

A ritka betegségek diagnosztikájának javítása hazánkban

Szakszon Katalin
DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet
Klinikai Genetikai Központ

Gyakorisági mutatók

Az **EU**-ban összesen közel **30 millió** ember szenved a napjainkban ismert ~ 7000 ritka betegség egyikében

(Ritka betegség: **Európában: < 1:2000**

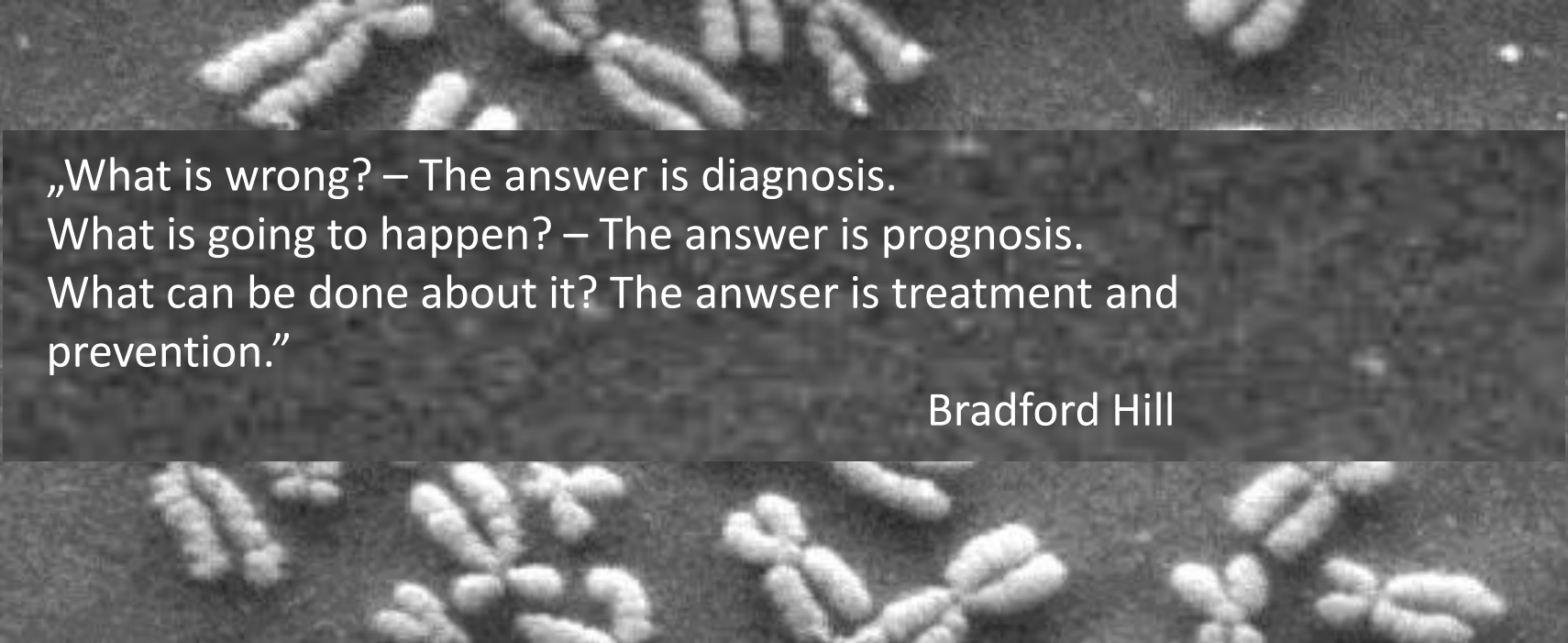
Egyesült Államokban: < 1:200 000)

„Rare conditions, for the families that have them, are very common.”



A ritka betegségek közel **80%-a** **genetikai** eredetű, és fordítva, a genetikai betegségek **80%-a** ritka betegség. A fennmaradó hányad **(20%)** **infektív, immunológiai, toxikus, degeneratív vagy proliferatív** természetű.

A ritka betegségek **50%-a** gyermekeket érint!



„What is wrong? – The answer is diagnosis.
What is going to happen? – The answer is prognosis.
What can be done about it? The answer is treatment and prevention.”

Bradford Hill

Etiológia (Turnpenny and Ellard, Elements of Medical Genetics, 13th Ed., 2005),

Kromoszómarendellenesség (G-sávozás; >10 Mb): **3%** (Down-szindrómát is beleszámítva 6%)

Szubmikroszkopikus kópiaszám változások: **10-14%**

Monogénes ártalom: **7.5%** (Turnpenny and Ellard, 2005), **12.4%** (A Report on **WHO** meeting, 1999)

Over 7000 genes; strongly variable in industrialized and less developed countries)

Környezeti tényezők: (teratogének): **5-10%**

Multifaktoriális: **20-30%**

Egyéb: UPD, imprinting defektusok

mitochondriális

} Nincs adat

Ismeretlen:

~ **40 – 50%** – a genomszintű assay – k bevezetésével párhuzamosan fokozatosan csökken


80% az idiopátiás mentális retardáció esetében


90% az autismus esetében (Devriendt et al., 2003; Flint and Knight, 2003)


Kromoszómarendellenesség: hagyományos cytogenetika 

De: Fibroblasztokból ritkán – mozaicizmus elsiklik


Szubmikroszkopikus kópiaszám változások: CGH  (Társadalombiztosítás által nem finanszírozott)

FISH, MLPA (limitált esetekre – gyakori mikrodélációk, tumorgenetika, izomdisztrófiák) 

Monogénes ártalmak: célzott molekuláris genetikai vizsgálatok 

Recesszív neurodegeneratív kórképek: SNP array-vel homozigóta szakaszok
identifikálása \Rightarrow kandidat gének kiszűrése \Rightarrow Sanger-szekvenálás \Rightarrow Diagnózis 

Anyagcsere: MS/MS 26 metabolitra – 


Ami ezen kívül esik, annak a diagnózisa rendkívül nehéz. 

Vizelet oligosaccharid assay-k, enzimaktivitás-mérés


(Holland modell: 59 kezelhető anyagcserebetegségre DNS alapú chip)


Környezeti tényezők: expozíció megszüntetése

Multifaktoriális: quo ad vitam általában nem súlyosak

Egyéb: UPD – kr. 7, 11, 15 

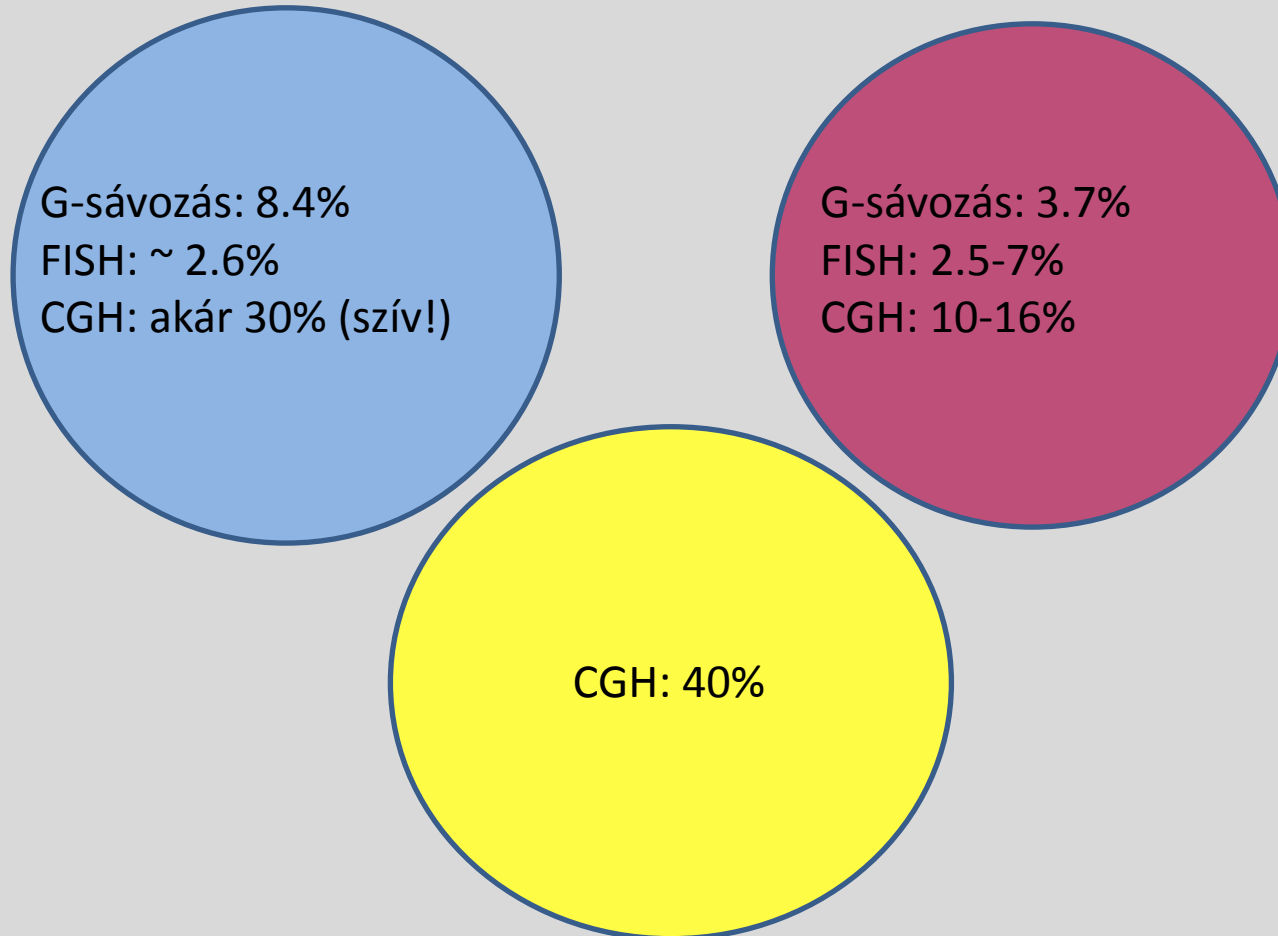
imprinting defektusok – metylációs mintázat (KCNQ10T, H19, stb..) 

mitochondriális mutációk vizsgálata 

Dysmorphia szindrómák: tapasztalat, fotódokumentált irodalmi adatokhoz való hozzáférés, nemzetközi konzultációk, dysmorphia meetingek 

Az egyes cytogenetikai módszerek diagnosztikus találati aránya

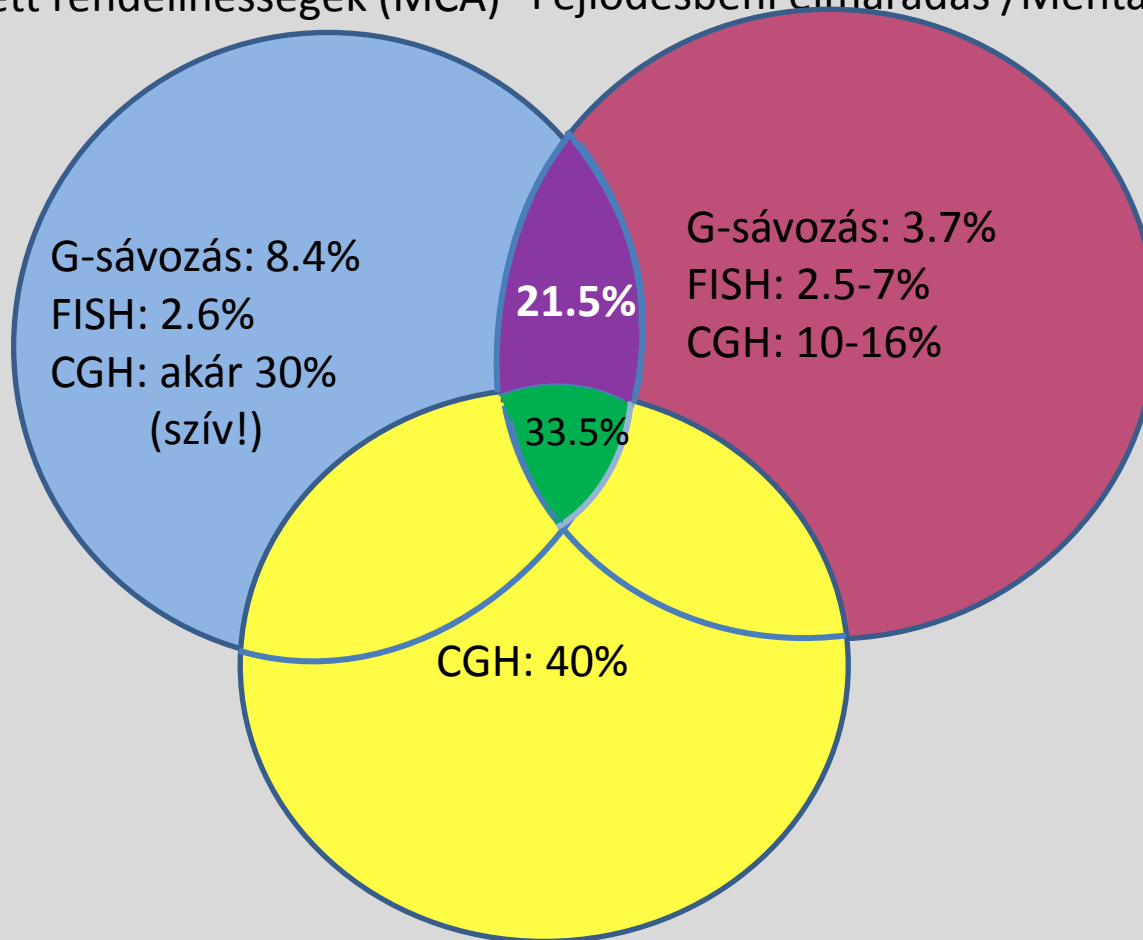
Major veleszületett rendellenességek (MCA) Fejlődésbeni elmaradás/Mentális retardáció (MR)



Látszólag kiegyensúlyozott, valójában fenotípusos eltérést mutató transzlokáció-hordozók

Az egyes cytogenetikai módszerek találati aránya

Major veleszületett rendellenességek (MCA) Fejlődésbeni elmaradás /Mentális retardáció (MR)



Látszólag kiegyensúlyozott, valójában fenotípusos eltérést mutató transzlokáció-hordozók

*„Although array CGH is currently being used as an adjunct test to standard karyotype analysis, it is likely to become **the genetic test of choice**, especially in cases of idiopathic MR/MCA.”*

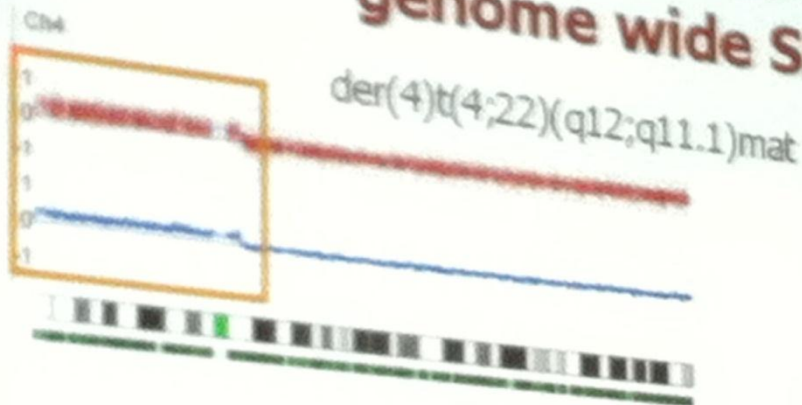
Edelmann et al., Ann N Y Acad Sci. 2009.

„Available evidence strongly supports the use of chromosome microarray in place of G-banded karyotyping as the first-tier cytogenetic diagnostic test for patients with DD/ID, ASD, or MCA. G-banded karyotype analysis should be reserved for patients with obvious chromosomal syndromes (e.g., Down syndrome), a family history of chromosomal rearrangement, or a history of multiple miscarriages.”

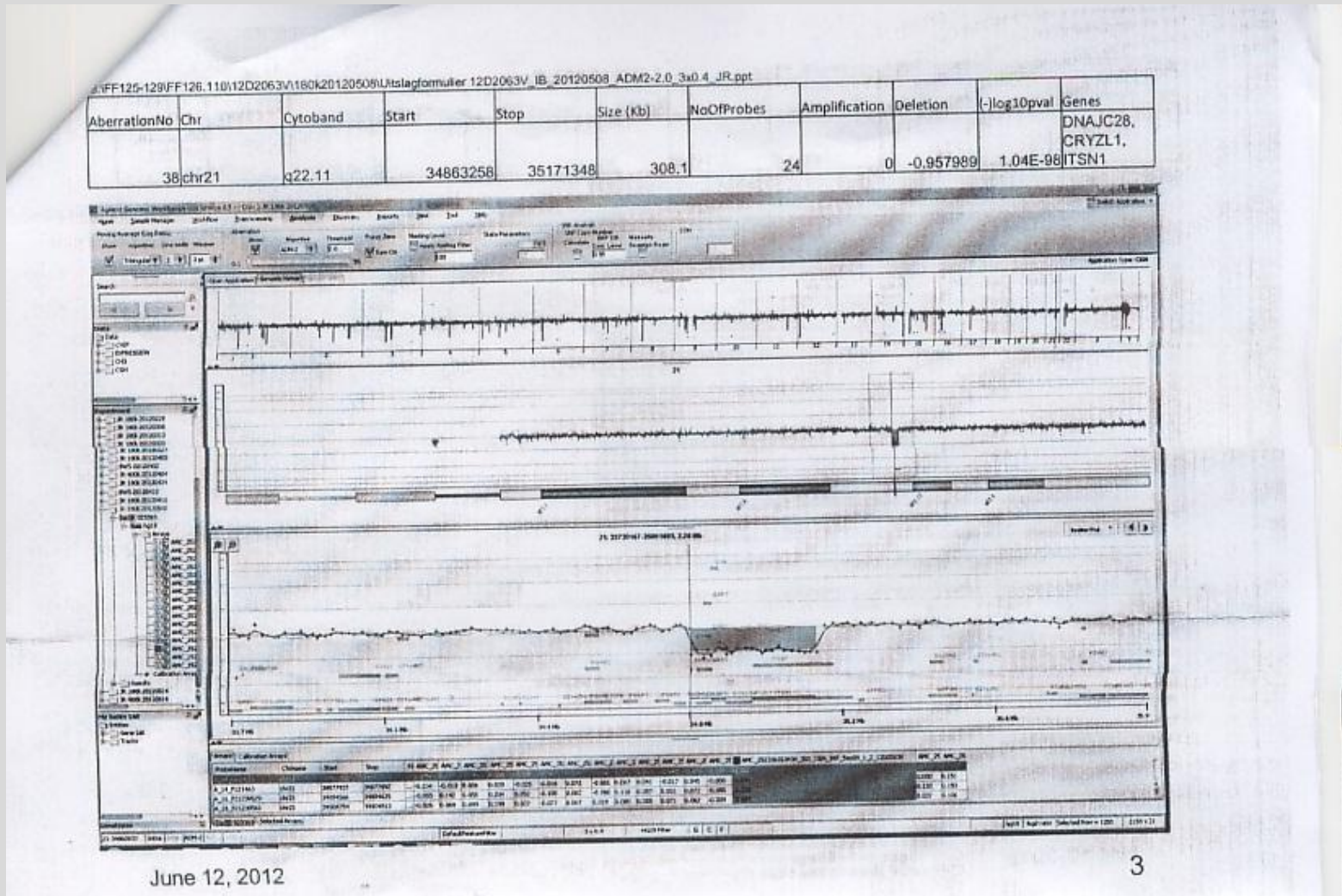
Miller et al, Consensus Statement: Chromosomal Microarray

Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

Routine cytogenetic analysis subsequent to genome wide SNP array analysis



CGH: 300 kb deléció a 21q22 régióban



Első beutalás genetikai tanácsadásra: 1 hetes korban

Diagnózis: 11 éves korban


A diagnosztikus késés >10 év volt!

Kromoszómarendellenesség: hagyományos cytogenetika 

De: Fibroblasztokból ritkán – mozaicizmus elsiklik


Szubmikroszkopikus kópiaszám változások: CGH  (OEP nem finanszírozza)


MLPA , FISH  (limitált esetekre)

Monogénes ártalmak: célzott molekuláris genetikai vizsgálatok 

Recesszív neurodegeneratív kórképek: SNP array-vel homozigóta szakaszok

identifikálása \Rightarrow kandidat gének kiszűrése \Rightarrow Sanger-szekvenálás \Rightarrow Diagnózis 

Anyagcsere: MS/MS 26 metabolitra – 


Ami ezen kívül esik, annak a diagnózisa rendkívül nehéz. 

Vizelet oligosaccharid assay-k, enzimaktivitás-mérés


(Holland modell: 59 kezelhető anyagcserebetegségre DNS alapú chip)


Környezeti tényezők: expozíció megszüntetése

Multifaktoriális: quo ad vitam általában nem súlyosak

Egyéb: UPD – kr. 7, 11, 15 

imprinting defektusok – metylációs mintázat (KCNQ10T, H19, stb..) 

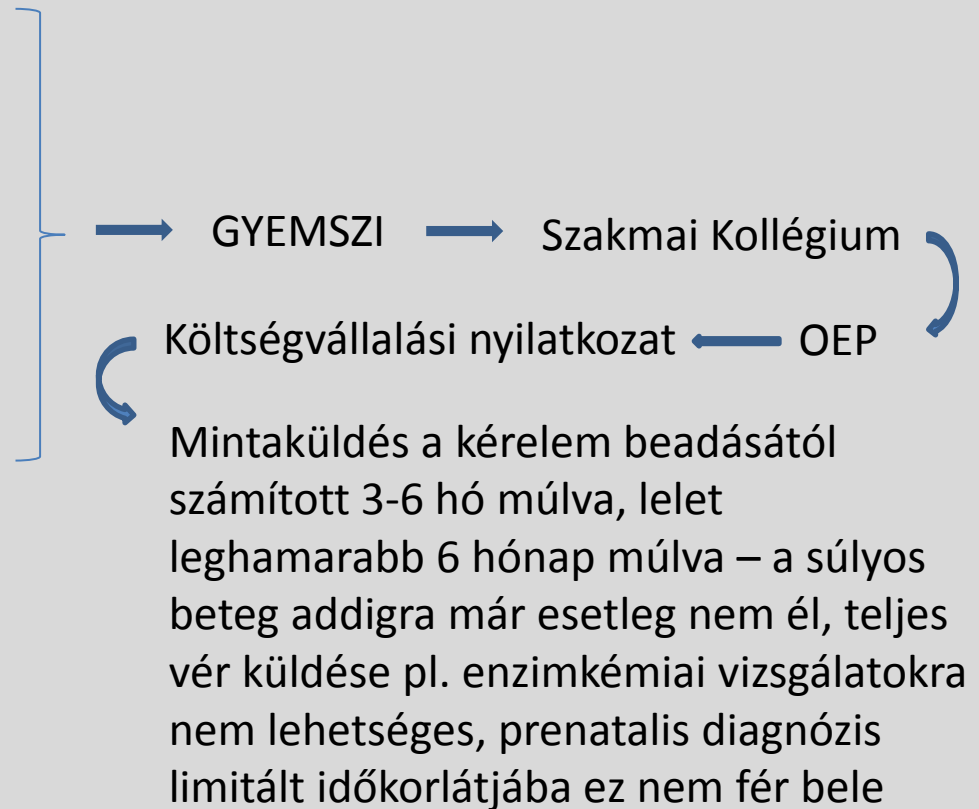
mitochondriális mutációk vizsgálata 

Dysmorphia szindrómák: tapasztalat, fotódokumentált irodalmi adatokhoz való hozzájárulás, nemzetközi konzultációk, dysmorphia meetingek 

De:

A feltételezett diagnózis bizonyítása, amennyiben nem hazai vizsgálatról van szó, rendkívül idő- és személyigényes feladat, igen nagy adminisztratív teher, többszöri elbírálások tárgya, „bejáratott kapcsolat”, tapasztalt szakember kérelme esetén is

Kórrajzkivonat
Orvosi kérelem
Szülői kérelem
Szülői kereseti igazolás
Külföldi labor fogadó nyilatkozata
Árajánlat
Diagnosztikus felvétést igazoló leletek



Javaslat: 1000 E alatti vizsgálat (Russel-Silver, Wiedemann-Beckwith, Noonan, lysosomalis tárolási betegségek enzimdiagnosztikája) ill. magas diagnosztikus találati arány esetén a kezelőorvos és az OEP közötti közvetlen ügyintézés lehetővé tétele

Amiben jók vagyunk:

- Szigorú rend szerinti terhesgondozás, terhességenként legalább 4-szeri UH vizsgálat, biokémiai tesztek
- Újszülöttkori anyagcserezűrés
- Kevés, de jól képzett genetikus és ritka betegség szakértő
- Orvosaink nem „desk-doctor”-ok, személyes kapcsolat a beteggel
- Magas intellektuális tőke
- A hazánkban működő laborvizsgálatok bárki számára hozzáférhetők (Kromoszóma vizsgálat, FISH, UPD, mitochondrialis mutációk vizsgálata, neuroimaging)

Amiben nagyon nagy az elmaradásunk:

Óriási humán erőbefektetést ítélünk kudarcra a nagyon limitált vizsgálati lehetőségekkel

Egy Magyarországgal kb. azonos területű és populációjú ország (Hollandia, Ausztria) laboratóriumi diagnosztikus profilja is többszöröse a miénknek

„Mondd meg, mire van szükséged, és én megmondom, hogyan lehetsz meg nélküle”

Fenotípus alapján történő diagnózis – már nem elfogadható. A mai, kicsit is iskolázott rétegnek nagy a felelősségtudata és nagyok az elvárásai is, és a szakmai hitelességnek alapfeltétele a diagnózis alátámasztása molekuláris genetikával vagy molekuláris cytogenetikával, még ha az adott vizsgálat országon belül nem is áll rendelkezésre, és még ha domináns kórképről ill. feltételezhetően új mutációról van is szó.

„Szívesség” alapú vizsgálatok – nem elvárható más országtól, ha nem tudunk más vizsgálatot adni cserébe

A **szindromatológus „háttérmunkája”** mintha nem is létezne. BNO kódok, beavatkozás kódok nem léteznek, nem számolható el a rengeteg kereső-, levelező- és adminisztratív munka.

Mintaküldések **postaköltsége** – gyorsposták. Nincs fedezet, főleg, ha szárazjeges.

A „hátha”, „hátha” hazai vizsgálatok summázott költsége (kromoszóma, subtelomericus FISH, ismételt MRI-k, invazív beavatkozások (biopsziák pl.) magasabb, mint egy genom szintű microarray ára.

Egy példa:

Ismeretlen eredetű pszichomotoros fejlődésbeni elmaradás, enyhe morfológiai eltérések, izomhypotonia, fiú nem, autisztikus viselkedés

Kromoszóma vizsgálat: 7444 pont = 10 868 Ft CGH/SNP

Subtelomericus FISH (15 mix = 15x22000 pont = 481 000 Ft

Izombiopszia: 66000 pont = 96360 Ft

Mitochondriális mutációk: átlag : ~105.000 pont = 153 000 Ft

Koponya MR: natív 10884 pont, ka. 31462, spektoszkópia: 14320 (64240 Ft)

Ultimum refugiumként FMR-1: (csak a szűrő PCR 7200 pont): 10 512 Ft

815 980 Ft

140 000 Ft

És még mindig nincs diagnózis.

Jóval magasabb diagnosztikus hatékonyság.
Ha negatív is, CGH nélkül lezárni bármilyen esetet a nemzetközi standardek szerint szakmailag már nem elfogadható.

Hogyan lehetne változtatni?

- **TVK** bővítése, átstrukturálása
- **Idő- és munkaigényes tevékenységek finanszírozása** (Adott vizsgálatot végző külföldi laborok feltérképezése, árajánlatkérés, mintafogadás megszervezése, mintaküldés lebonyolítása, postaköltség, betegdokumentáció elkészítése)
- **CGH** bevonása a rutindiagnosztikába, annak megfelelő finanszírozása
- **X-hez kötött mentális retardációk** legalább legfontosabb 10 génjének vizsgálata
- Már „bejártott” **nemzetközi kapcsolatok, útvonalak** befogadása a finanszírozásba, ezekben az esetekben az egyedi méltányosságból történő körülményes és hosszadalmas ügyintézés megszüntetése, országos szintű hozzáférésének biztosítása
- **Centralizáció**hoz történő alkalmazkodás
- Bizonyos „**gyakoribb ritka betegségek**” (pl. Noonan, Sotos, Treacher-Collins) hazai molekuláris vizsgálatának beállítása és finanszírozása
- **Anyagcserevizsgálatok** bővítése
- A jelenleg a kutatólaborokban elhelyezett, de kihasználtságuk tekintetében messze a potenciált alulmúló műszerek bevonása a diagnosztikus munkába, a működtetésükhöz szükséges reagensek és operátorok állami finanszírozása
- **Pályázatok** – vannak, de a többségük kizárólag kutatási célú

„A családok azért fordulnak genetikai tanácsadásért, mert választ akarnak, információt, megérteni, ami velük történt. Ha nem akarnák hallani a teljes valóságot, nem bajlódnának genetikai tanácsadással. Őszinte orvosi értékelést akarnak arról, hogy mit lehet és mit nem lehet tudni az adott beteg állapotáról, hallani akarják a jót és a rosszat, hozzáférni azon ismeretekhez, amelyek hozzásegíthetik őket a tudatos családtervezéshez, a genetikai betegség ismétlődésének elkerüléséhez.”

Bloch et al, 1979.