetegyüttesek (szindrómák) sok esetben olyan jellegzetes koponya-, arcdysmorphiával és egyéb ritka szervi rendellenességekkel társulnak, amelyek felismerése a különböző, rokonságban nem álló betegek hasonlósága révén a helyes diagnózishoz vezethet (pl. a 21-es kromoszóma triszómiája [Down-kór], Williams-Beuren-szindróma stb.). Ezért a kóros tünetek leírásán kívül ezek fényképes dokumentációjára is törekedjünk!

A részletes gyermekgyógyászati vizsgálati leírásnak feltétlenül tartalmaznia kell

- a testméreteket (aránytalan méretek esetén az antropometriai mérések eredményeit is);
- a látható major és minor rendellenességeket;
- a csontrendszer, az ízületek és az izmok rendellenességeit;
- a szív- és érrendszer veleszületett hibáit, szerzett következményes kór állapotait (cardiomyopathia, dekompenzáció),
- a vesék és húgyutak veleszületett rendellenességeit, a kóros veseműködésre utaló tüneteket;
- az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeit, a táplálási nehézség, ismételt hányás, hasmenés, nagy tömegű széklet tényét;
- a beteg értelmi és mozgásfejlődésének állapotát, esetleges elmaradását, a kóros idegrendszeri tüneteket.

Különösen ritka genetikai kórképek gyanúja esetén érdemes tapasztalt, a szindromatológiában jártas klinikai genetikus szakorvos konziliáriusi segítségét igénybe venni.

A feltételezett diagnózis megerősítéséhez több más szakorvos (neurológus, szemész, fül-orr-gégész, kardiológus, bőrgyógyász, ortopéd stb.) együttműködése is szükséges lehet.

Általános laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok

Az egyes kórképekben várható kóros szervi működések kimutatása célzott kémiai, képalkotó és elektrofiziológiai (EKG, EEG) laboratóriumi módszerekkel történik. A vér (vérkép, elektrolitek, vese-, májfunkció adatai, véralvadási, vércsoport-, immunológiai paraméterek, mikrobiológiai és szerológiai vizsgálatok stb.), a vizelet és a liquor vizsgálatai közül lehetőleg a valószínűnek tartott kórkép bizonyítása, más betegségektől való elkülönítése érdekében válasszuk ki a szükségeset. A képalkotó eljárások (röntgen, ultrahang, komputertomográfia [CT], mágneses rezonancia [MRI] és pozitronemissziós tomográfia [PET]) szükség szerinti megválasztása a genetikai diagnosztika nélkülözhetetlen eleme.

Minden veleszületett anyagcserezavarra gyanús esetben elvégzendő kémiai laboratóriumi alapvizsgálatok:

- teljes vérkép;
- vérgázanalízis (metabolikus acidózis);
- elektrolitek;
- vércukor;
- ammónia (hyperammonaemia);
- tejsav (laktacidózis);
- piruvát;
- kreatinin;

- vizeletketontestek (a ketonuria újszülöttkorban mindig kóros!);
- plazma, vizelet és liquor aminosav-kromatográfiája;
- vizelet szervessav-kromatográfiája.

Családfaelemzés

A rokonokat, a rokonsági fokot és a generációkat jelző szimbólumok segítségével képet kapunk a vizsgált betegség sporadikus vagy családi előfordulásáról, lefolyásáról (elhunyt beteg, milyen életkorban következett be a halál?), esetleges halmozódás esetén az öröklődés módjáról (autoszomális domináns, recesszív vagy X-kromoszómához kötött, mitochondrialis, multifaktoriális).

Speciális genetikai laboratóriumi módszerek

I. Kromoszóma- (citogenetikai) vizsgálat: a sejtekben lévő kromoszómák számbeli vagy szerkezeti rendellenességeinek (aberrációinak) kimutatására alkalmas. Speciális felkészültséget és tapasztalatot igénylő módszer, melyet genetikai központok végeznek, perifériás vér lymphocytaiból készült sejtenyészetek, fibroblastok, illetve spontán osztódó sejtek (csontvelő-, daganatsejtek) felhasználásával. A veleszületett kromoszómaaberrációk általában több szerv/szervrendszer együttes rendellenességeit, kóros működését eredményezik, a központi idegrendszer csaknem minden esetben érintett.

- A hagyományos sávtechnikákkal elemezhető karyotypus számbeli (kromoszómatöbblet vagy -hiány) és szerkezeti eltérései mikroszkópos nagyságrendűek, számos gén többletét, hiányát vagy átrendeződését jelentik. Az egyetlen gén, ill. génpár hibája miatt létrejött monocusos betegségek (pl. cisztás fibrosis, hemofília stb.) bizonyítására ez a módszer nem alkalmas.
- A molekuláris citogenetika fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) módszere egy-egy teljes kromoszómára vagy kisebb, a vizsgált betegséggel kapcsolatos kiválasztott DNS-szakaszra specifikus, ún. DNS-szondákkal történő hibridizáció, mely a karyotypus hagyományos sávtechnikánál érzékenyebb, génszintű elemzésére is alkalmas. Elsősorban a számbeli kromoszóma-rendellenességek gyors azonosítására, a mozaikosság, a microdeletiók szindrómák (pl. Di George-, Prader-Willi-) és a malignus sejtek szerkezeti rendellenességeinek kimutatására javasolt eljárás.

Kromoszóma- (karyotypus-) vizsgálat indokolt

- újszülöttkorban:
 - ismert kromoszómaaberrációval járó szindróma jellemző többszörös malformációi és egyéb tünetei esetén, a diagnózis bizonyítására;
 - ismert kórképpel nem magyarázható dysmaturitas, dysmorphicus tünetek, több minor anomália és pszichomotoros elmaradás együttes megléte esetén, a diagnózis megállapítása céljából;
 - bizonytalan külső és/vagy belső nemi szervek (intersex állapotok) esetén;
 - lányok kézháti és/vagy lábháti ödémája (Turner-szindróma lehetősége) esetén;
- csecsemő- és gyermekkorban:
 - ismert kromoszómaaberrációval járó szindróma tünetei esetén;
 - ismert kórképpel nem magyarázható értelmi fogyatékoság, craniofacialis dysmorphia, többes minor rendellenességek együttes jelenléte esetén;

- lányok alacsonynövése, elmaradt serdülése, primer amenorrhoea (Turner-szindróma lehetősége) esetén;
- fiúk késői pubertása, magas testmérete, tanulási, viselkedési zavarai (Klinefelter-szindróma, 47,XYY karyotypus lehetősége) esetén;
- malignus kórképek (pl. leukémiák, Wilms-tumor) és malignitasra hajlamosító szindrómák (pl. Fanconi-anémia) esetén;
- ha az egyik szülőnél kiegyensúlyozott kromoszómatranszlokációt mutattak ki („hordozó”).

2. Biokémiai módszerek

Elsősorban az öröklődő veleszületett anyagcserezavarok gyanúja esetén javasolt a vizeletben ürített anyagcseretermékek, kémiai vegyületek, illetve a szérumban egyes alkotóelemek csökkenésének vagy emelkedésének kimutatása. A kórképek többsége autoszomális recesszív öröklődésű, egyetlen génpár hibájára (mutációjára) vezethető vissza, következményes enzimaktivitás-hiány (-csökkenés) eredménye. A tünetek általában több szerv kóros működését jelzik. A tünetek alapján valószínűnek tartott kórkép enzimaktivitás-vizsgálattal történő biokémiai bizonyítása speciális laboratóriumok feladata. A biokémiai vizsgálatokhoz szükséges biológiai minták (vér, vörsejtek, vizelet, liquor, csontvelő, fibroblast) szállításának különleges feltételeit mindig előzetesen tisztázni kell a vizsgálatot végző laboratóriummal. A nemegyszer ritka betegségek biokémiai diagnosztikáját magas fokon, megbízhatóan végző hazai vagy külföldi laboratórium kiválasztásában a genetikai tanácsadó rendelések szakorvosai készséggel nyújtanak segítséget.

3. Molekuláris genetikai módszerek

Az emberi genomban több ezer monocusus megbetegedéssel kapcsolatos génterület és ezek mutációi váltak ismertté az elmúlt két évtized során. A gyermekgyógyászati diagnosztikában elterjedt a vörsejtekből kivont DNS vizsgálata, a genetikai betegségekért felelős génhibák, mutációk keresése és azonosítása. A DNS-molekula speciális helyeit felismerő restriktív endonukleáz enzimek különböző hosszúságú DNS-szakaszok elkülönítését teszik lehetővé (restriktív fragmentum hosszúság polimorfizmusának vizsgálata, Southern blot technika). A polimeráz-lánreakció (PCR) a vizsgálandó génterületet tartalmazó DNS-szakasz megsokszorozását, amplifikációját biztosítja. A betegséggel összefüggő génterület DNS-bázis-sorrendjének azonosítása, a DNS-szekvencia-analízis a kórképek kialakulásáért felelős mutációk közvetlen kimutatására alkalmas. A génszintű diagnosztika, a mutációk kimutatása napjainkban egyre több, bonyolult és költséges módszerrel bővül. A gyakorló orvos diagnosztikai kérdését megválaszolni képes legalkalmasabb módszer kiválasztását a klinikai genetikai központok szakembereire kell bízni.

A génszintű diagnózis kizárólag akkor lehet sikeres, ha az egyéb módszereken alapuló kivizsgálás csupán egyetlen betegség vagy egymáshoz igen hasonló kórképek lehetőségét veti fel.

A génmutáció azonosítása az alábbi esetekben javasolt:

- A tünetek alapján igen valószínű valamely autoszomális domináns, recesszív, X-kromoszómához kötött vagy mitochondriális öröklődésű kórkép, a molekuláris genetikai vizsgálatról a diagnózis megerősítése várható (pl. cisztás fibrosis több jellemző tünete esetén a szülőktől származó mutációk azonosítása egyértelműen bizonyítja a diagnózist).

- A vizsgált betegséget több különböző mutáció okozhatja, egyesek jobb klinikai lefolyással, mások rosszabb prognózissal társulhatnak (pl. a congenitalis adrenalis hyperplasia sóvesztő, virilizáló formái összefüggést mutatnak a beteg mutációival, ez genotípus-fenotípus kapcsolatra utal).
- Bár a genetikai betegség diagnózisa a klinikai tünetek alapján egyértelmű, a mutáció azonosítása mégis szükséges: az anya következő terhessége során csakis ennek ismeretében végezhető magzati genetikai vizsgálat.
- Malignus gyermekkori daganatok, leukémiák genetikai osztályozása, onkogénaktiválás (pl. neuroblastomában *n-myc*) kimutatása, reziduális malignus sejtek, molekuláris markerek azonosítása.

4. Epidemiológiai, populációs vizsgálatok

Elsősorban a multifaktoriális, több különböző kromoszómán elhelyezkedő gének mutációi által meghatározott öröklődő hajlam és a kiváltó környezeti tényezők összefüggéseinek vizsgálatára alkalmasak ezek a módszerek. A többnyire egyetlen szervre vagy szervrendszerre kiterjedő veleszületett rendellenességek, kóros anyagcsere-folyamatok génszintű diagnosztikai megközelítése egyelőre még nem gyakorlati, hanem kutatási feladat. A káros táplálkozási, életmódi szokások, a környezetszennyezés szerepének tisztázása azonban már ma is fontos betegségmegelőzési stratégiák kidolgozását teszi lehetővé (pl. asthma bronchiale, cardiovascularis megbetegedések, diabetes mellitus esetében). A gyermekkorban elvégzett epidemiológiai és populációs vizsgálatok eredményei a felnőttkor magas halálozással járó, genetikai praedispozíción alapuló népbetegségeinek csökkentését, a prognózis javítását eredményezhetik.