

i f

PRINCIPI KLINIČKE GENETIKE I GENETIČKO SAVETOVANJE

Ljubiša MIHAJLOVIĆ, Nevenka K. MIHAJLOVIĆ i Živojin STANKOVIĆ

Institut za biologiju sa humanom genetikom Medicinskog fakulteta u Nišu

Poremećaji kod ljudi uzrokovani genima su u osnovi uvećanog morbiditeta i mortaliteta. Tipični genetički poremećaji su kompleksni, multiorganski sa mnogobrojnim simptomima i kliničkim prezentacijama. Između ostalog, zbog discipline u okviru genetike kao što su medicinska genetika i klinička genetika. Medicinska genetika se bavi izučavanjem nasledne osnove humanih bolesti, dok klinička genetika izučava mogućnost direktne kliničke pomoći osobama sa određenim genetičkim poremećajem. Osnovni kriterijumi kliničke genetike su: tačna dijagnoza, primena osnovnih principa genetike u medicinskoj praksi i genetičko savetovanje. U kliničkoj genetici i genetičkom savetovanju. Naime, sve diskusije o prirodi bolesti, prognozama, upravljanju, riziku bolestima zahteva kliničku primenu svih osnovnih principa genetike, koji bi pomogli ostvarivanju osnovnog cilja kliničke genetike, a to je adekvatno genetičko savetovanje. Genetičko savetovanje predstavlja komunikacioni proces usmeren na problem ljudisagenetičkim poremećajima, odnosno sariz proces obuhvata pokušaje jedne ili više adekvatno pripremljenih stručnih osoba da pomognu činjenice koje karakterišu određeni poremećaj uključujući i dijagnozu, verovatne tokove razvoja bolesti i procene mogućnosti alternative ponovnog javljanja datog poremećaja.

Ključne reči: genetičko savetovanje, klinička genetika, princip indirektnosti

Uvod

Brojne bolesti su uzrokovane genetičkim defektima zbog čega se danas sprovode velika i značajna ispitivanja za razumevanje molekulske osnove takvih oboljenja. Genetička istraživanja u ovoj oblasti podrazumevaju razvoj brzih, jednostavnih i finansijski prihvatljivih dijagnostičkih testova i razvoj

novih lekova. Zato su 80-ih godina razvijene nove discipline u okviru genetike - medicinska genetika i klinička genetika. Dok se medicinska genetika bavi izučavanjem nasledne osnove humanih bolesti, klinička genetika izučava mogućnost direktne kliničke pomoći osobama sa određenim genetičkim poremećajem. kojima se suočava osoba sa određenim genetičkim poremećajem su predmet kliničke genetike (*Jorde et al., 1997*). U ovom radu se iznose osnovni principi kliničke genetike i genetičkog savetovanja.

Principi i praksa u kliničkoj genetici

Poremećaji uzrokovani genima kod ljudi su u osnovi uvećanog mortaliteta i morbiditeta. Ti predmet različitih dijagnoza, a pomoć ovakvim osobama često zahteva više specijalnosti u okviru medicine. Na primer, kada se evaluira naizgled vrlo jednostavna situacija - novorođenče sa plikovima po koži treba biti obazriv. Naime, ova bolest može biti nasledne prirode kao što je jedna od formi epidermolysis bullosa (nasledna bolest keratinocita u kojoj se plikovi na koži razvijaju posle osrednje tr (*Harper, 1993*).

Osnovni kriterijumi kliničke genetike su:

- I) tačna dijagnoza,
- II) primena osnovnih principa genetike u medicinskoj praksi, i
- III) adekvatno genetičko savetovanje osoba i porodica osoba sa genetičkim poremećajima

I. Tačna dijagnoza

U kliničkoj genetici tačna dijagnoza je prvi i najvažniji korak, te proces genetičkog savetovanja počinje sa njom. Naime, sve diskusije o prirodi bolesti, prognozama, upravljanju, riziku određivanja, opcijama prenatalne dijagnoze zavise od tačne dijagnoze. Zbog toga danas u svetu postoje raspoloživi obrasci za preporu sopstveno znanje iz genetike, a uz pomoć priručne literature i kompjuterskog programa (softvera) sa bazom podataka koja na disku poseduje 26000 slika, vrši se komparacija sa slikom bolesnika. Ovaj program za diferencijalnu dijagnostiku je komercijalno poznat je pod nazivom POSSUM. Drugi program je iz Engleske i nosi

skraćeni naziv LDDDB (London Dysmorphology Data Base). Pomoću ovih programa podiže se kvalitet diferencijalne dijagnostike naslednih bolesti, urođenih mana i posebno sindroma (*Stojimirovići sar.*, 1993; *Jones*, 1996). Dijagnoza genetičkih poremećaja je kompleksni proces koji zavisi od podataka iz biohemije, dismorfološki principa medicinske genetike. Za bolesti kod kojih je dijagnostički kriterijum već uspostavljen, genetički savetodavac se već može rukovoditi tim uputstvima. Npr. takvi kriterijumi (NF1): 1) 6 ili više mrlja u obliku zrna kafe na koži većih od 5 mm u prečniku kod osoba pre puberteta i mrlja većih od 15 mm u postpubertetnom periodu; 2) pegavost pazuha; 3) dva ili više neurofibroma itd. (*Carey*, 1996).

S druge strane, za poremećaje gde su definisani specifični laboratoryski markeri poput abnormalnog kariotipa ili biohemijskih markera, dijagnostička procedura je genetički uslovljena. Poremećaji koji nisu još uvek uspostavljeni kriterijumi, a definisanje i karakterisanje poremećaja nije uvek moguće.

Dismorfološki sindromi zahtevaju znanje i sposobnost raspoznavanja minornih anatomskih malformacija, anomalija i njihovih fenotipskih varijacija. Dijagnoza drugih genetički uslovljenih bolesti se takođe dalje može komplikovati njihovom varijabilnom ekspresijom, nepotpunom penetrantnošću i vrlo često heterogenošću javljanja takvih poremećaja.

II. Primena principa medicinske genetike

Razvoj genetičkog pristupa kod humanih bolesti zahteva kliničku primenu svih osnovnih principa medicinske genetike.

Znanje o opštim principima medicinske genetike takođe je neophodno u pomoći osobama sa genetičkim poremećajima. Tako se prikupljanjem podataka o određenoj familiji može doći do važnih informacija o riziku nasleđivanja nekih od poremećaja. Za objašnjenje rizika pojave određenog poremećaja je važno poznavanje različitih modela nasleđivanja, značaja mutacija i plejotropnog efekta gena (*Marks et al.*, 1989). Tako, npr. u razgovoru s porodicom koja ima dete sa Down-im sindromom, neophodno je kako poznavanje mejoze, tj. pojave nerazdvajanja hromozoma tokom gametogeneze, tako i Robertson-ove translokacije (*Tingey*, 1989).

III. Genetiko savetovanje

Genetičko savetovanje je važan deo genetičkog pristupa unapređenju zdravlja čoveka. Ono treba da bude celina zdravstvene zaštite i to je osnovni zadatak kliničke genetike. Američko društvo za humanu genetiku 1975. godine je usvojilo definiciju genetičkog savetovanja: "Genetičko savetovanje je komunikacioni proces koji se odnosi na probleme ljudi u vezi sa pojavom ili rizikom pojavljivanja genetičkih poremećaja u porodici" (*Nelson, 1983*). Ovaj proces obuhvata pokušaje jedne ili više adekvatno pripremljenih stručnih osoba da pom

1. razumeju medicinske činjenice koje karakterišu određeni poremećaj, uključujući i dijagnozu, kao i verovatne tokove razvoja bolesti i raspoloživo upravljanje takvim problemima;

2. prihvati i razume način nasleđivanja bolesti i procenu njenog javljanja;

3. razume moguće alternative ponovnog javljanja datog poremećaja u porodici, i

4. izaberu načine delovanja koji smanjuju rizik nastanka takvog poremećaja.

Ovi stavovi ilustruju kompleksnost problema sa kojima se suočava praktičar u okviru genetičkog savetovanja (*Murphy i Chase, 1975*).

Prvi zadatak podrazumeva postavljanje dijagnoze i diskusiju o prirodi i toku bolesti i upravljanje takvim stanjem.

Drugi zadatak, zahteva razumevanje osnovnog načela medicinske genetike, a to je rizik određivanja načina nasleđivanja datog poremećaja. Za hromozomske i multifaktorijalne poremećaje empirijski rizik se koristi za procenu ponovnog javljanja određenog poremećaja. Obrasci odvajanja se koriste za procenu rizika ponovnog javljanja poremećaja koji se nasleđuju po Mendel-ovim principima. Međutim, klinički problemi u praksi se često komplikuju nekompleksnim slučajevima dodatne informacije se mogu dobiti primenom Bayesian-ove teoreme, koja daje verovatnoću javljanja određenih naslednih poremećaja u potomstvu (*Jorde i sar., 1997*)

Sledeći zadaci obuhvataju Slobodan izbor roditelja za dalju reprodukciju i lakše donošenje odluka o riziku. Ovaj pristup se često označava kao princip indirektnosti: savetnik p

bolesti. Međutim, za sada glavni cilj genetičkog savetovanja je pomoc porodici da razume i prihvati genetičke bolesti, ali ne i da smanjuje verovatnoću pojave genetičke bolesti (*Sorenson i sar., 1987; Somer i sar., 1988*).

U mnogim slučajevima princip autonomije i indirektnosti nije moguć zbog ograničenih izbora savetodavaca i vremenskog mita. Takođe, informacija može biti prezentovana ovaj sindrom detektovan prenatalno, ili kod novorođenčeta. Kao primer navodi se prikladan način savetovanja o bolesti svog deteta. Genetički savetodavac u susretu sa roditeljima je obično "stranac" sa lošim vestima. Porodica pokazuje seriju emocija koje su ponekad slične reakcijama posle gubitka nekog najbližeg: ljutnja, odbijanje, poricanje, tuga i zatim uobičajena reorganizacija i adaptacija. Različite porodice se suočavaju različito sa ovom situacijom, što zavisi od njihovog odnosa prema kriznim momentima, različitih demografskih i socioekonomskih uslova kao i od različitih kulturnih pogleda. Sve ove varijable i neadekvatna osposobljenost genetičkog savetodavca otežati situaciju (*Tingey, 1988*).

Iz studija dobijenih istraživanjem preporuka roditelja koji su imali iskustvo ovakvim događajima, predlažu se neke praktične preporuke:

- Razgovor sa oba roditelja zajedno;
- Komunikacija o dijagnozi veoma brzo posle događaja (saopštenje istine);
- L;bor mesta koje štiti privatnost i obezbeđuje da oba roditelja i genetički savetodavac budu neometani;
- Humanizovati situaciju koliko je to moguće - bebu u razgovoru, ako već postoji ime, oslovljavati imenom, nazivati dete "vaš sin ili ćerka", ako je poznat pol. Fraze kao što su "mentalna retardacija" treba maksimalno ublažiti ili izbegavati. Termine poput "mongoloid" ne treba upotrebljavati zato što su pežorativni i nekorektni;
- Razviti smisao za realističan optimizam - veoma je važno da u diskusiji o razvojnim ograničenjima postoji optimistički i pozitivan odnos;
- Slušati pažljivo - pratiti sva osećanja i neke uobičajene reakcije roditelja i izvršiti procenu. Vecina roditelja u ovoj teškoj situaciji nisu spremni da zahtevaju i prihvate konsultaciju sa psihijatrima;
- Odgovor na pitanje roditelja, ali izbegavanje tehničkog preopterećenja - važna je tačnost i kurentnost u objašnjenju biološkog aspekta bolesti. Kada odgovor nije jasan ili nepoznat trebalo bi reći da su potrebne informacije iz literature

- Uputiti porodicu na prikladan izvor dodatnih informacija - to mogu biti grupe za pomoć roditeljima u ovakvim situacijama ili drugi roditelji koji već imaju takav problem. Dati roditeljima pisani materijal o tom problemu koji ima tačne i kurentne informacije (*Weiss, 1992*).

Princip indirektnosti u okviru kliničke genetike podrazumeva: informacije o riziku i objašnjenje o prirodi bolesti i eventualnom tretmanu. Sve to se prezentuje na uravnotežen način, a donošenje odluke o potomstvu se prepušta porodici.

Sprovođenje genetičkog savetovanja; genetički savetodavci

Od početka razvoja genetičkog savetovanja 1970. godine (*Murphy i Chase, 1975*) postalo je jasno da je razvoj ovakve institucije složen proces koji zahteva vreme. Nije dovoljno da genetički savetodavac poznaje mnogobrojne specijalnosti i donošenje odluke i obezbeđuje adekvatnu psihološku podršku. Potreba za genetičkim profesionalcima npr. u Severnoj Americi postoje na desetine programa koji omogućavaju sticanje stepena eksperisa kao sastavni deo u razvoju medicinskih genetičkih usluga. Takođe, u mnogim zemljama postoje nacionalna udruženja genetičkih savetodavaca, a u SAD je razvijen i Američki savet za genetičko savetovanje. Mada su opseg, veština i opis poslova genetičkog savetodavca različiti u različitim centrima, može se reći da su oni eksperti za procenu rizika, pomažu pri donošenju odluke o potomstvu i ljudi koji pružaju psihosocijalnu podršku (*Murphy i Chase, 1975; Marks et al., 1989., Harper, 1993*).

Kliničko-genetička procena i institucije u genetičkom savetovanju

Sa razvojem medicinske genetike, kao važne grane u okviru medicine, službe za kliničku genetiku su postale deo razvojnog sistema zdravstva. Tako npr., većina univerzitetskih medicinskih centara u Severnoj Americi uključuje kliniku za genetičku dijagnozu i genetičkog savetovanja (*Weiss, 1992*).

Evaluacija osoba ili porodica za potencijalno genetičko ispitivanje zahteva temeljnu anamnezu. Analiza anamneze podrazumeva informacije o porodičnoj zabrinutosti za određeni problem. Fizikalna ispitivanja se fokusiraju na varijacijama fenotipske boje. Fotografisanje i snimanje nekih fizičkih karakteristika je standardna komponenta genetičke procene. Pomoćni, tj. dodatni testovi mogu biti u nekim slučajevima neophodni.

lika (npr. ehokardiogram za detekciju dilatacije aorte u Marfan-ovom sindromu ili rendgenografija) (Shneider, 1994).

Značajni klinički podaci se dobijaju pri evaluaciji istorije određene familije. Temeljna anamneza ona bi trebalo da obavezno uključi sledeće:

- Predstavljanje što potpunijeg rodoslovnog (genealoškog) stabla u koje moraju biti prezentovane sve osobe prvog stepena srodstva (roditelji, rođena braca ili sestre) u odnosu na bolesnika, kao i bliske rođake;
- Predstaviti eventualne spontane abortuse, prevremene porođaje i mrtvorodenu decu;
- Ukoliko je moguće treba prikazati i etničko poreklo familije iz razloga što mnoga oboljenja značajno variraju između različitih etničkih grupa;
- Obavezno pribeležiti informacije o konsangvinitetu;
- Zabeležiti sve promene u pratećoj familiji, tj. da li je u međuvremenu došlo do razvoja nekih oboljenja kao i rađanje, u međuvremenu, novog potomstva (Somerset al., 1993).

Podaci dobijeni u okviru istorije familije su često korisni za dobijanje tačne dijagnoze. Npr. prisustvo defekta na LDL receptoru u određenoj familiji ukazuje na moguću ranu pojavu koronarnih bolesti kod članova te familije. Takođe prisustvo gena za naslednu familijarnu adenomatoznu polipozu kolona ukazuje (Linden, 1993).

Iz svega navedenog genetičko savetovanje se može preporučiti:

- osobama kao i porodicama koje imaju ili su već u familiji imali nekog sa urođenim poremećajima morfogeneze (kongenitalne anomalije), odstupanjima u rastu i psihosomatskom razvoju, poremećajima u razvoju pola, sindroma metaboličkih i endokrinih bolesti;
- porodicama sa konsangvinitetom (brak u srodstvu), čestim spontanim abortusima ili pojavama mrtvorodnosti, sterilitetom u okviru porodice odnosno familije, kao i prisustvom hromozomskih poremećaja uključujući i balansne rearanžmane kod nekih članova familije;
- trudnicama sa 35 ili više godina, kao trudnicama izloženim dejstvu pojedinih lekova, hemikalija, infekcija i zračenju (Jorde i sar., 1997; Stojimirović i sar., 1993).

Međutim, smatra se da osnovni genetički saveti i uputstva mogu biti od koristi svakom čoveku. To se, pre svega, odnosi na poznavanje i značaj naslednih faktora pri nasleđivanju nekih poligenskih i multifaktorijalnih bolesti poput alkoholizma, psihičkih poremećaja, povišenog krvnog pritiska, karcinoma itd. Takođe, smatramo značajnim poznavanje uloge i doprinosa naslednih faktora u nasleđivanju nekih uobičajenih, "normalnih" karakte-

ristika, poput inteligencije, fizičke predispozicije itd. Naime, ako je neka osoba upućena i poznaje svoje genetičke predispozicije i nedostatke može voljom regulacijom faktora okruženja, poput načina ishrane sprečiti ili odložiti pojavu određenih oboljenja npr. koronarnih bolesti, povišenog krvnog pritiska, karcinoma biti veoma značajno u pojedinim situacijama kao što je npr. pri sklapanju braka.

Zaključak

Kako u našim standardnim udžbenicima i literaturi iz humane genetike i pedijatrije ne postoje decidni stavovi oko kliničkog savetovanja u vezi dece sa razvojnim anomalijama naslednim i nenaslednim, dozvoljavamo sebi slobodu da predložimo samo postaviti konačnu dijagnozu kod deteta, već će i roditeljima davati savete u vezi sa daljom reprodukcijom i upravljanjem životom deteta. Sva ova razmatranja imaju za cilj da nasledne bolesti ne budu predmet samo akademskih razmatranja, već i da genetičko savetovanje ima praktičnu primenu u određivanju po

Literatura

- Carey, J. C. (1992). Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18, and neurofibromatosis I). Pediatr. Clin. North Am., 39, 25-53.*
- Harper, P. S. (1993). Practical genetic counseling, ed., 4, Butterworth Heineman N. Oxford.*
- Jones, K. L. (1996). Smith's recognizable patterns of human malformations, ed., 5. WB Saunders. Philadelphia.*
- Jorde, B. L., Carey, C. J. and Raymond, L. W. (1997). Medical genetics. Mosby-Year Book, Inc., 232-247.*
- Marks, J. H., Heimler, A., Reich, E., Wexler N. S. and Ince, S. E. (1989). Genetic counseling principles in action: a casebook. March of Dimes Birth Defects Foundation. New York.*
- Murphy E. A. and Chase G. A. (1975). Principles of genetic counseling. Mosby. St. Louis.*
- Nelson, E. W., Behrman, E. R. and Vaughan C. V. (1983). Nelson textbook of Pediatrics (twentieth edition). W. B. Saunders Company. Baltimor.*
- Robinson, A. and Linden, M. G. (1993). Clinical genetics handbook, ed. 2. Backwell Scientific Publications. Boston.*
- Schneider K. A. (1994). Counseling about cancer: strategies for genetic counselors, Dennisport. M. A. Graphic Illusions. New York.*

Somer, M. Mustonen, H. and Norio, R. (1988). Evaluation of genetic counselling: recall of information, post-counselling reproduction, and attitude of the counsellors. *Clin. Genet.*, *34*, 352-365.

Sorenson, J. R. (1987). Reproductive plans for genetic counseling clients not eligible for prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet.*, *28*, 345-352.

Stojimirović, E., Rolovic, P. M. i Nedeljković, V. (1993). Pedijatrija. Savremena administracija. Beograd.

Tingey, C. (1988). Down syndrome: a resource handbook. Little Brown. Boston.

Weiss, J. O. (1992). Support groups for patients with genetic disorders and their families. *Pediatr. Clin. North. Am.*, *39*, 13-23.

PRINCIPLES DE LA GENETIQUE ET LA CONSULTATION GENETIQUE

Ljubiša MIHAJLOVIĆ, Nevenka K. MIHAJLOVIĆ et Živojin STANKOVIĆ

*Institut pour la biologie avec la genetique humaine de la
Faculte de Medecine de Niš*

Les perturbations chez les hommes provoquées par les genes sont dans la base de la morbidite et de la mortalite. Les perturbations typiques genetiques sont complexes multiorganiques avec les nombreux symptomes et presentations cliniques. Entre autres, c'est-a cause de cela qu'on a en 1980 deux developpe nouvelles disciplines dans le cadre de la genetique: ce sont la genetique medicale et la genetique clinique. Le genetique medicale s'occupe par l'etude de la base hereditaire des maladies humaines, tandis que la genetique clinique etudie la possibilite de direcle l'aide clinique aux personnes avec perturbations genetiques determinees. Les criteriums fondamentals de la genetique clinique sont: le diagnostic precis, l'application des principes fondamentals de la genetique dans la pratique medicale et la consultation genetique. Dans la genetique clinique le diagnostic precis est le premier et le plus important pas de la consultation genetique. A savoir toutes les discussions sur la nature de la maladie, les prognostics, l'administration, le risque de la determination, les options du diagnostic prenatale dependent du diagnostic precis. C'est pourquoi l'acces genetique aux maladies humaines exige Implication clinique de tous les principes genetique fondamentals que pourraient contribuer a la realisation du but de base de la genetique et c'est la consultation genetique adequate. La consultation genetique presente le proces communicatif achemine sur les problemes des hommes avec les perturbations genetiques c'est-a-dire avec le risque de l'apparition des memes dans la famille. Ce proces comprend les tentatives d'une ou de plusieurs personnes adecatement specialisees d'aider un membre or toute la famille de comprendre les faits medecals qui sont caracteristiques pour une perturbation determinee ici inclu diagnostic aussi, les cours probables du developpement de la maladie et les evaluations de l'alternative possible de la recidive de cette perturbation.

Les mots des: Consultation genetique, genetique clinique, principe indirect

PRINCIPLES OF CLINIC GENETICS AND GENETIC COUNSELING

Ljubiša MIHAJLOVIĆ, Nevenka K. MIHAJLOVIĆ and Živojin STANKOVIĆ

Institute for Biology with Human Genetics of the Faculty of Medicine, Niš

Gene-induced disorders in people are at the very basis of increased morbidity and mortality. Typical genetic disorders are complex, multiorganic with numerous symptoms and clinic presentations. This is one of the many reasons why, in the eighties, new disciplines developed within genetics such as medicine genetics and clinic genetics. Medicine genetics deals with the hereditary basis of human diseases while clinic genetics studies the possibility of direct clinic help to the people with some definite genetic disorder. The basis criteria of clinic genetics are: accurate diagnosis, application of the basis principles of genetics in medical practice and genetic counseling. In clinic genetics the accurate diagnosis is the first most important step of genetic counseling. Namely, all the discussions about the nature of illness, prognosis, managing, determination risk and options of the pre-natal diagnosis depend upon the accurate diagnosis. That is why the genetic approach to human diseases requires a clinic application of all the basic principles of genetics that would contribute to the realization of the basic goal of clinic genetics, that is, to adequate genetic counseling. Genetic counseling represents a communication process directed to the problems of people with genetic disorders, that is, with the risk of appearance of the same diseases in their families. This process comprises attempts made by one or more professionally trained experts to help the member or the whole family understand the medical facts that characterize a particular disorder including the diagnosis, probable courses of the disease development and estimates of possible alternatives of reoccurrence of the same disorder.

Key words: Genetic counseling, Clinic genetics, principle of indirection

Autor: Ass. dr sci Ljubiša Mihajlović, molekularni biolog, Institut za biologiju sa humanom genetikom Medicinskog fakulteta u Nišu; kućna adresa: Niš, Triglavska 7/2.

(Rad je Uredništvo primilo 22. aprila 2002. godine).