

## GENETIČKO INFORMIRANJE - PRIMJERI

VIDA ČULIĆ\*

*Mnoga klinička opažanja i hipoteze formulirana prije mnogo godina, s mogućnostima današnje tehnike, sada možemo istražiti. Prvi korak je izdvojiti bolesnike i njihove obitelji koji slijede Mendelov način nasljeđivanja (AD, AR, X vezano), a zatim ispitati multifaktorske oblike koji uključuju i čimbenike okoliša kod ispoljavanja bolesti. Ispitivanje genskih varijacija doprinijelo je razumijevanju patogeneze nekih bolesti. Genetička informacija postala je bitni dio svakog suvremeno vođenog stručnog rada, posebno vezanog uz probleme budućih roditelja.*

Deskriptori: GENETIKA, GENETIČKO INFORMIRANJE, GENETSKI SINDROMI, PONOVLJENI SPONTANI POBAČAJI, MRTVOROĐENČAD

## Skratčenice:

AC: amniocenteza, AD: autosomno dominantno nasljeđivanje, AR: autosomno recesivno nasljeđivanje, ASD: Atrial Septal Defect, DA2B: Arthrogryposis multiplex congenita, Distal, type 2B, DNK: dezoksiribonukleinska kiselina, EHMT1: Euchromatic Histone Methyltransferase 1, FGFR3: Fibroblast Growth Factor 3, FISH: fluorescentna in situ hibridizacija, FOXL2: Forkhead box L2, HZZO: Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, IUZR: intrauterini zastoj rasta, IRB: Institut Ruđer Bošković, KBC: Klinički bolnički centar, MLPA: Multiplex Ligase dependent Probe, MTHFR: metionin tetrahidrofolat reduktaza, NEMO: NF-kappa-B Essential Modulator gene, NGS: Next Generation Sequencing, NIPD: Non-Invasive Prenatal Diagnosis, PTPN11: Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11, RPD: rana prenatalna dijagnoza, TNNI2: Troponin I, fast-twitch skeletal muscle isoform 2, TCF: Treacher Collins Franceschetti

## Uvod

Genetička informacija nudi jedinstvenu sliku osobe i njene obitelji različitosti od one koju daje laboratorijski test, stoga se uz taj poseban status vezuje i

\*KBC Split, Klinika za dječje bolesti  
Klinički zavod dječje hematologije, imunologije i medicinske genetike

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Vida Čulić, prim. dr. med.,  
pedijatar genetičar  
KBC Split, Klinika za dječje bolesti  
Klinički zavod dječje hematologije, imunologije i medicinske genetike  
21000 Split, Spinčičeva 1  
E-mail: vida.culic@gmail.com

niz etičkih, pravnih i društvenih pitanja. Više od 60 godina nakon otkrića DNK i 40 godina od prve kromosomske analize u dijagnostičke svrhe povećao se broj dostupnih testova u korist bolesnika i njihovih obitelji s genetskim promjenama. U posljednjih 15 godina značajno se povećao broj nasljednih bolesti u općoj populaciji (1, 3).

## Indikacije za genetičko informiranje

1. To su podatci o trudnoći: dob roditelja, trajanje trudnoće, infekcije u trudnoći, blizanačka trudnoća, kromosomski poremećaji, ponavljajući spontani pobačaji, mrtvorođeno dijete, rana dojenačka smrt.

2. Obiteljska anamneza: konsangvinitet, otkriven poremećaj u novorođenačkom probiru (npr. metabolička bolest ili gluhoća), više osoba sa slabo definiranim poremećajem koji ima značajnu genetičku osnovu npr. gluhoća, oštećenje vida, neurodegenerativna bolest, maligna bolest, pripadnost etničkoj skupini ili regiji koja ima visok rizik za neku nasljednu bolest; roditelji mirni nositelji strukturnog kromosomskog poremećaja ili genske mutacije.

3. Osobna anamneza: poremećaj rasta (IUZR, smanjen rast, hemihipertrofija/hemihiperplazija) i razvoja, malfor-

macije unutarnjih organa i sustava, oštećenje senzornih organa (sluh, vid), neurološki simptomi, kardiomiopatija, imunodeficiencija, koagulopatija, nenormalnosti kose, kože, kostiju, dismorfne crte lica, mentalna retardacija/razvojno zaostajanje, autistički spektar poremećaja, psihički poremećaji, sumnja na metaboličku bolest (nenapredovanje, letargija, povraćanje, hipotonija; gubitak stečenih sposobnosti, grube crte lica, organomegalija, pojava izoliranih ili višestrukih malformacija (npr. rascjep nepca, defekt nervne cijevi, srčana grješka, luksacija kukova i dr.), određena poznata nasljedna bolest.

4. Poremećaji reprodukcije (primarna amenoreja, aspermija, sterilnost, infertilitet, mrtvorođeno dijete, rana dojenačka smrt, ponovljeni spontani pobačaji, kromosomski poremećaji), poremećaj spolnog razvoja (2, 3, 6).

Tijekom obrade poduzimaju se određene mjere od anamnestičkih podataka do kliničkih i laboratorijskih pretraga. Katkad se moraju ispitati i srodnici. Interpretacija rizika može imati vrlo subjektivnu notu. Definitivnu odluku treba prepustiti obitelji. Ponekad i rizik od 1% za nenormalno potomstvo može osobi koja traži pomoć biti velik, dok za drugu osobu ni postotak od 50% nije dovoljno velik za odustajanje od ploda.

Ukoliko se ustvrdi velik ili značajan rizik za ponovni problem obitelj se može odlučiti na:

- preimplantacijsku dijagnozu koja se postiže kada se jajašce oplodi in vitro izvan uterusa te se promjena testira u 8-staničnog ploda u fazi blastociste te se zdrava blastocista može implantirati u uterus i dalje normalno razvijati;
- na donaciju sperme ili jajašca;
- na posvajanje djeteta (1, 2).

Ukoliko se tijekom prenatalne dijagnoze ustvrdi da će dijete biti teško oštećeno, mentalno retardirano, može se objasniti roditeljima kako se pripremiti i suočiti sa svim problemima ili predložiti medicinski indiciran pobačaj. Posebnu pozornost treba obratiti kod postojanja konsangviniteta, incesta, određivanja očinstva, posvajanja i genetičkih poremećaja. Osnovni postulati genetičkog informiranja su: dobrovoljnost, informiranost, privatnost i povjerljivost genetičkih informacija.

Kriteriji za prenatalnu dijagnozu su: 1. dovoljno velik genetski rizik za trudnoću; 2. dostupan siguran test; 3. liječenje nije dostupno ili je nemoguće. Oba partnera moraju biti složna oko testiranja i odluke o prekidu trudnoće (medicinski indiciranom pobačaju) (4, 6).

Učestalost pojedinih kromosomskih aberacija u spontanim pobačajima je od 40-60%; uz kasnu mrtvorođenost i perinatalnu smrt oko 5-7%; u živorođenima 0,5%. Gonosomopatije u muškaraca pojavljuju se s većom učestalošću (1:400 rođenih) od gonosomopatija u žena (1:700). Autosomne trisomije pojavljuju se u 1:500-800 rođenih, od toga trisomija 21 pojavljuje se češće i to je vezano uz dob majke (1:10-1600). Trisomija 18 vrlo je rijetka (1:7500 rođenih), dok je trisomija 13 nešto češća (1:1500). Strukturne aberacije kromosoma pojavljuju se u 1:440 novorođenčadi i to balansirane translokacije 1:500, nebalansirane vrlo rijetko 1:2400 (2).

Rizik u općoj populaciji je vrlo različit, a preživljavanje ovisi o razini zdravstvene skrbi i najviše je vezano uz inten-

zivnu njegu djece i mogućnost operacije raznih anomalija, naročito srčanih grješaka. Tako je rizik 1:30 novorođenčadi da se rodi dijete s nekom kongenitalnom anomalijom, 1:50 s ozbiljnim fizičkim ili mentalnim hendikepom, 1:8 da trudnoća završi spontanom pobačajem, 1:10 da je bračni par sterilan, 1:30 do 1:100 da nastupi perinatalna smrt, 1:150 da dijete umre u prvoj godini života.

Najčešće kromosomske promjene u spontanom pobačajima su poliploidija, tetraploidija, monosomija X, trisomije kromosoma 16 i 21 (2). Deset posto trudnoća ima indikaciju za ranu prenatalnu dijagnozu (RPD). Metode u prenatalnoj dijagnozi su amniocenteza ili biopsija korion frondozuma, kordocenteza, ultrazvuk, preimplantacijska dijagnostika te neinvazivna prenatalna dijagnostika (NIPD) iz krvi majke (6).

#### Primjeri

1. *Incontinentia pigmenti* NEMO gen-apoptoza: X-vezana bolest, kožne promjene u dojenačkom razdoblju u ženske djece koje kasnije nestaju. Muška djeca umiru ili nastupa pobačaj. Preporuča se preimplantacijska dijagnostika u inozemstvu (troškove pokriva HZZO) (6).

2. *Sindrom Joubert*, nasljedna maligna epilepsija AR bolest u konsangvinih roditelja.

3. *Palmoplantarna keratodermija Unna-Thost* (AD). Bolesnici su majka i sin. Majka, čiji su biološki roditelji nepoznati, ima istovrsne promjene koje su nastale u ranom djetinjstvu. Sumnja se na Mal de Meleda (mljetska bolest AR), jer je majka napuštena (oba roditelja nositelji su mljetske bolesti). Metodom NGS (prof. Naomichi Matsumoto, Yokohama) potvrđuje se mutacija za keratin 9 što se uklapa u palmoplantarnu keratodermiju tzv. epidermolitičku palmoplantarnu keratodermiju Vörner, varijantu Unna-Thost, koja se nasljeđuje autosomno dominantno, a postojeći genski defekt je na 17q.

4. *Hypochondroplasia* (FGFR3 gen, AD) koštana displazija, najčešće nastaje *de novo* u starijih očeva (6).

5. IUZR, *dizmorfija lica* (oči blago koso položene, blefarofimoza lijevo, širi korijen nosa, zaravnjen filtrum nosa, ušne resice prominiraju prema van i gore), izrazito povećana količina kože na vratu, fetalni hidrops s ASD tipa II, uvučenim prsnim košem, hipotonijom, hiperbilirubinemijom i značajnom leukocitozom (78.000 leukocita). Punkcijom koštane srži u dva navrata dobio se nalaz citološki i diferenciranjem potpuno uredan, a broj leukocita je tijekom 2 mjeseca imao tendenciju pada. Nema promjena u kromosomima (standardnom kariotipizacijom, FISH metodom i MLPA). Prof. dr. sc. Albert Schinzel klinički je postavio sumnju na tri moguća sindroma: Noonan PTPN11, Blefarofimoza-ptozna-epikantus (FOXL2 gene) i mikrolelecijski 3q23 sindrom. NGS metodom (Japan) ustanovilo se da je promjena nastala *de novo* u području PTPN11 gena za sindrom Noonan (AD).

6. *Neurofibromatoza tipa 1* je neurokutana bolest AD s vrlo snažnom penetracijom i različitom ekspresijom. Potrebno je prepoznati i pratiti zbog mogućnosti pojave tumora središnjeg živčanog sustava. U Hrvatskoj se može napraviti linkage analiza u IRB (6).

7. *Distal arthrogryposis syndrome 2b: TNNI2* (AD). U djevojčice urednog kariograma (46, XX) uočene su deformacije šaka i stopala, s obostranim vertikalnim talusom i s desnostranim toritokolisom na rođenju. U dobi od 1,5 mjesec započne se ortopedskom korekcijom (konzervativno i operacijski). Metodom NGS (Japan) dokazan je polimorfizam kao i u oca te je promjena koja se našla troponin 1, fast-twitch skeletal muscle isoform: TNNI2 na egzonu 6: c.485>A:pR162K. Slična mutacija za istu bolest opisana je 2013. u Am J Med Genet. Pretpostavlja se da je promjena značajna, iako otac nema kompletnu ekspresiju bolesti već samo displaziju kukova. Ovaj polimorfizam za DA2B, u djevojčice s kompletnom kliničkom slikom, do sada nije opisan.

8. *Malformacijski sindrom s dismorfijom lica* (hipertelorizam, široki korijen nosa, obostrano uvrnute ušne resice), kratki vrat, displastični prsni koš, raširene bradavice, Ductus Botalli persistens i

ASD tipa II, kratki prsti, hiperfleksibilnost zglobova, mišićna hipotonija te vezikoureteralni refluks II stupnja lijevo, usporenog razvoja. U dobi od godine dana hospitalizirana je zbog febrilnih konvulzija. Kariogram (46, XX) i prometafazi kromosomi bili su uredni. Prvi simptomi šećerne bolesti tipa I i preranog početka pubarhe i adrenarhe su uočeni u dobi od 8 godina sa rtg znakovima ubrzanog koštanog razvoja. Zbog sumnje na sindrom Noonan pomoć smo potražili u Japanu i dobili rezultat NGS polimorfizma unutar eukromatinske histonske metiltransferaze gdje se u egzonu 27 umjesto A nalazi G. Promjena se nalazi u području subtelomerničnog dijela kromosoma 9 donjeg kraka, gdje se mapira EHMT1 (2009. Kleefstra u J Med Genet). Pretpostavlja se da je promjena u ove bolesnice nastala de novo te da fenotipski može odgovarati sindromu Kleefstra.

9. *Treacher Collins Franceschetti* (TCF) sindrom je AD tj. mandibulofacijalna dizostoza. Klinički se najčešće očituje hipoplazijom jagodične kosti, mikrognatijom, rascjepom nepca, makrostomijom, malformacijama ušni do aplazije, konduktivnom naglušnosti, kolobomom donje vjeđe i niže spušenim lateralnim kutom oka s nedostatkom trepavica i dentalnim nenormalnostima. Sindrom TCF je najčešće uzrokovan mutacijom TCOF1 gena, u 93% osoba. Mutacija na 5q32-q33.1 ima važnu ulogu u ranom razvoju kostiju i tkiva lica. Dječak, rođen 2 dana nakon termina iz četvrte uredne trudnoće, klinički se očituje kraniofacijalnom dismorfijom, rascjepom mekog i tvrdog nepca i otvorenim foramenom ovale. Majka (33 godine), otac (34 godine) i tri starije sestre su zdravi. Analizom pomoću NGS (Japan) dokazana je promjena samo u dječaka TCOF1:NM\_001135243:exon24:c.3928 C>T:p.Q1310X, a tako je potvrđeno da je bolest posljedica *de novo* promjene, a mutacija je nova, do sada ne objavljena.

10. Rascjep usnice i nepca je najčešće poligenska bolest, potrebno je kromosomski ispitati da nije trisomija 13 ili Pierre Robin anomalija koji se klinički prepoznaje (6).

11. Mladi bračni par dolazi na genetičko informiranje, zbog dva spontana pobačaja s aneuploidnim plodovima. Sada je trudnoća u 7. tjednu. Prethodni pobačaji bili su u razdoblju od 12 i 10 tjedana. Nakon izvršenog ispitivanja doznaje se da imaju uredan kromosomski status te da su u anamnezi imali podatke o spontanom pobačaju u obitelji. U međuvremenu nastupa pobačaj trudnoće u tijeku. Nastavlja se obrada. Gensko ispitivanje potvrdi podatke iz anamneze i obiteljskog stabla da je majka nositelj mutacijskog gena MTHFR na C667T (što se često povezuje s aneuploidijama u plodova), a ima povećanu sklonost prema spontanom pobačaju kao i rodbina njenog oca (očeva majka, sestre i tetke). U sljedećoj trudnoći preporučuje se oprez prema sideropeniji, upali i traži serumski probir uz ultrazvuk. Zbog pobačaja u ranoj trudnoći oprezni smo s AC-om (4-6).

12. Varijacije u populaciji: pericentrična inverzija 9. kromosoma, višak heterokromatina na 1. i 9. kromosomu i povećani sateliti kao predispozicija za nastanak spontanog pobačaja (6).

### Zaključak

Genetička informacija postala je bitan dio svakog suvremeno vođenog stručnog rada, posebno vezanog uz probleme budućih roditelja.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

### LITERATURA

1. Donnai D. Medical Genetics Today. Book of abstracts. European School of Genetic Medicine 26th Course in Medical Genetics; 2013, May 12-16. Bertinoro: Italy. 2013; 7-9.
2. Čulić V. Genetski savjet u citogenetici. Knjiga sažetaka. Poslijediplomski tečaj stjecanja znanja I. kategorije. Praktični aspekti genetskog savjetovanja. Zagreb: Hrvatski institut za istraživanje mozga 5. i 6. srpnja 2007.
3. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Dostupno na: [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org).
4. Miskovic S, Culic V, Konjevoda P, Pavelic J. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 161 (2): 182-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2011.12027.
5. Bosco P, Gueant-Rodriguez RM, Anello G, Barone C, Namour F, Caraci F et al. Methionine synthase (MTR) 2756 (A --> G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) 66 AG, and elevated homocysteinemia are three risk factors for having a child with Down syndrome. Am J Med Genet A 2003; 121 (3): 219-24. DOI: 10.1002/ajmg.a.20234.
6. Čulić V, Pavelić J, Radman M, ur. Genetičko informiranje u praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.

### *Summary*

#### GENETIC COUNSELING - EXAMPLES

*V. Čulić*

*Many clinical observations and hypotheses formulated many years ago, with the capabilities of today's technology, now we can explore. The first step is to separate those patients and their families who follow Mendelian mode of inheritance (AD, AR, X linked), and then to examine multifactorial forms that include environmental factors and the development of disease. Testing genetic variations contribute to the understanding of the pathogenesis of some diseases. Genetic information has become an essential part of every modern-led professional work, especially related to the problems of future parents.*

Descriptors: GENETICS, GENETIC COUNSELING, GENETIC SYNDROMES, RECURRENT SPONTANEOUS ABORTIONS, STILLBIRTHS

*Primljeno/Received: 22. 2. 2016.*

*Prihvaćeno/Accepted: 14. 3. 2016.*