

HEMOFÍLIA FÜZETEK



MAGYAR
HEMOFÍLIA
EGYESÜLET

www.mhe.hu

2018. MÁRCIUS



Családtervezés
és hemofília

Tartalomjegyzék

BEVEZETŐ.....	3
MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA A ÉS B TÍPUSÚ ÖRÖKLŐDŐ VÉRZÉKENYSÉG ESETÉN.....	5
PREIMPLANTÁCIÓS GENETIKAI DIAGNOSZTIKA A- ÉS B TÍPUSÚ HEMOFÍLIÁBAN.....	12
MARCI MESE.....	32
HEMOFÍLIÁS GYERMEK A CSALÁDBAN	35

Impresszum

Magyar Hemofília Egyesület: Alapítva 1990-ben, közhasznú jogállású 1998-tól. A Hemofília Világszövetség (WFH) és az Európai Hemofília Konzorcium (EHC) magyarországi tagszervezete és hivatalos képviselője, az EURORDIS és a RIROSZ tagja.

Az Egyesület elnöksége: Keszthelyi Zoltán elnök ■ Csaba Attila elnökhelyettes ■ Gömbös Erzsébet vezetőségi tag ■ Hadházy Tímea vezetőségi tag ■ Nagy Péter vezetőségi tag

A Hemofília magazin szerkesztősége: Virágh Via főszerkesztő

A kiadványban szereplő fényképeket és ábrákat a szerzők bocsátották rendelkezésünkre.

Az Egyesület és a szerkesztőség címe: 1088 Budapest, Rákóczi út 29., II/7. ■ Telefon: +36 30 570 4804
Honlap: www.mhe.hu, E-mail: mhe@mhe.hu

Adószám: 19654171-1-42 ■ Bankszámlaszám: OTP 11707024-20272630-00000000

Az újságot terjeszti és a felelős kiadó: Magyar Hemofília Egyesület, Keszthelyi Zoltán elnök

Bevezető

Kiadványaink legfőbb célja, hogy a hemofília betegséggel közvetlenül vagy közvetetten érintettek, valamint családtagjaik első kézből jussanak hozzá minden olyan információhoz, amely alapvető fontosságú lehet bizonyos élethelyzetekben: ilyen a gyermekvállalás, családtervezés. Az Egyesület fennállása során folyamatosan épít, és tart fenn kapcsolatokat a különböző egészségügyi szakintézményekkel, így a hemofília kezelőközpontokkal, az Országos Vérellátó Szolgálat, az Istenhegyi Géndiagnosztikai, Nőgyógyászati és Családtervezési Centrummal, melyeknek munkatársai segítségével jöhetett létre ez a tájékoztató füzet, a legújabb kötete az Egyesület ismeretterjesztő sorozatának.

Bár a vérzékenység, mint örökletes betegség, hosszú évszázadok óta ismert, az öröklődés folyamatát korábban mégsem lehetett befolyásolni.

Ma már azonban több út is kínálkozik a döntés előtt álló családoknak:

- Elfogadják a betegség lehetőségét születendő gyermeküknél. Egy hemofiliás gyerekek nevelésének sajátosságaival foglalkozik dr. Kardos Mária, a mohácsi kórház osztályvezető főorvosának cikke, a hemofília gondozó szakorvos szemszögéből.
- Élnek azzal a lehetőséggel, hogy a normál módon létrejött terhesség után, hemofiliás magzat esetében megszakítatják a terhességet. A magzatról néhány hónapos korban – hasfalon keresztüli méhlepény-mintavétel alapján – megállapítható, hogy fiú-e, és szerencsés körülmények esetén kisebb-nagyobb valószínűséggel az is, hogy hemofiliás-e. A megszületendő lány magzatok hemofília hordozósága nem zárható ki ezzel a módszerrel. Mind a vizsgálatot, mind a terhesség megszakítást a társadalombiztosítás támogatja.
- Tervezett lombikbébi programban vesznek részt, melynek lehetőségeit és részletes folyamatát Varga Tünde, az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrumának és Bors András, az Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumának szempontjából írja le. Keszthelyi Bori cikke egy érintett anyuka gyakorlati tapasztalatait foglalja össze. Társadalombiztosítás által csak részben támogatott eljárás.

A világ, de Európa országaiban is, a magzatok genetikai vizsgálatát eltérő módon kezelik, bizonyos országokban jogi akadályok, más országokban az egészségügyi ellátás hiányosságai miatt nincs lehetőség a születés előtti vizsgálatokra. Magyarországon

néhány éve már a jogi szabályozás és az egészségügyi intézmények felkészültsége is lehetővé teszi, hogy – amennyiben a szülők úgy döntenek – hemofília hordozó nőknek se kelljen hemofíliás gyermeket szülniük. A lombikbébi program teszi lehetővé, hogy az úgynevezett előembriók (megtermékenyített és osztódásnak indult petesejt 14 napos korig) vizsgálhatóak legyenek már néhány napos korukban. Első lépésben a leendő anyától és apától levett ivarsejteket mesterséges körülmények között megtermékezik. Azután az előembriókat néhány napos korukban megvizsgálják, hogy hemofíliás betegek, vagy hordozók-e. Végül csak a hemofíliával nem érintett előembriókból ültetnek vissza egyet vagy többet, hogy azután egy normál terhesség után megszülethessen a hemofília mentes kisbaba. Az előembriók vizsgálata két – bonyolultságában, időtartamában és árában – különböző diagnosztikai eljárással történhet:

- Nemi szelekció. Ebben az esetben csak az előembrió nemét vizsgálják meg és csak lány előembriókat ültetnek vissza, függetlenül attól, hogy hemofília hordozó-e.
- Hibás gén kimutatása. Ebben az esetben minden előembrióról megállapítják, hogy tartalmazza-e a hibás – hemofíliáért felelős – gént, tehát kiderül az is, hogy egy lány előembrió hemofília hordozó-e, és csak a hemofília mentes előembriókat ültetik vissza. Ez a vizsgálat jelentősen bonyolultabb és drágább, több hónapos előkészítést igényel, hogy az előembrióból kivett egyetlen sejtből eldönthető legyen a beteg gén jelenléte.

A lehetséges eljárások fenti rövid összefoglalója mutatja, hogy a gyermeket tervező párok komoly nehézségeket és terheket vállalnak az egészséges utódok érdekében. Akik a lombikbébi programot választják, nyilván a családi előtörténetük miatt vállalják a sokszor kemény küzdelmet, hogy gyermeküknek már ne kelljen ezzel a betegséggel megbirkóznia.

A gyermekvállalás egészséges emberek számára is nehéz és nagy felelősséggel járó döntés. Amennyiben a családban már felbukkant a hemofília, ez a döntés még nehezebbé válik, hiszen – szerencsére – ma már több út is kínálkozik a leendő szülők számára. A döntés meghozatalához segítséget tudnak nyújtani külső támogatók, de a végső döntés joga és felelőssége minden esetben a gyermeket vállaló családnak.

A maga eszközeivel egyesületünk is támogatni szeretné a gyermeket tervező családokat, ezért 2017-ben programot indítottunk, amelynek keretében anyagi segítséget is tudunk nyújtani a rászoruló családoknak. Támogatásunk másik megjelenési formája ez a kiadvány, amelyet jó szívvel ajánlunk.



dr. Bors András

biológus

2000-ben szereztem biológusi diplomát, majd 2008-ban PhD fokozatot az ELTE-n. A laboratóriumban, ahol 17 éve dolgozom, 1995 óta foglalkozunk hemofilias családok molekuláris genetikai vizsgálataival. Kezdetben az Országos Hematológia és Immunológiai Intézetben, majd intézet átalakítások következtében az OGYK-ban, illetve az OVSz-ben, 2018 óta pedig a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézetben.

Személy szerint azt szeretném, hogy a betegek kezelése és tájékoztatása minél hamarabb olyan szintet érjen el, hogy egyértelművé váljon: a hemofiliasok is teljes életet élhetnek, ne legyen szükség a prenatális vizsgálatok elvégzésére, hanem minden családban bátran vállalható legyen minden kisfiú megszületése.

dr. Bors András, dr. Andrikovics Hajnalka

Országos Vérellátó Szolgálat, Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium

Molekuláris diagnosztika A és B típusú öröklődő vérzékenység esetén

ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉGEK

Az emberi élet során sokféle betegség kialakulhat. Ezek lehetnek súlyosak, vagy csak kellemetlenek, tarthatnak egy-két napig, vagy akár élethosszig, lehetnek fertőzőek, vagy „személyre szabottak”. A betegségek között előfordulnak olyanok, amelyek örökletesek, vagyis az illetőnek – a betegség típusa és a genetika öröklődési szabályai szerint – valamelyik leszármazottja ugyanolyan betegségben fog szenvedni, mint ő maga. Ezek a betegségek jelenleg jó esetben csak kezelhetők, de nem gyógyíthatók. Az ilyen

típusú betegségek hátterében az örökítő anyag (deoxiribonukleinsav – DNS) hibája áll. Ez a molekula minden sejtünkben megtalálható, a szervezetet felépítő fehérjék elkészítéséhez szolgáltatja az információt a sejtek számára. Az egy fehérje felépítésre vonatkozó információt génnek nevezzük. Minden sejtben minden fehérjére vonatkozó információ megvan, még akkor is, ha a sejt akár egész életében soha nem készíti azt el. Ha a gén hibás, a felhasználásával elkészített összes fehérje is hibás lesz, ezen alapul az adott betegség (szakszóval a megjelenő fenotípus).

A DNS a sejt életének bizonyos szakaszaiban összecsomagolva, jól látható kromoszómák formájában van jelen. A testünket felépítő sejtekben minden kromoszómából két példány található, méretük és alakjuk alapján huszonhárom párt lehet elkülöníteni. Kivételt az ivarsejtek, és az úgynevezett ivari kromoszómák jelentenek. Ugyanis míg a nőknél a 23. pár kromoszóma ténylegesen két hasonló, úgynevezett X-kromoszóma, addig a férfiak esetében egy X, és egy attól lényegesen különböző Y kromoszóma található minden sejtben.

Az ivarsejtekben pedig minden kromoszómapárból csak egy található meg, értelemszerűen a férfiak hímivarsejtjeiben a 23. párból vagy egy X, vagy egy Y. Ha az ivarsejtekben, a DNS-ben valamilyen hiba (mutáció) van jelen, akkor ez a mutáció a megszülető gyermek minden testi sejtjében, és ivarsejtjeinek felében is megtalálható lesz, és kialakul(hat) az élete során a mutációnak megfelelő betegség. Fontos megemlíteni, hogy egy beteg ivarsejtjeit nem lehet egyesével megvizsgálni, hogy hibás, vagy jó kromoszómát tartalmaznak-e. Viszont azt, hogy egy betegnél milyen hiba okozta a betegséget, elvileg bármely testi sejtnek vizsgálatával meg lehet állapítani. Legegyszerűbb módszer a vérben keringő fehérvérsejtek DNS-ének vizsgálata.

MIÉRT FONTOS A GENETIKAI VIZSGÁLAT?

A genetikai vizsgálat egyértelművé teheti a kezelőorvos számára, hogy a beteg pontosan milyen betegségben szenved, illetve hogy esetében milyen kockázati tényezőkkel kell számolni. Ha a vizsgálat még a tünetek megjelenése előtt megtörténik, egyes betegségeknél megelőző kezeléssel elkerülhető a betegség kialakulása. Segítségével azonosíthatók a tünetmentes, de a mutációt hordozó, és azt tovább örökítő családtagok. Sok esetben egy gyermekről már a megszületése előtt kideríthető, hogy beteg lesz-e, (prenatális diagnosztika) illetve egyes betegségek esetén a mesterséges megtermékenyítés folyamatának egy speciális időszakában az embriót a beültetés előtt is meg lehet vizsgálni (preimplantációs diagnosztika). E füzet témája a hemofília A és hemofília B betegségek esetében elérhető molekuláris genetikai diagnosztika.

HEMOFÍLIA:

Ha a véralvadás a normálisnál hosszabb időt vesz igénybe, vérzékenységről beszélünk. A vérzékenység hátterében a véralvadás fehérjéi (véralvadási faktorok), a vérlemezkék, és az érfal szerzett, illetve örökletes betegségei egyaránt állhatnak. A VIII. véralvadási faktor hiányos működése miatt alakul ki a hemofília A,

a IX. véralvadási faktor hiányos működése következtében pedig a hemofília B betegség. A hiányos termelődést az adott fehérje felépítését meghatározó gén (hemofília A esetén a VIII. alvadási faktorért felelős F8 gén, hemofília B esetén a IX. alvadási faktorért felelős F9 gén) mutációi okozzák. Mindkét gén az X kromoszómán található. Magyarországon több mint 2700 vérzékeny beteg él, ebből kb. 800 HA, kb. 200 HB, kb. 1300 von Willebrand betegségben, további kb. 400 ember egyéb vérzési rendellenességben szenved. Ebben a tájékoztatóban az öröklődő vérzékenységek közül az A és B típusú hemofiliáról lesz szó részletesen.

ÖRÖKLŐDÉS – HORDOZÓ VIZSGÁLATOK

Már az ókorban is felismerték, hogy a hemofília nemhez kötött recesszív öröklődésmenetű betegség, így néhány ritka kivételtől eltekintve férfiaknál alakul ki, nők nem betegek, csak hordozzák, és örökítik a betegséget. (Ahhoz, hogy nőknél is kialakulhasson, az szükséges, hogy egy beteg apa és egy hordozó anya házasságából szülessen az utód, aki az anyától a hibás X kromoszómát örökli.) Az X-hez kötött öröklődésmenetből adódóan egy beteg apának valamennyi fia egészséges, viszont valamennyi lánya hordozó (carrier, más néven konduktor) lesz. Egészen biztosan hordozónak (obligát hordozó) tekinthető egy hemofiliás

férfi lánya, az az anya, akinek legalább két beteg fia van (akik nem egyetértő ikrek) vagy akinek egy beteg fia és egy olyan lánya van, aki hemofiliában szenvedő fiút szült, illetve az az anya, akinek egy hemofiliás fia van, de családjában anyai oldalon még másvalaki is hemofiliás. A hordozók lányai az esetek felében szintén hordozók, míg fiai az esetek felében betegek lesznek. Lehetséges (potenciális) hordozónak tekintjük azokat a nőket, akiknek az anyja hordozó, de ők maguk nem obligát hordozók, illetve azokat, akiknek csak egy hemofiliás fia van, és a családban még nem fordult elő a betegség. Ez utóbbi esetben is az anya kb. 70-80%-os valószínűséggel hordozó.

A hordozók az esetek túlnyomó többségében tünetmentesek, faktorszintjük átlagosan a normál faktor aktivitás 50%-a (a normál érték 70 és 150% között van), azonban nagy az átfedés az obligát hordozók, és az egészséges nők faktoraktivitása között. A potenciális hordozók vizsgálatakor talált alacsony faktoraktivitás (<50%) a hordozói állapotot valószínűsíti, a normál 70-150%-os aktivitás viszont nem zárja ki a hordozó státuszt. A faktorszint normál esetben is változik (pl. az életkorral növekszik) és szintjét bizonyos gyógyszerek (pl. ösztrogéntartalmú fogamzásgátló tabletták), illetve a terhesség jelentősen befolyásolják. Az obligát hordozók esetében nem szükséges genetikai vizsgálat annak bizonyí-

tására, hogy örökíthetik a betegséget. Azonban potenciális hordozói státusz esetén a hordozói állapot kimutatására a faktor aktivitás meghatározása gyakran nem megbízható, így hemofília A-ban és B-ben a genetikai diagnosztika célja legtöbbször a hordozók azonosítása (carrier-diagnosztika).

HEMOFÍLIÁS BETEG GENETIKAI VIZSGÁLATA

Azt, hogy valaki hemofíliás-e, a vér alvadási paramétereinek vizsgálatával egyértelműen meg lehet állapítani, tehát ehhez nem szükséges genetikai vizsgálat. A maradék faktoraktivitás alapján a hemofíliáknak súlyossági fokuk szerint három csoportja ismert: súlyos (faktoraktivitás: <1%); közepsúlyos (1-5%) és enyhe (5-30%). A tünetek kialakulását rendszeres faktorpótlással meg lehet előzni. A kóroki mutáció ismerete alapvetően nem befolyásolja a beteg kezelését, a csecsemőkori, első kezelésektől eltekintve. Legtöbbször az esetleges potenciálisan hordozó családtagok genetikai vizsgálatához szükséges a családból egy hemofíliás beteg vizsgálata.

MUTÁCIÓ TÍPUSOK, ALKALMAZOTT MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZEREK

Egy betegség molekuláris genetikai vizsgálatánál alapvető feladat a kóroki mutáció azonosítása (*direkt mutáció kimutatás*).

Egy különleges – a súlyos hemofília A esetek felében előforduló – mutáció a VIII-as véralvadási faktor génjét érintő úgynevezett 22. intron inverzió. Ennél a mutációnál az érintett gén egy darabja a 22. intronnál kitörik, és fordított irányban épül vissza.

A VIII-as véralvadási faktor gén 22. intron inverziója sok esetben egy egészséges férfi hímivarsejtjeinek érése során alakul ki véletlenszerűen, aminek következtében hordozó lánya születhet az illetőnek, a vérzékenység pedig majd csak az ezt követő generációban, az illető férfi unokájánál jelenik meg. Ez a mechanizmus magyarázhatja a családban újonnan megjelenő, ún. *de novo* hemofília A esetek jelentős részét. A súlyos hemofília A-s betegek kis részénél hasonló módon 1. intron inverzió alakul ki. Azokban a súlyos hemofília A-s esetekben, ahol nem géninverzió áll a betegség hátterében, valamint az összes közepsúlyos és enyhe hemofília A, és minden hemofília B esetben nagyon sok különböző mutáció okozhatja a betegséget. Ahhoz, hogy a családra jellemző mutációt megtaláljuk, az egész gént végig kell vizsgálni, mintha egy hosszú könyvet kellene elolvasni. Ez hemofília B esetén könnyen kivitelezhető, hemofília A esetén azonban – mivel a VIII-as véralvadási faktor génje nagyon hosszú – jelentős munka- és időbefektetéssel jár.

Ilyen esetekben lehetőség van azonban indirekt módon arra, hogy egy családon belül megkülönböztessük a beteg gént hordozó kromoszómát, és nyomon követhessük öröklődésmenetét, anélkül, hogy a családra jellemző mutációt pontosan azonosítanánk.

Az indirekt módszerek családvizsgálaton alapulnak. Az esetek többségében szükség van a családból legalább egy beteg, és az összes olyan családtag vizsgálatára, akitől a kérdéses személy örökölhette az X kromoszómáját. Korrekt diagnózis indirekt módszerekkel csak pontos családfa esetén adható, ami aláhúzza a genetikai tanácsadás fontosságát, beleértve az apaság kérdését is. Távoli oldalági rokonok vizsgálatakor szükség lehet az anyai nagyszülők, illetve dédszülők vizsgálatára is.

Direkt mutáció azonosításkor nincs szükség a teljes család vizsgálatára, elegendő a mutáció azonosítása a betegnél vagy egy obligát hordozónál, hiszen ugyanaz a mutáció okozza a betegséget egy családon belül. Távoli, oldalági rokonok is biztonsággal vizsgálhatók. A kérdéses személyeket akkor is vizsgálhatjuk, ha a családban az érintett (beteg) személytől valamilyen okból nem áll rendelkezésre minta. Különösen nagy jelentőségű továbbá sporadikus családokban, vagyis ahol a családban csak egy hemofiliás beteg ismert. Ezekben az esetekben ugyan-

is csak 70–80% a valószínűsége annak, hogy a beteg édesanyja hordozó (az esetek 20–30%-ában a mutáció újonnan, *de novo* keletkezett), ezért az indirekt módszerek sem adhatnak 95–99%-os valószínűségi eredményt. Ezen kívül fontos azokban a családokban, ahol az indirekt módszer szempontjából fontos családtag nem elérhető, és a módszer ezért nem alkalmazható.

A direkt mutáció elemzéssel az inverzió kimutatástól eltekintve csak akkor nyújtható prenatális diagnosztika, ha a hordozó nő családjában még a terhessége előtt megtörtént a mutáció azonosítása. Az inverziók szempontjából negatív családokban a mutáció azonosítása időigényes folyamat, ezért ha nagyon sürgősen van szükség carrier-, vagy prenatális diagnosztikára, és a családban még nem történt direkt mutáció azonosítás, a gyorsan kivitelezhető indirekt módszerek alkalmazhatóak.

VIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEK

1. Mit kell tennie, ha a családjában van hemofiliás beteg, és Ön attól fél, hogy esetleg Önnek is beteg gyermeke születik?

Először meg kell bizonyosodni arról, hogy Ön hordozónak számít-e. Ha Önre illik a korábban az obligát hordozóra felsorolt lehetőségek egyike, akkor bizto-

san hordozó, és a genetikai vizsgálatra csak akkor van szükség, ha Ön a születendő gyermekénél magzati korban tudni akarja, hogy hemofíliás lesz-e. Ha Önre a potenciális hordozókra vonatkozó felsorolásból illik az egyik lehetőség, akkor a genetikai vizsgálattal először arra adunk választ, hogy hordozza-e egyáltalán a betegségért felelős kromoszómát? Ha igen, akkor Ön bizonyítottan hemofília hordozó, hasonlóan az obligát hordozókhoz. Ha nem hordozza a betegségért felelős kromoszómát, akkor az Ön esetében hemofília irányú prenatális vizsgálatra nincs szükség.

2. Mit kell tennie, ha a családban még nem fordult elő ez a betegség, és Ön attól fél, hogy esetleg beteg gyermeke születik?

Genetikai vizsgálatnál erre a kérdésre nem tudjuk egyértelműen azt mondani, hogy Ön egészen biztosan nem hordozó. Azonban annak a valószínűsége, hogy Önnek ilyen helyzetben hemofíliás fia születik, hemofília A esetén 0,02%, hemofília B esetén 0,003%.

3. Mit kell tennie, ha beteg gyermeke született, és a családjában eddig nem fordult elő ez a betegség?

Ezt az esetet sporadikus megjelenésnek nevezzük. Ilyen esetben Ön potenciális hordozónak számít, az irodalmi adatok szerint 70-80% annak az esélye, hogy

ténylegesen hordozó, míg az esetek 20-30%-ában a mutáció újonnan, *de novo* keletkezett az anyai ivarsejt képződés során. Genetikai vizsgálat szükséges annak kiderítésére, hogy következő gyermekénél fennáll-e a betegség kialakulásának lehetősége. Indirekt módszerek használatával ezekben a sporadikus családokban a kizáró diagnózis 95-99%-os biztonsággal, a megerősítő diagnózis csak 70-80%-os biztonsággal állítható fel. Direkt mutáció azonosítással a sporadikus betegek családjában is 100%-os biztonsággal nyújtható prenatális diagnosztika. Sporadikus családokban különösen fontos, hogy még a következő gyermekvállalás előtt kivizsgálásra kerüljön direkt mutáció kimutatással a génhiba. Prenatális vizsgálat igénye esetén keresse fel a hemofília gondozót a következő gyerekvállalás előtt lehetőleg legalább 6-12 hónappal, hogy a direkt mutációvizsgálatra elegendő idő álljon a genetikai laboratórium rendelkezésére.

A GENETIKAI VIZSGÁLAT FOLYAMATA

Bármilyen esetben merül is fel a genetikai vizsgálat szükségessége, első lépésben egy genetikai tanácsadót kell felkeresnie. Az adott szakember fogja eldönteni, hogy milyen vizsgálatok, illetve milyen további családtagok vizsgálata szükséges. Sok esetben a genetikai tanácsadást a beteg családtag kezelőorvosa végzi.

Ha korábban még nem vizsgálták vér-alvadási probléma miatt, akkor először várhatóan a vérenek az alvadási paramétereit fogják megvizsgálni, és ez után kerül sor a genetikai irányú mintavételre, ami egy egyszerű vérvételt jelent. Ezt a mintát az esetleges további családtagok mintájával együtt a kezelőorvos eljuttatja a genetikai laboratóriumba, ahol megtörténik a genetikai vizsgálat. Magyarországon jelenleg az Országos Vérellátó Szolgálat Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában folynak hemofília A és B genetikai vizsgálatok. A laboratórium 1995. óta foglalkozik a hemofília genetikai vizsgálatával. Először mindig a hemofiliás beteg genetikai vizsgálata történik meg. A vizsgálat eredményről a kezelőorvos írásos leletet kap. Bármilyen súlyossági fokú hemofília B, és súlyos hemofília A esetén, valamint a sporadikus hemophilia A családokban és a beteg családtag elérhetetlensége esetén a kóroki mutáció azonosítására törekszünk direkt mutáció azonosítással, míg közép súlyos és az enyhe hemofília A családokban alapvetően indirekt módszereket alkalmazunk. Indirekt módszerek alkalmazásakor előfordulhat, hogy további családtagok vizsgálata is szük-

séges az Önre vonatkozó egyértelmű eredményhez. A vizsgálatokat a társadalombiztosítás finanszírozza, Önnek nem kell érték fizetnie. A vizsgálatok többsége nem sürgős, mivel a genetikai vizsgálat eredménye nem befolyásolja a hemofiliás beteg vagy a tünetmentes hordozó kezelését. Ezekben az esetekben a laboratórium a beérkező mintákat csoportosan dolgozza fel, és több hónap is eltelhet a mintavétel és a genetikai eredmény megszületése között. Ideális esetben a potenciális vagy az obligát hordozók korán, még terhesség előtt felkeresik a genetikai tanácsadást, és a genetikai laboratórium kimutatja a beteg családtagban a betegségért felelős mutációt, vagy azonosítja a prenatális diagnosztikában vizsgálható, betegségért felelős kromoszómát. Potenciális hordozóknál a vizsgálatok akár ki is zárhatják a hordozói státuszt, így elkerülhető az invazív prenatális vizsgálat. Az azonosított hordozóknál prenatális diagnózis igénye esetén chorion boholy mintavétellel akár a terhesség 8-12. hetes időszakában megtörténhet a magzati sex-kromoszóma meghatározás, és fiú magzat esetén a genetikai vizsgálat is egy-két héten belül elvégezhető.



Varga Tünde

molekuláris biológus

2004-ben végeztem a Pécsi Tudományegyetemen. 2009 óta dolgozom az Istenhegyi Géndiagnosztikai és Családtervezési Központban, ahol első-sorban a monogénis betegséggel küzdő családoknak segíték családtervezés tekintetében. Hordozósági vizsgálatokkal, prenatális (magzati) és preimplantációs (embrionális) vizsgálatokkal foglalkozom.

Szívügyem a monogénis betegségek preimplantációs genetikai diagnosztikája (PGD), ami munkám gyümölcseként került bevezetésre intézetünkben.

A mai napig szívemen viselem minden hozzánk forduló család sorsát, és velük együtt örülök a közösen elért sikernek, amikor sokszor nagyon nehéz előzmények után végre megszületik a várva-várt egészséges baba.

Varga Tünde, Kékesi Anna
Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum

Preimplantációs Genetikai Diagnosztika A- és B típusú hemofíliában

MI A PGD?

A PGD egy mozaikszó, a Preimplantációs (azaz beültetés előtti) Genetikai Diagnosztika rövidítése.

PGD olyan pároknál kerülhet alkalmazásra, akiknek a családjában egy ismert, az életminőséget jelentősen csökkentő genetikai rendellenesség öröklődik, és magas a kockázatuk arra, hogy születendő gyermekük is érintett lesz a betegségben.

A preimplantációs genetikai diagnosztika a prenatális (születés előtti) vizsgálatok legkorábban elvégezhető formája. Ilyenkor a hagyományos prenatális vizsgálatokkal szemben (chorion-boholy/magzatvíz mintavétel) nem a terhesség alatt, hanem a terhesség létrejötte előtt történik meg a genetikai vizsgálat.

PGD vizsgálatoknál mesterséges megtermékenyítést követően, még beültetés előtt álló preembriókat vizsgálunk azzal a céllal, hogy az adott családban öröklődő genetikai eltérést még a ter-

hesség létrejötte előtt azonosítsuk. A PGD vizsgálattal meghatározható, hogy mely embriók örökölték a betegséget, és melyek nem. Ezzel az eljárással lehetőség nyílik arra, hogy csak olyan embriók kerüljenek beültetésre, amelyek nem érintettek az adott betegségben.

A PGD olyan pároknak is lehetőséget nyújt a gyermekvállalásra, akik számára a hagyományos prenatális vizsgálatot követő esetleges terhességmegszakítás nem elfogadható alternatíva.

MILYEN ESETEKBEN VÉGEZHETŐ PGD VIZSGÁLAT EGY HEMOFÍLIÁVAL ÉRINTETT CSALÁDBAN?

PGD vizsgálat kizárólag olyan esetekben végezhető, ha a születendő gyermeknél magas egy adott betegség tényleges kialakulásának kockázata.

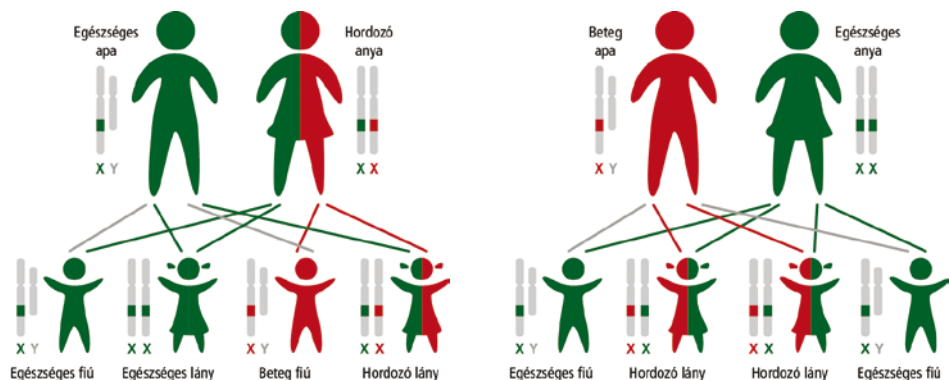
Hemofília-A és -B esetében a fenti kritérium miatt PGD vizsgálat csak abban az esetben indokolt, ha az anya hordozója a betegségnek. Amennyiben a pár férfi tagja érintett, PGD vizsgálat nem végezhető, mert ilyenkor a gyermekeknél nem kell a betegség kialakulására számítani, hiszen az apa minden lánya tünetmentes hordozó lesz, míg a fiai egészségesek.

Az okok megértéséhez tisztában kell lennünk az öröklődés főbb törvényszer-

rűségeivel. A hemofília-A és -B betegségek X kromoszómához kötött recesszív módon öröklődnek, az alábbi főbb sajátosságokkal:

- a betegséget okozó mutáció az X kromoszómán helyezkedik el
- az öröklés recesszív, azaz csak akkor alakul ki a betegség, ha kizárólag hibás génpéldányt hordozó X kromoszóma van jelen a szervezetben
- jellemzően a férfiak érintettek, mert nekik csak egy X kromoszómájuk van
- nők csak abban a ritka esetben lesznek betegek, ha mindkettő szülőtől hibás X kromoszómát örökölnek (beteg apa + hordozó anya)
- ha az anya hordozó, a fiú utódok kockázata a betegség megjelenésére 50%
- ha az apa érintett, minden lánya tünetmentes hordozó, míg minden fia egészséges lesz

Ahogy a következő ábrákon is látható, a hemofília megjelenésére csak az első esetben (hordozó anya) kell számítani, ezért PGD vizsgálat csak ekkor végezhető. A második esetben, beteg apa esetén az utódoknál nem alakul ki a betegség, viszont az apa összes lánya obligát hordozó lesz. Ilyenkor a prenatális/preimplantációs vizsgálat egy generációval később, a beteg apa lányainak gyermekvállalásakor válik indokolttá.



Az X-kromoszómához kötött recesszív öröklésmenet sematikus ábrái

A két leggyakoribb eset, amikor a nő a hordozója a betegségnek, míg a férfi egészséges (A. ábra), illetve, amikor a férfi érintett, és a nő egészséges (B. ábra)

Az A. esetben a nőnek egy normál és egy hibás génpéldánya van a betegségért felelős génből, míg a férfi egyetlen normál génpéldánnyal rendelkezik az X-kromoszómáján, az Y-kromoszóma nem hordozza az adott gént. A szülői nemi kromoszómák a nyilakkal jelzett módon 4-féleképpen kombinálódhatnak az utódokban.

A gyerekek 25%-a a normál anyai X-kromoszómát örökli az apai Y-kromoszómával kombináltnak, és egészséges fiú lesz. A gyerekek 25%-a a normál anyai X-kromoszómát örökli az apai X-kromoszómával kombináltnak, és egészséges lány lesz. A gyerekek 25%-a a hibás anyai X-kromoszómát örökli az apai Y-kromoszómával kombináltnak, és beteg fiú lesz. A gyerekek 25%-a a hibás anyai X-kromoszómát örökli az apai X-kromoszómával kombináltnak, és tünetmentes hordozó lány lesz.

Az B. esetben a férfinak egyetlen hibás génpéldánya van az X-kromoszómáján a betegségért felelős génből, mellette pedig egy Y-kromoszóma, ami nem hordozza az adott gént, míg a nő két normál génpéldánnyal rendelkezik. Ilyenkor az anya minden utódnak normál X-kromoszómát örökít, így attól függően, hogy az apa melyik nemi kromoszómáját örökíti tovább, kétféle lehetőség adódik. Az apa hibás X-kromoszómáját örökítő utódok a betegséget tünetmentesen hordozó lányok lesznek (50%) míg az apa Y-kromoszómáját örökítő utódok egészséges fiúk lesznek (50%).

MILYEN LEHETŐSÉGEK ÁLLNAK RENDELKEZÉSRE A HEMOFÍLIA PGD-VEL TÖRTÉNŐ MEGELŐZÉSÉRE?

Hemofília-A és -B betegségek esetében az X-hez kötött recesszív öröklődésből adódóan kétféle módszer választható a PGD-vel történő megelőzésre:

a. Az embriók nemének meghatározása FISH módszerrel

Ebben az esetben a vizsgálat csak kromoszómák szintjén zajlik. Az X- és Y-kromoszómák vizsgálatával meghatározzuk az embriók nemét (XX - lány, XY - fiú), és visszaültetésre csak a lány embriókat javasoljuk a fiú utódok 50%-os kockázata miatt.

Ennél a vizsgálatnál így nem lesz információnk arról, hogy a visszaültetésre javasolt lány embriók közül melyik hordozója a betegségnek, és melyik nem, továbbá nem tudjuk azt sem, hogy a visszaültetésre nem javasolt fiú embriók közül melyik valóban beteg és melyik lenne egészséges. Ezzel a módszerrel az öröklésből minden fiú utód kizárásra kerül a rájuk vonatkozó 50%-os kockázat miatt.

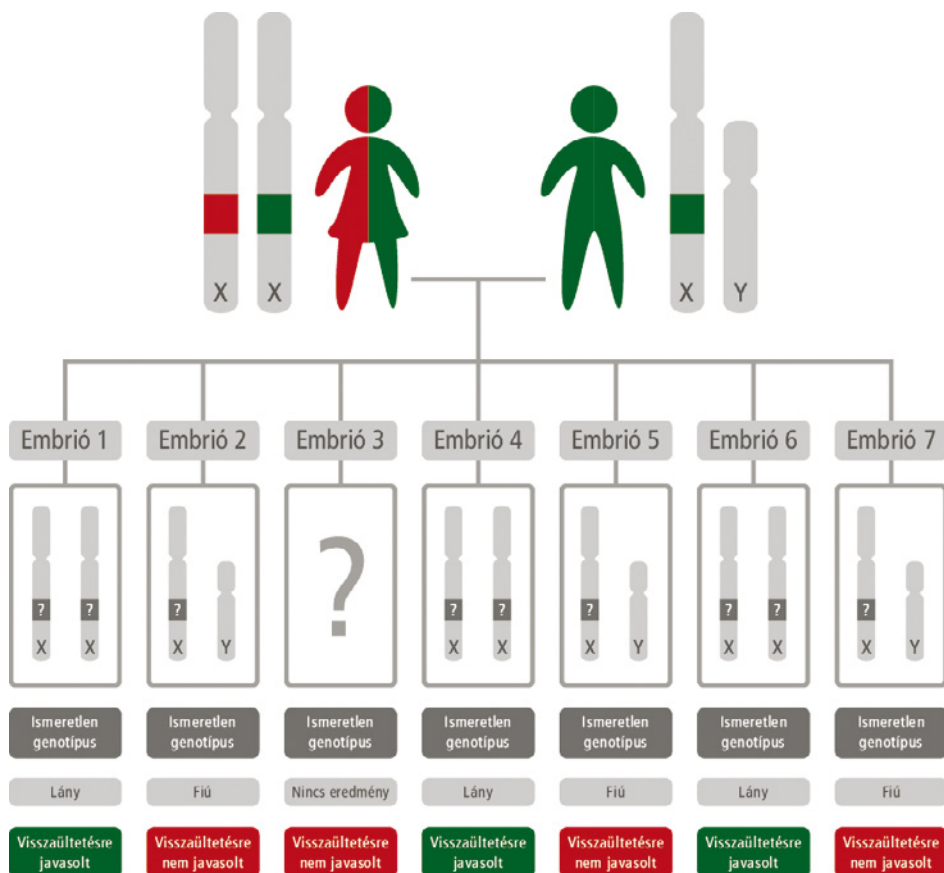
A FISH-módszer mellett szólhat, hogy uniform, azaz nem igényel speciális előkészületet, ezért gyorsabb és olcsóbb,

mint a betegség génszintű vizsgálata, hátránya viszont, hogy nem ismert a tényleges genotípus, ezért az egészséges fiú embriók is kizárásra kerülnek az öröklésből.

b. Az embriók mutációs státuszának meghatározása PCR módszerrel.

Ebben az esetben a vizsgálat során a konkrét kóroki mutáció, ill. hibás gén kimutatása történik, és mind a négy lehetséges genotípus (egészséges lány, hordozó lány, egészséges fiú, beteg fiú) egyértelműen azonosítható. Visszaültetésre ilyenkor csak a beteg fiú embriókat (25%) nem javasoljuk, így a módszerrel magasabb a visszaültetésre javasolható embriók aránya. PCR módszerrel a hordozó anyának egészséges fia és lánya is születhet.

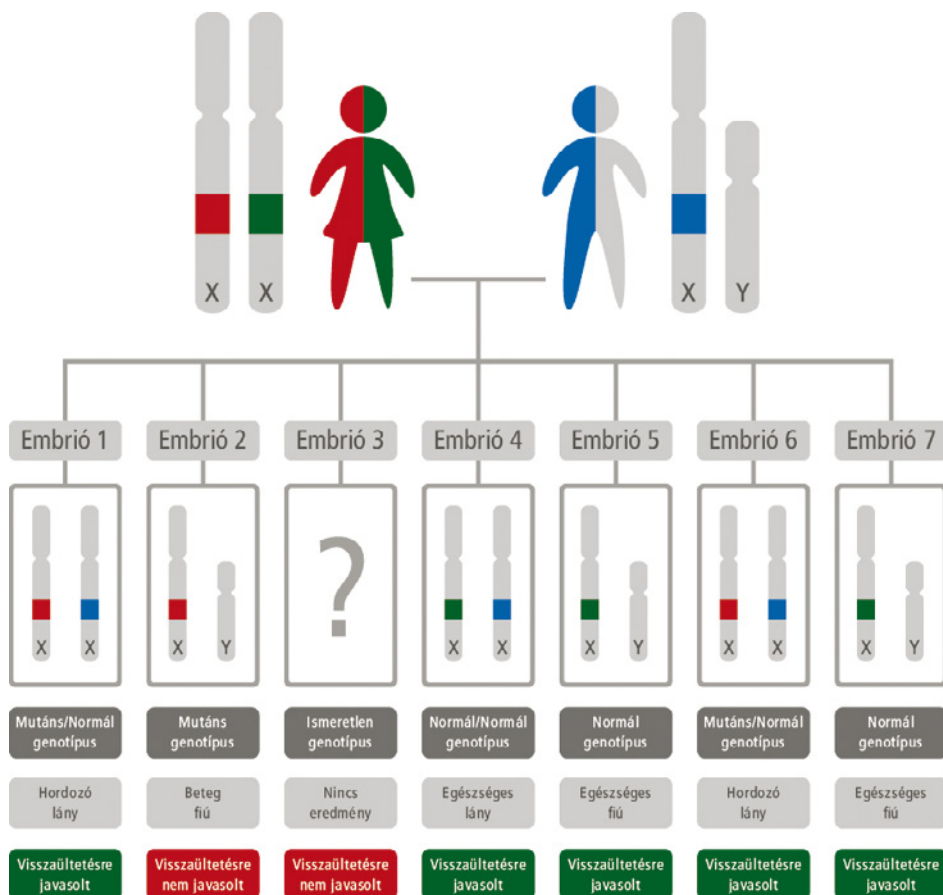
A PCR-módszer mellett szól, hogy nagyobb az információtartalma, ezáltal több embrió is visszaültetésre javasolható, és mindkét nemű egészséges utód is születhet a segítségével. Hátránya lehet, hogy speciális előkészületet igényel, ezért lassabb és drágább, mint az előkészületet nem igénylő, pusztán az embriók nemét meghatározó FISH vizsgálat.



PGD ciklus hemofília betegségben a nemi kromoszómák vizsgálatával (PGD-FISH)

Az anya hordozója a betegségnek (egyik X-kromoszómája mutáns, a másik egészséges), míg az apa egészséges (egy normál X- kromoszómája mellett egy Y-kromoszómával). A 2-2 szülői nemi kromoszóma 4-féleképpen kombinálódhat az utódokban (egészséges lány, hordozó lány, egészséges fiú, beteg fiú). Mivel FISH technikánál a vizsgálat csak kromoszóma szinten zajlik, a pontos genotípusról nincs információnk. Az XX kromoszómával rendelkező embriók (1., 4. és 6.) mindegyike visszaültetésre javasolt (egészséges/hordozó lányok), míg az XY kromoszómával rendelkező embriók (2., 5. és 7.) egyike sem javasolt visszaültetésre (egészséges/beteg fiúk). A 3. embrióból nincs megbízható eredmény, visszaültetésre nem javasolt.

A nemi kromoszómák vizsgálatán alapuló hemofília PGD (FISH módszer) esetében statisztikai alapon 50% a visszaültetésre javasolt (lány) és 50% a visszaültetésre nem javasolt (fiú) embriók várható aránya, bár ezektől az arányoktól egy-egy ciklusban jelentős eltérések lehetnek.



PGD ciklus hemofília betegségben, a kóroki mutáció vizsgálatával (PGD-PCR)

Az anya hordozója a betegségnek (egyik X-kromoszómája mutáns, a másik egészséges), míg az apa egészséges (egy normál X- kromoszómája mellett egy Y-kromoszómával). A 2-2 szülői nemi kromoszóma 4-féleképpen kombinálódhat az utódokban (egészséges lány, hordozó lány, egészséges fiú, beteg fiú). PCR technika esetében mind a 4 kombináció egyértelműen azonosítható.

Az 1. embrió az anyai mutáns X-kromoszóma mellett a normál apai X-kromoszómát örökölte. Az embrió tünetmentes hordozó lány, visszaültetésre javasolt.

Az 2. embrió az anyai mutáns X-kromoszóma mellett Y-kromoszómát örökölt az apától. Az embrió beteg fiú, visszaültetésre nem javasolt.

Az 3. embrió genotípusa nem határozható meg. Az embrió genetikai eredmény hiányában visszaültetésre nem javasolt.

Az 4. embrió mindkét szülőjétől egészséges génpéldányt hordozó X-kromoszómát örökölt. Az embrió egészséges lány, visszaültetésre javasolt.

Az 5. embrió az egészséges anyai X-kromoszóma mellett Y-kromoszómát örökölt az apától. Az embrió egészséges fiú, visszaültetésre javasolt.

A 6. embrió az anyai mutáns X-kromoszóma mellett a normál apai X-kromoszómát örökölte. Az embrió tünetmentes hordozó lány, visszaültetésre javasolt.

A 7. embrió az egészséges anyai X-kromoszóma mellett Y-kromoszómát örökölt az apától. Az embrió egészséges fiú, visszaültetésre javasolt.

A hibás gén vizsgálatán alapuló hemofília PGD (PCR módszer) esetében statisztikai alapon az embrióknak kb. 75%-a várható visszaültetésre javasolhatónak (25% egészséges fiú, 25% hordozó lány, 25% egészséges lány), míg kb. 25%-a visszaültetésre nem javasoltnak (beteg fiú), bár ezektől az arányoktól egy-egy ciklusban jelentős eltérések lehetnek.

A PGD ELJÁRÁS MENETE

A PGD eljárás szervezeten kívüli megtermékenyítést (IVF - in vitro fertilizáció) igényel, ezáltal a genetikai vizsgálatot végző, ill. a lombikkezelések végzésére specializálódott centrumok együttműködésében valósul meg. A genetikai tanácsadást, az előkészítő genetikai vizsgálatokat, illetve az embriókból kiemelt sejtek genetikai vizsgálatát az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum, míg a lombikkezelés előkészítését, kivitelezését, az embriókból történő mintavételt, és az embrióbeültetést az IVF centrum (Kaáli Intézetek, Szent János Kórház Budai Meddőségi Centrum) végzi. Ennek megfelelően egyes lépések az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrumban, mások a lombikcentrumban történnek. A PGD eljárás lépései időrendi sorrendben a következők:

I. Genetikai tanácsadás az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrumban

A PGD vizsgálatot minden esetben számos előkészítő lépés előzi meg. Ezek közül az első a Géndiagnosztikai Centrumban tartott genetikai tanácsadás. A konzultáción jelen van a PGD vizsgálatra jelentkező pár, a klinikai genetikus szakorvos, és a PGD vizsgálatokban jártas biológus szakember.

A konzultáción áttekintjük a családi előzményeket, a rendelkezésre álló genetikai leleteket, melyek alapján meghatározható, hogy az adott esetben indokolt-e a PGD vizsgálat elvégzése, ill. szükség van-e esetleg kiegészítő genetikai vizsgálatokra. PCR alapú vizsgálathoz szükség van a betegséget okozó mutáció pontos ismeretére. Ha a családban öröklődő mutáció beazonosítása koráb-

ban nem történt meg, akkor azt a PGD vizsgálat előtt szükséges elvégezni (ld. molekuláris diagnosztika fejezet).

Amennyiben indokolt a PGD vizsgálat elvégzése, és ahhoz minden előzetes vizsgálati dokumentáció rendelkezésre áll, kiállítunk egy szakvéleményt arra vonatkozóan, hogy az adott párnál a PGD eljárás genetikai szempontból indokolt, technikailag kivitelezhető, és a pár kérésére elvégezhető. A párnak el kell döntenie, hogy melyik módszerrel (embriók nemének meghatározása/mutációvizsgálat) kéri a PGD vizsgálatot, ugyanis az előkészületek, és az eljárás további lépései a két módszer esetében különbözőképpen alakulnak.

A tanácsadáson a következő témaköröket járja körül a pár a jelenlévő szakemberekkel:

- 1) családi kórtörténet, családfa analízis
- 2) a születendő utód genetikai kockázata
- 3) a szülők gyermekvállalási lehetőségei (prenatális és preimplantációs vizsgálatok)
- 4) amennyiben a párnál PGD vizsgálat indokolt, annak részletei (előnyök, kockázatok, az eljárás menete, a két PGD lehetőség közötti különbségek)
- 5) a PGD ciklus indítása előtt szükséges laboratóriumi vizsgálatok
- 6) egyéb felmerülő kérdések

II. Szakorvosi konzultáció a választott centrumban

A PGD vizsgálatához szükséges IVF kezelésre több IVF centrumban (Kaáli Intézetek, Szent János Kórház Budai Meddőségi Centrum) is lehetőség van, melyek közül a páciens választhatja ki a számára megfelelőbbet. A vizsgálat előkészítéséhez a választott lombikcentrumban is konzultációs időpontot kell egyeztetni. A konzultáción szükség lesz az I. pontban ismertetett genetikai tanácsadáson kiállított, a PGD indokoltságát alátámasztó szakvéleményre. A konzultáción a szakorvossal áttekintik a reprodukzív előzményeket, egyeztetnek a kezelés indítása előtt elvégzendő orvosi és laboratóriumi vizsgálatokról, meghatározzák, hogy nincs-e egészségügyi akadálya a lombikkezelésnek. A szakorvos ismerteti az IVF eljárás menetét, és a konzultáción lehetőség van a kezeléssel kapcsolatos bármilyen további kérdés megvitatására.

III. Laboratóriumi előkészületek

LABORATÓRIUMI ELŐKÉSZÜLETEK AZ ISTENHEGYI GÉNDIAGNOSZTIKAI CENTRUMBAN

a. Ha a pár az embriók nemének meghatározását kéri (PGD-FISH), speciális előkészületre nincs szükség, az IVF kezelés rövid időn belül indítható.

b. Ha a pár az embriók génszintű vizsgálatát (PGD-PCR) kéri, az IVF kezelést speciális, molekuláris genetikai laboratóriumi előkészületek előzik meg, melyek átlagosan 2-4 hónapot vesznek igénybe. Ez idő alatt az IVF centrum részéről kért vizsgálatok párhuzamosan végezhetők. A génszintű PGD vizsgálatok laboratóriumi előkészületeihez mintavétel szükséges a pár mindkét tagjától, ill. a genetikai tanácsadáson meghatározott hozzátartozó(k)tól. A leendő szülőktől helyben történik vérévétel, míg a hozzátartozóknak nem szükséges személyesen ellátogatnia centrumunkba, tőlük elegendő a szájnyalkahártyából történő otthoni mintavétel is. A családtagok DNS mintáit ezután a molekuláris genetikai labor a PGD-beállításnak nevezett előkészítési munka keretében feldolgozza, és segítségével felkészül az embriók vizsgálatára. A PGD-beállítás keretében végzett laboratóriumi munka részleteiről a fejezet utolsó pontjában olvashat.

ELŐKÉSZÜLETEK AZ IVF CENTRUMBAN

Az IVF kezelés előtt elvégzendő szakorvosi, ill. laboratóriumi vizsgálatokról a II. pontban ismertetett konzultáción egyeztetnek a szakorvossal. A rutinszerűen elvégzendő vizsgálatok között van a nőgyógyászati vizsgálat, citológia, hormonvizsgálatok a női ciklus különböző időpontjaiban, spermavizsgálat,

és különböző kórokozó szűrések (pl. hepatitis-B, -C, HIV). A rutin teszteken felül egyéb, speciális vizsgálatokra is szükség lehet (endokrinológia, immunológia, meddőségi genetica), melyeket az IVF centrum szakorvosa rendel el a konzultáción feltárt előzmények alapján.

IV. Az IVF-PGD ciklus lépésről-lépésre

Az előkészületek lezárását követően indítható el az IVF-PGD ciklus, mely az IVF centrum és a Géndiagnosztikai Centrum szoros együttműködésében valósul meg. A kezelés indítása előtt mindig egyeztetni szükséges a vizsgálatban résztvevő mindkét centrummal az ütemezésről, hogy a PGD mintavétel időpontjában a genetikai laboratórium rendelkezésre tudjon állni a vizsgálathoz.

1. HORMONÁLIS STIMULÁCIÓ (IVF CENTRUM)

A pár női tagjánál az előzetes vizsgálatok alapján személyre szabott hormonális petefészek stimulációt indítanak, melynek célja a többszörös, időzített tüszőérés. A tüszők érését segítő hormonkészítmények típusa, adagolása, a kezelés hossza egyénenként változhat. A tüszőérés folyamatát vérvételekkel és ultrahangos vizsgálatokkal követik, hogy a legmegfelelőbb időpontban végezzék el a petesejt leszívást.

2. PETESEJT LESZÍVÁS (IVF CENTRUM)

A petesejt leszívás altatásban, ultrahang kontroll mellett végzett beavatkozás. Ennek során az érett tüszőkből leszívják a petesejtet is tartalmazó folyadékot, majd a petesejteket megtisztítják és megfelelő táptalajba helyezve előkészítik a megtermékenyítéshez.

3. MESTERSÉGES MEGTERMÉKENYÍTÉS (IVF CENTRUM)

PGD eljárás során a megtermékenyítésnek egy speciális formáját, az intracitoplazmatikus spermium injekciót (ICSI) alkalmazzák. ICSI eljárásnál egy mikroszkóp alatt kiválasztott, ép és szabályos hímivarsejttel termékenyítik meg a petesejtet, úgy, hogy a spermiumot egy kapilláris segítségével beinjektálják a petesejtbe. Ezzel az eljárással biztosítható, hogy nem kerül a genetikai vizsgálatot zavaró, külső DNS szennyezés a mintába a megtermékenyítésben részt nem vevő, de a petesejt burkához tapadó további spermiumok miatt.

4. MINTAVÉTEL (IVF CENTRUM)

A megtermékenyült petesejteket számukra ideális környezetbe helyezik, és figyelik az első osztódásaikat. A szabályosan osztódó preembriókból a vizsgálat típusától függően a 3. vagy 5-6. napon mintát vesznek a PGD vizsgálathoz. Ilyenkor az embriót körülvevő külső burkot lézerrel megnyitják, és egy üvegapilláris segítségével eltávolítanak az embrióból néhány sejtet a célzott genetikai vizsgálat céljára. A sejtek eltávolítása az embriót nem károsítja, a kiemelt sejtek szerepét a többi sejt gond nélkül képes átvenni.

a. Blastomer biopszia (3. napi mintavétel)

Blastomer biopsziát alkalmazunk abban az esetben, ha a PGD vizsgálat a nemi kromoszómák elemzésére irányul (PGD-FISH). Az embriók a fejlődésük 3. napján hat-nyolc sejtből, ún. blastomerekből állnak. 3. napi mintavétel esetén a fejlődő embrió sejtszámától függően 1 vagy 2 blastomer kerül eltávolításra a genetikai vizsgálathoz.



3. napon végzett mintavétel

A megtermékenyítést követő 3. napon az embrió jellemzően 6-8 sejtből áll, melyekből egy üvegapilláris segítségével 1 vagy 2 sejt kerül eltávolításra a genetikai vizsgálathoz.

b. Trofektoderma biopszia (5-6. napi mintavétel)

Trofektoderma biopsziát alkalmazunk abban az esetben, ha a PGD vizsgálat a konkrét génmutáció elemzésére irányul (PGD-PCR). Az embriók a fejlődésük 5-6. napján hólyagcsíra állapotúak, és néhány

száz sejtből állnak. A hólyagcsírán belül elkülöníthető az embriócsomó, melyből a magzat fog fejlődni, és egy külső sejtréteg (trofektoderma réteg), melyből a méhlepény fog fejlődni. A mintavétel a trofektoderma rétegből történik, átlagosan 6 sejt eltávolításával.



5-6. napon végzett mintavétel

A megtermékenyítést követő 5-6. npra az embrió hólyagcsíra állapotig fejlődik. A hólyagcsírán belül elkülöníthető az embriócsomó, melyből a magzat fog fejlődni, és egy külső sejtréteg, melyből a méhlepény fog fejlődni. A külső sejtrétegből egy üvegkapilláris segítségével 5-6 sejt kerül eltávolításra a genetikai vizsgálathoz.

Az embriók fagyasztása

5-6. napi mintavétel esetében a biopsziát követően minden embrió fagyasztásra kerül, és visszaültetésre egy későbbi ciklusban kerül majd sor a genetikai eredmény függvényében.

3. napi mintavételkor az embriókat tovább tenyésztik az 5. napig, amikor már a genetikai eredmény ismeretében el tudják végezni a visszaültetést. Amennyiben számfeletti visszaültethető embrió áll rendelkezésre, azok későbbi használatra fagyasztva tárolhatók.

A fagyasztás egy modern eljárással, ún. vitrifikációval történik, mely a korábban

alkalmazott technikával szemben sokkal nagyobb túlélési arányt biztosít, minimális veszteséggel.

5. GENETIKAI VIZSGÁLAT (ISTENHEGYI GÉNDIAGNOSZTIKAI CENTRUM)

Az embriókból kiemelt sejtek genetikai vizsgálata az Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum laboratóriumában történik a választott PGD típusnak megfelelő módszerrel.

a. Nemi kromoszómák vizsgálata (FISH technika)

Amennyiben a pár az embriók nemének vizsgálata mellett döntött, az embriók-

ből kiemelt sejteket fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) technikával vizsgálja a laboratórium. Ez a vizsgálat típus 3. napi mintavétellel történik, és 2 napon belül eredményt ad. A vizsgálatról kiállított leleten szerepel, hogy az egyes embriókban milyen nemi kromoszómák detektálhatók, és hogy a vizsgálat alapján mely embriók javasolhatók visszaültetésre.

b. Génhibák vizsgálata (PCR technika)

Amennyiben a pár az embriók genotípusának meghatározása mellett döntött, az embriókból kiemelt sejteket polimeráz láncreakció (PCR) technikával vizsgálja a laboratórium. A vizsgálat mindig a PGD-beállítás során előzetesen kidolgozott, személyre szabott molekuláris genetikai módszerrel történik. Ez a vizsgálat típus 5. napi mintavételt követően történik, és 1-2 héten belül ad eredményt. A vizsgálatról kiállított leleten szerepel az embriók genotípusa, és hogy az alapján melyik embriók javasolhatók visszaültetésre.

6. EMBRIÓTRANZFER (IVF CENTRUM)

Az embriók visszaültetése (transzfer) során 1 vagy 2, a genetikai vizsgálat alapján visszaültetésre javasolt embriót helyeznek fel egy rugalmas katéter segítségével ultrahang kontroll mellett az anyaméhbe.

A transzfer történhet a stimulált ciklusban (friss embrió transzfer), vagy egy későbbi spontán ciklusban (fagyasztott embrió transzfer).

A 3. napi mintavételeket jellemzően friss embriótranszfer követi, míg az 5. napi mintavételek után mindig fagyasztott embrió transzferre kerül sor.

A PGD eljárás eredményessége szempontjából kiemelten fontos, hogy abban a ciklusban, amikor a beültetés történik, kerüljék a spontán teherbeesés lehetőségét. Ha ugyanis fennáll a természetes fogantatás lehetősége is, előfordulhat, hogy nem a PGD keretében megvizsgált és beültetett embrióból fejlődik a magzat, hanem egy másik, spontán megtermékenyült, és nem vizsgált petesejtből. Ilyenkor a magzat genetikai kockázata a PGD ellenére magas, és csak a terhesség alatti hagyományos prenatalis vizsgálattal tisztázható, hogy érintett-e a betegségben.

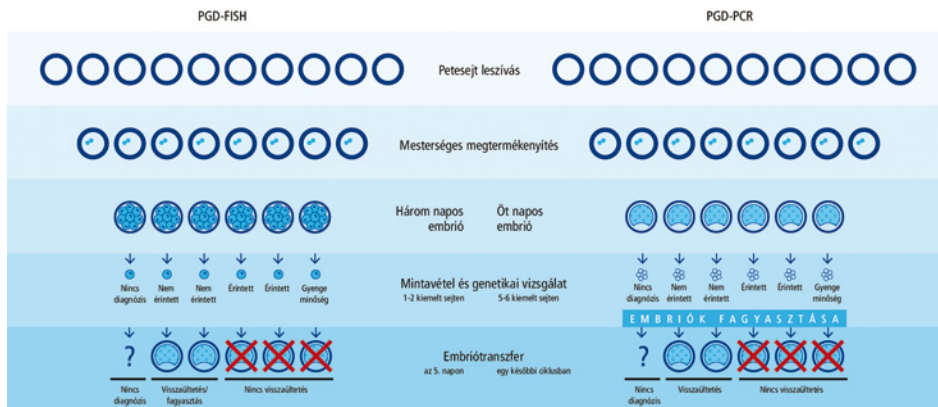
7. A TERHESSÉGI MEGERŐSÍTÉSE (IVF CENTRUM)

A beültetést követő 12-14. napon végzett vérvétellel, a szérum β -hCG szintjének mérése alapján megállapítható, hogy létrejött-e terhesség. Pozitív teszteredmény esetén, újabb 2 hét elteltével már ultrahanggal is ellenőrizhető a petezsák(ok) jelenléte, és megállapítható, hogy egyes vagy ikerterhesség fogant-e.

V. Terhesség alatti kontroll genetikai vizsgálat (Istenhegyi Géndiagnosztikai Centrum)

Terhesség esetén javasolt a 12. héten méhlepény mintavétellel kontroll genetikai vizsgálatot végezni. Ilyenkor sor kerül

a PGD eredményességének megerősítésére, valamint kromoszóma vizsgálat is készül, amivel a véletlenszerűen kialakuló számbeli kromoszómarendellenességek (pl. Down- Edwards- és Patau-szindróma) is észlelhetők.



A kétféle PGD módszer közötti főbb különbségek:

Mire irányul a PGD vizsgálat?	nemi kromoszómák	kóroki mutáció
Módszer	PGD-FISH (mikroszkópos vizsgálat)	PGD-PCR (molekuláris genetikai analízis)
Lehetséges kimenetel	XX lány (visszaültetésre javasolt) XY fiú (visszaültetésre nem javasolt) nincs eredmény (visszaültetésre nem javasolt)	egészséges lány (visszaültetésre javasolt) hordozó lány (visszaültetésre javasolt) egészséges fiú (visszaültetésre javasolt) beteg fiú (visszaültetésre nem javasolt) nincs eredmény (visszaültetésre nem javasolt)
Visszaültethető embriók várható aránya	~ 50%	~75%
Genetikai laboratóriumi előkészület	nem szükséges	2-4 hónap
Mintavétel (biopszia)	megtermékenyítést követő 3. napon (blasztomer biopszia)	megtermékenyítést követő 5-6. napon (trofektoderma biopszia)
Beültetés legkorábbi időpontja	megtermékenyítést követő 5. napon	következő ciklusban
Embriófagyasztás	számszerű embriók	összes embrió
Ár	olcsóbb	drágább

MENNYIRE MEGBÍZHATÓ A PGD VIZSGÁLAT EREDMÉNYE?

A PGD megbízhatósága magas, de a minimális sejtszámból adódó korlátozott vizsgálati lehetőségek miatt sajnos nem éri el a 100%-ot. Szakirodalmi adatok alapján a PGD kb. 98%-os megbízhatósággal detektálja az adott genetikai rendellenességet. A lehető legnagyobb biztonság érdekében minden PGD-vel fogant terhesség esetében javasolt a 12. terhességi héten végzett chorion-boholy mintavétel és kontroll genetikai vizsgálat. A kontroll vizsgálattal igazolható a PGD eredményessége, és emellett sor kerül olyan véletlenszerűen kialakuló kromoszóma-rendellenességekre (pl. Down-, Edwards-, Patau-szindróma) vizsgálatára is, melyekre vonatkozóan a PGD vizsgálat nem nyújt információt.

MEKKORA AZ ESÉLY A PGD ELJÁRÁSSAL TÖRTÉNŐ SIKERES FOGANTATÁSRA?

A sikeres fogantatás esélyét számos tényező befolyásolja a PGD eljárás során. A PGD során alkalmazott eljárással az érett petesejteknek kb. 90%-a megtermékenyül. A megtermékenyült petesejtek közül azonban némelyek fejlődése a korai osztódások során leáll. Az embriók töredékénél előfordulhat, hogy nem él túl a mintavételt vagy a fagyasztást, és a beültetésre kerülő embriók közül sem

mind indul fejlődésnek az anyaméhben. Az esélyek a vizsgált embriók számával, minőségével arányosan nőnek.

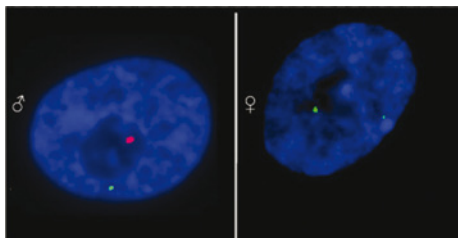
Eddigi tapasztalataink szerint FISH módszer esetén az embrióbeültetések kb. 30 %-ában, míg PCR módszer esetén az embrióbeültetések kb. 40 %-ában jön létre terhesség, ugyanakkor a PGD ciklusra vonatkoztatott terhességi arány ennél magasabb (ha egy ciklusban több visszaültetésre javasolt embrió van, akkor egy esetlegesen sikertelen beültetés után a fagyaszott embriók felhasználásával újabb beültetés végezhető a teljes eljárás ismételése nélkül). Előfordulhat, hogy a terhesség létrejöttéhez több kezelésre van szükség.

A TECHNIKAI RÉSZLETEKRŐL

1. Az embriók nemének meghatározása FISH módszerrel

A nemi kromoszómák vizsgálata esetén az embriókból kiemelt sejtek X- és Y-kromoszómáikhoz fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) módszert alkalmazva különböző színű fluoreszcens jelölő molekulákat (próbákat) kötünk. A kromoszóma-specifikus próbák segítségével az X-kromoszómát zöld, míg az Y-kromoszómát piros színnel jelöljük meg, majd a sejteket fluoreszcens mikroszkóp alatt vizsgáljuk. Értékeléskor a fluoreszcens jelek színe és száma alapján állapítható

meg a vizsgált embrió neme. A két zöld jel lány embrió (XX), míg a zöld/piros jel-kombináció fiú embrió (XY) jelez.



PGD vizsgálat FISH módszerrel

A bal oldali képen egy fiú embrióból származó sejt látható mikroszkóp alatt egy zöld és egy piros jellel (XY). A jobb oldali képen egy lány embrióból származó sejt látható mikroszkóp alatt két zöld jellel (XX).

2. Az embriók mutációs státuszának meghatározása PCR módszerrel

MI TÖRTÉNIK A GENETIKAI LABORATÓRIUMBAN A GÉNSZINTŰ PGD VIZSGÁLATOT MEGELŐZŐ BEÁLLÍTÁS SORÁN?

A hemofília génszintű PGD vizsgálata esetén a DNS kód építőköveit, az ún. bázisokat (A, C, G és T betűk) vizsgáljuk. A PGD vizsgálathoz szükség van a családi mutáció előzetes azonosítására, azaz tudnunk kell, hogy pontosan hol és milyen eltérés található az F8 vagy F9 génekben a normál génváltozathoz képest (a VIII-as faktor génje 187 ezer, a IX-es faktor génje 33 ezer betűből áll, és a két génben eddig összesen megközelítőleg 4000-féle különböző, hemofíliát okozó mutációt írtak le).

A génszintű hemofília PGD egy összetett vizsgálat, melyet mindig egy beállítási szakasz (kb. 2-4 hónap laboratóriumi felkészülés) előz meg. Ennek során olyan személyre szabott diagnosztikai tesztet dolgozunk ki, mely nemcsak az adott párnál betegséget okozó mutáció kimutatására képes, hanem a hibás gént hordozó anyai X-kromoszómát indirekt módon is azonosítja. De miért van erre szükség? Miért nem elegendő a mutáció vizsgálata az embriókban?

Míg a kromoszómák megfelelő nagyítás mellett mikroszkóppal láthatóvá tehetőek és vizsgálhatók, a hemofíliát okozó génmutációk mikroszkóppal már nem vizsgálható mérettartományba esnek. A DNS betűsorrendjét csak közvetett módon, a vizsgálandó szakasz polimeráz láncreakcióval (PCR) történő felszokszorozását követően, speciális műszeres mérések segítségével tudjuk vizsgálni. A PGD vizsgálatok technikai kihívása, hogy a vérből végzett általános molekuláris diagnosztikához képest kb. 10.000-ed annyi DNS áll rendelkezésünkre a genetikai vizsgálathoz. A minimális mintamennyiség miatt néha előfordulhat, hogy egy-egy DNS szakaszt nem sikerül hatékonyan felszokszorozni, így arról elveszik a jel (ez az **allélkiesés**nek nevezett jelenség).

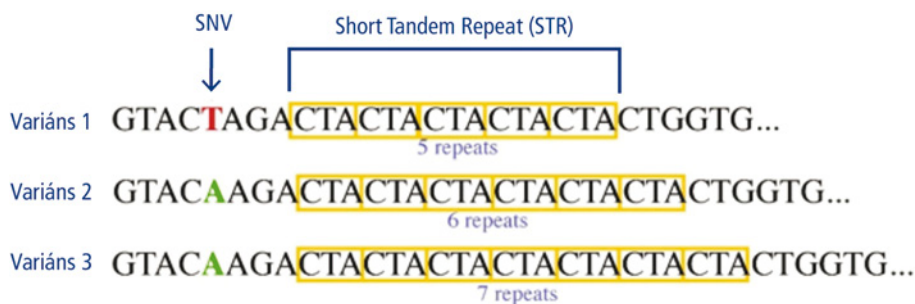


Allélkiesés (ADO)

PCR alapú PGD vizsgálatok esetében, amikor minimális mennyiségből kiindulva kell felszokszorozni a vizsgálandó DNS-t, előfordulhat, hogy az egyik DNS szál sérülés vagy hozzáférhetetlenség miatt nem sokszorozódik megfelelően, és így az adott DNS szakaszból származó jel elveszik

Ahhoz, hogy az allélkiesés ne vezessen téves diagnózishoz, a PGD vizsgálat keretében ún. haplotípus analízist végzünk az embriókon. Ilyenkor nem csak a betegséget okozó mutációt vizsgáljuk, hanem a mutáció környezetében elhelyezkedő további molekuláris azonosítók

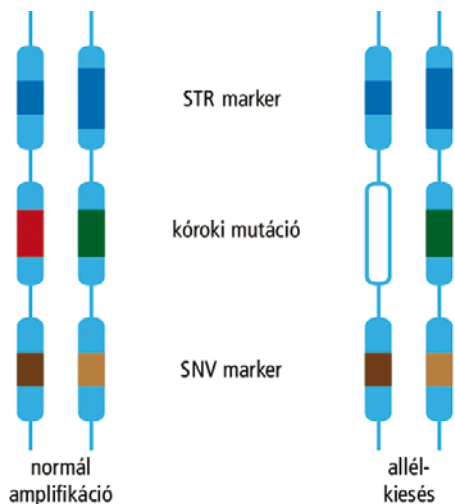
tókat, ún. markereket is felhasználunk a vizsgálat során. Ezek a markerek olyan pontok a DNS-en, amelyeket korábbi, népesség szintű vizsgálatok során azonosítottak. Ezeken a pontokon természetes változatosság tapasztalható az egyes kromoszómák között. Ezek a változások olyan DNS szakaszokra esnek, melyek nem befolyásolják a szervezet, ill. a gének működését. Az egyes markerek kombinációi egyediek minden kromoszómán - ez a haplotípus, ami elképzelhető egy molekuláris vonalkódként, vagy ujjlenyomatként is. Ezt a molekuláris ujjlenyomatot használva biztonsággal követhető az egészséges és hibás géneket hordozó szülői kromoszómák öröklődése, még abban az esetben is, ha a mutáció egy esetleges allélkiesés miatt közvetlenül nem detektálható.



SNV és STR markerek

A DNS szálak azonosítására használható markereknek alapvetően két típusát különböztetjük meg.

1. Az SNV (single nucleotid variant) markerek esetében a DNS egy bizonyos pozíciójában betűcsere történik (pl. A>T), így egyes kromoszómák az adott helyen A betűt, mások T betűt fognak hordozni.
2. Az STR (small tandem repeat) markerek esetében a DNS egy bizonyos régiójában változó számú rövid ismétlődés fordul elő (pl. 5-15 közötti CTA ismétlődés egy-egy kromoszómán), mely miatt az ismétlődést hordozó DNS szakasz hossza is megváltozik.



Haplotípus analízis

Az allélkiesés nem marad észrevétlenül, ha az embriókon haplotípus analízist végzünk.

Ezen az ábrán a mutáció mellett két informatív markert látunk az egyes kromoszómákon. A középső DNS szakasz hordozza a kóroki mutációt (a mutáció pirossal, a normál változat zölddel jelölve), a fölötte lévő szakaszon egy STR marker látható (a mutáns kromoszómán rövidebb, a normálon hosszabb), míg a mutáció alatti szakaszon egy SNV marker látható (a mutáns kromoszómán sötéttel, az egészségesen világossal jelölve).

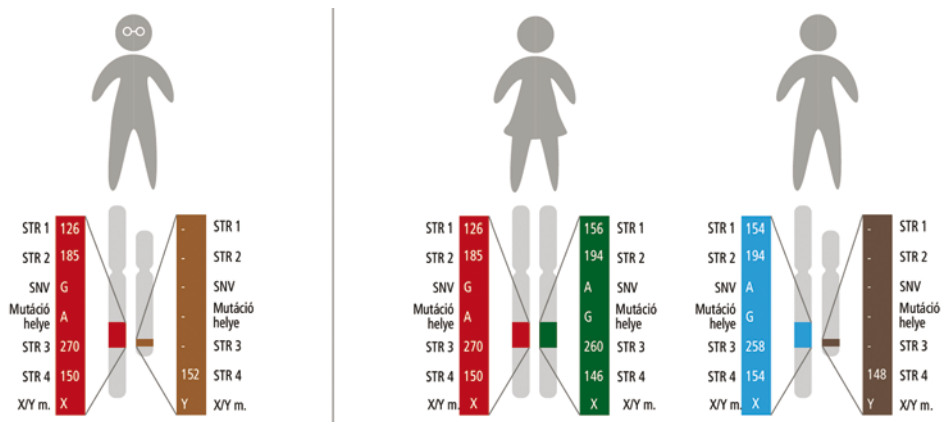
Az ábrán 2 eshetőség szerepel. Az első esetben a DNS szál minden vizsgált szakasza jól értékelhető, az embrió heterozigóta mutáns. A második esetben a mutációról származó jel elveszik, csak a normál allél látható, a kapcsolt markerek azonban felhívják a figyelmet a hibás kromoszóma és az allélkiesés miatt láthatatlanná vált mutáció jelenlétére (a rövidebb STR marker és a sötéttel jelölt SNV marker csak a beteg kromoszómáról származhat).

A markerek adatai (kromoszómákon belüli pozíciójuk, az eltérés típusa, a lehetséges variációk, azok gyakorisága) genetikai

adatbázisokban hozzáférhetők. A PGD-beállítás során az adatbázisban tárolt információk alapján azonosítjuk azokat a markereket, melyek közel esnek a vizsgálandó kóroki mutációhoz, és melyekben a népességen belül viszonylag nagy változatosság tapasztalható. A kiválasztott DNS szakaszokat ezt követően meg kell vizsgálni a PGD-re jelentkező párnál. Nem biztos, hogy a vizsgált markernél valóban tapasztalunk eltérést az egyes családtagok X-kromoszómái között, ezért számos markert kell tesztelnünk ahhoz, hogy rátaláljunk azokra, melyek támogatják a PGD vizsgálatot. A tesztelt markerek egy részénél nincs eltérés a szülők kromoszómái között (ezek a markerek nem informatív a vizsgált családra), míg másoknál igen (ezek az informatív markerek).

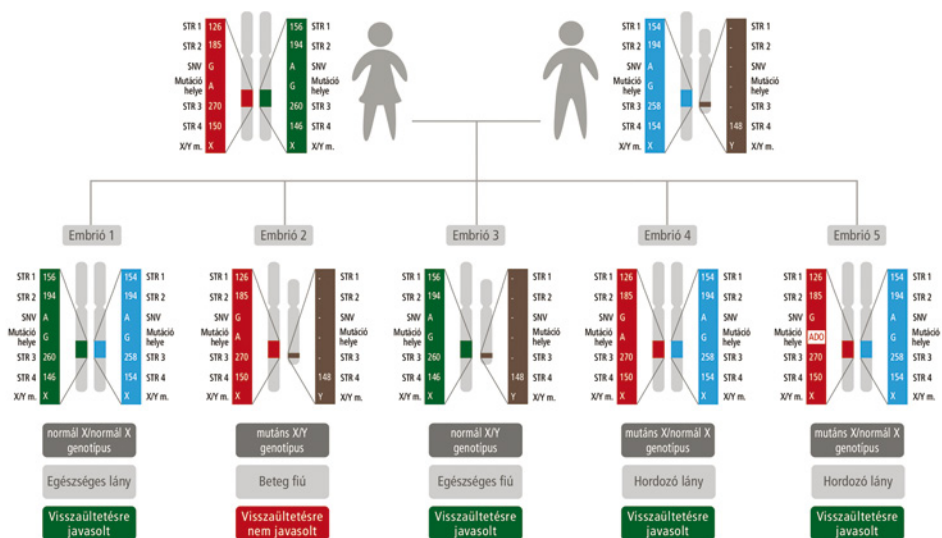
Egy-egy PGD-beállítás során jellemzően 20-30, a mutáció közvetlen környezetében elhelyezkedő markert kell megvizsgálunk ahhoz, hogy megfelelő számú (3-6), az adott párra informatív markert azonosítsunk, melyek egyedi kombinációja alapján követhetővé válnak a normál és hibás génpéldányokat hordozó szülői X-kromoszómák.

A beállítás során a családtagok mintáinak segítségével felállítjuk a haplotípusokat, melyekre támaszkodva később nagy biztonsággal végezhető el a pár embrióinak PGD vizsgálata. Minden egyes beállítás egyedi, nincs két azonos eset.



Egy PGD-PCR beállítás végeredménye hemofíliával sújtott családban

A PGD beállításhoz számos SNV és STR markert tesztelünk a családtagokon. A tesztelt markerek közül azok használhatók az embriók későbbi vizsgálatánál, amelyeknél eltérést tapasztalunk az egyes kromoszómák között. Az itt bemutatott ábrán a leendő szülők és a nő beteg édesapjának a PGD szempontjából informatív markerei láthatók. A kóroki mutáció mellett 6 további informatív markert azonosítottunk a PGD-beállítás során.



A fenti család PGD-PCR ciklusa

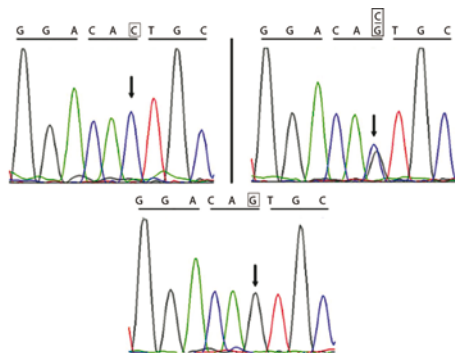
Az embriókból vett mintákon vizsgáljuk a kóroki mutációt, és valamennyi, a PGD beállítás során azonosított informatív markert is. Az így nyert haplotípus információ alapján állapítható meg, hogy mely embriók javasolhatók visszaültetésre. Az 5. embriónál allélkiesés figyelhető meg (a kóroki mutációról származó jel hiányzik), de a többi marker egyértelműen jelzi a hibás X-kromoszóma jelenlétét.

DIÓHÉJBAN A DNS VIZSGÁLATÁHOZ HASZNÁLT MŰSZERES TECHNIKÁKRÓL

A DNS műszeres analiziséhez a vizsgálandó szakaszt először polimeráz láncreakció (PCR) segítségével felszorzozzuk, majd különböző fluoreszcens technikákat alkalmazva elemezzük.

Szekvenálás

A DNS kód betűinek (A, C, G és T) leolvasása szekvenálással lehetséges. Ezt a módszert használjuk, ha egy vagy néhány betű megváltozását szeretnénk kimutatni a DNS-en.



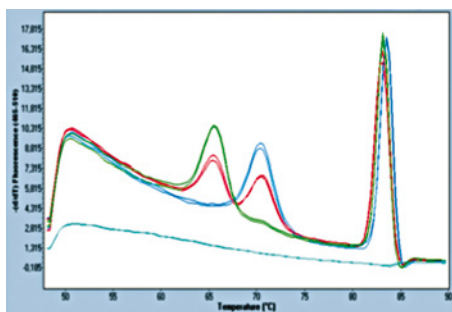
Pontmutáció analízise szekvenálással

Az ábrán a nyíllal jelölt pozícióban egy C>G báziscsere (mutáció) látható. Az egészséges génpéldány az adott pozícióban C bázist tartalmaz (kék színű csúcs), míg a mutáns G-t (fekete színű csúcs).

Az 1. mintában csak a normál génváltozat detektálható (csak kék színű csúcs látható a nyíllal jelölt pozícióban), a 2. minta heterozigóta C/G genotípusú, azaz egyik szülőtől normál, míg a másiktól hibás génváltozatot örökölt (egy kék és egy fekete csúcs is látható a nyíllal jelölt pozícióban), a 3. mintában csak a mutáns génváltozat van jelen (csak fekete színű csúcs látható a nyíllal jelölt pozícióban).

Olvadáspont-analízis

A DNS olvadásának nevezzük azt a jelenséget, amikor a DNS kettős spirálja hő hatására kicsavarodik, és a két párhuzamosan futó lánc elválik egymástól. A DNS olvadáspontja függ a bázissorrendtől. DNS olvadáspont analízist alkalmazhatunk már ismert báziscserék gyors kimutatására.



Pontmutáció vizsgálata olvadáspont analízissel

Amennyiben a mutációt hordozó DNS szakaszhoz fluoreszcens festéket kötünk, mely a kicsavarodó spirálból adott hőmérsékleti ponton kiszabadul, a fluoreszcens jelintenzitás változásaiból következtethetünk a szekvenciára.

Az ábrán egy C>T báziscsere olvadáspontanalízis alapú vizsgálata látható. A C allél 71 fokon olvad, a T allél 65 fokon. A késsel jelölt minta az olvadásgörbe alapján csak C allélt tartalmaz (71 fokon, egy csúccsal olvad), a pirossal jelölt minta heterozigóta C/T genotípusú (65 és 71 fokon, két csúccsal olvad), míg a zölddel jelölt mintában csak T allél detektálható (65 fokon, egy csúccsal olvad).

**Keszthelyi Bori***önkéntes*

A Budapesti Corvinus Egyetemen végeztem közgazdászként és egy multinacionális vállalatnál helyezkedtem el HR területen.

Az Egyesületben közel 10 éve szervezem és vezetem a nyári rehabilitációs gyermektáborokat. Számos alkalommal képviseltem Egyesületünket hazai és külföldi konferenciákon. Az Egyesületben végzett munkám során láthatam, hogyan szerveződik és alakul ki egy közösség, amelynek tagjait alapvetően a betegség köti össze, de túllépve a mindennapok kihívásain, mégis egy összetartó, egymást támogató csapat jön létre. A közösséghez való tartozás napjainkban egyre jobban felértékelődik hazai és nemzetközi szinten is. Olyan kapcsolatokra, ismeretsegekre tehetünk szert világszerte, amelyek lehetővé teszik a gyors és hatékony információ áramlást a legújabb kutatásokról, gyógyszerekről, a betegséggel összefüggő kezelési módokról. A gyermektáborokban pedig a kezelés gyakorlása, az információátadás, és a közös élmények mellett, szinte észrevétlenül, életre szóló barátságok szövődnek.

Keszthelyi Bori
Magyar Hemofília Egyesület

Marci mese

Közel három éve a párommal eldöntöttünk egy nagyon fontos dolgot: kisbabát szeretnénk. Ezt a döntést viszonylag hamar és egyszerűen meghoztuk, csak hogy ezután egy sokkal súlyosabb kérdés következett: vállalunk-e hemofíliás babát.

Én hemofília A hordozó vagyok, a súlyosabb fajtából (1% alatti faktorszintű betegséget hordozok). Tudom, hogy milyen súlyos hemofíliással együtt élni, mivel apukám érintett ebben a betegségben, komoly mozgásszervi szövődménnyel. Sokszor láttam, amikor injekciózta magát, sőt kiskoromban gyakran „segítettem” is neki. Ez volt a természetes, sosem merült fel bennem, hogy másképp is lehetne.

Amikor elkezdtem a hemofíliás gyermektáborok szervezését, vezetését, láttam, milyen ez a betegség ma, a hemofíliás gyerekek szemével. Teljesen más. A profilaxisnak köszönhetően szinte nincs különbség a hemofíliás és a nem hemofíliás gyerekek életvitele között. Szinte... Hiszen ott vannak a hegek a kézfejen, a könyök hajlatban, és ott van a heti 2-3-szori vénázás, nem beszélve a nagyobbaknál a lelki nehézségekről. A gyerekek alapvetően elfogadják a betegséget, ehhez szoktak eddigi életük során, és megpróbálnak kihozni belőle mindent, amit csak lehet. Egy kicsit máshogyan látják ők a világot, egymást.

Fontosnak éreztem, hogy a párom is lássa mindazt, amivel én együtt élek. Eljött a táborba velünk, figyelte a gyerekeket, játszott velük és rengeteget tanult tőlük. Ezek után közösen úgy döntöttünk, hogy amennyiben erre lehetőség van, belevágunk a lombik programba és kihasználjuk a modern orvostudomány adta lehetőségeket, egészséges babát szeretnénk. Nagyon fontos, hogy ezt a döntést közösen kell meghozni, hiszen együtt kell felnevelnünk a gyerekünket. Én könnyen mondom, hogy vállalom/nem vállalom, hiszen alaposan ismerem a helyzetet, egy kívülről állónak ez nehezebb.

Először a Géndiagnosztikai Intézetbe mentünk, ahol rögtön egy újabb döntést kellett meghoznunk, ugyanis kétféle diagnosztikai eljárás létezik. Az egyik esetben nemi szelekcióval kiválasztják a fiú embriókat (hiszen elsősorban ők lehetnek betegek), a másik esetben magára a génhibára keresnek rá és a beteg, illetve hordozó embriókat szűrik ki. Az első esetben csak lányunk lehet, a másodikban fiú is, lány is. Költségesebb eljárás, de mi a másodikat választottuk, vagyis kisfiút is szeretnénk.

Ezzel párhuzamosan bejelentkeztünk a Kaáli Intézetbe TB támogatott lombik programra, ahol a várakozási idő fél év. Ezalatt számtalan vizsgálatot kellett elvégeztetni, elsősorban nekem, de a hemofília központon keresztül ez

viszonylag könnyen, és nagyjából költségmentesen ment. Vannak ugyan olyan vizsgálatok, amelyeket csak magánúton lehet elvégeztetni, de ez nem jelent nagy költséget. A felkészülés során azt is figyelembe kell venni, hogy a lombik program feltétele az élettársi vagy házastársi viszony (házasságot kötni adminisztratív szempontból egyszerűbb, mint az élettársi viszony bejegyzése).

Mivel konkrétan a hemofíliáért felelős génhibára voltunk kíváncsiak, a Géndiagnosztikai Intézetnek meg kellett néznie, hogy a mi családuknál hol van ez, és pontosan mi az eltérés. Így hát családosan bevonultunk az Istenhegyi úti Intézetbe, ahol mindenkitől vért vettek és megnézték, hogy hol a génhiba (eredményként egy kódsort kell elképzelni, amit leginkább R2D2 tudna kimondani). Ehhez nagy szükség van a hemofíliás rokonra is, nálunk apukámra, hiszen nála sokkal szembetűnőbb a hiba. Ez a vizsgálat is időt igényel (néhány hónap), így érdemes mielőbb elkezdni.

Közeledve a Kaáli Intézetben kapott időpontunkhoz, elkezdődtek az injekciók a szervezetem stimulálására, több héten keresztül minden este hormon injekciók, hasfalba, változatosságképpen néha tabletták is, szájon át. Volt, hogy már nagyon rosszul éreztem magam, türelmetlen voltam, és persze volt, hogy belilult a szúrás helye, jó hemofíliáshoz illően.

Aztán csak eljött a nap, amikor leszívták a felturbózott petesejteket, szám szerint 27-et. Ezt altatásban végzik, a beavatkozási idő nagyon rövid. Nem lett mind-egyik petesejtből embrió, de így is volt kiket vizsgálni. Megtermékenyítés után, 5 napos korukban mintát vettek belőlük, amit a Géndiagnosztikai Intézet vizsgált meg (a korábban említett génhibára kerestek). Ha az első esetet választottuk volna, vagyis nemi szelekcióval kiszűrjük a fiúkat, akkor már 3 napos korukban vettek volna tőlük mintát.

Az élet kiszámíthatatlanságai közé tartozik, hogy 15 embrióból 1 beteg fiú lett, viszont a lányok mind hordozók. Eközben újabb döntési pont: hány embriót ültessenek vissza. Mivel nálunk nem nőgyógyászati oka volt a lombik programnak, ezért azt a tanácsot kaptuk, hogy egy embrió visszaültetése javasolt. Van több egészséges fiú is az embriók között, így elsőnek fiút választottunk visszaültetésre. Esetünkben, egyrészt a magas petesejtszám, másrészt amiatt, hogy a Géndiagnosztikai Intézet által végzett vizsgálat több hónapot vesz igénybe, nem lehetett a leszívás ciklusában visszaültetni embriót. Tehát várnunk kellett még. (A nemi szelekció vizsgálata gyorsabban megvan és adott esetben lehetőség van a leszívás-megtermékenyítés ciklusában az embrió(k) visszaültetésére.)

Miután megkaptuk az eredményt az embriókról, bejelentkeztünk visszaültetésre a Kaáli Intézetbe. A visszaültetéshez is kellenek hormon injekciók, de lényegesen kevesebb, mint a petesejt leszíváshoz. A visszaültetés nagyjából 3 perc, és utána fél óra pihenés következik. Hihetetlen érzés látni a pici embriót a mikroszkóp alatt közvetlenül a beültetés előtt. Csak egy pici pötty és baba lesz belőle. A többi embrió lefagyasztva várja, hogy ugyan kevésbé romantikus módon, de növekedésnek indulhassanak majd a pocakomban.

Mi volt az egészben a legnehezebb? A várákozás. Várni az időpontokra, várni a helyekre, várni a vizsgálatokra, eredményekre. Várni, hogy a gyógyszerek kifejtsék a hatását. Néha úgy éreztük, sosem lesz vége.

Emlékszem a pillanatra, amire oly régen készültünk, a bizonyos csíkok megjelenésére a terhességi teszten. Akkor éreztem azt, hogy jó úton haladunk. A terhesség nagyon jó volt, minimális rosszullét esténként, a szülés is egészen simán és gyorsan ment, de ez már egy másik történet. Aztán 9 hónappal később, amikor megszületett Marci egészségesen, tudtam, hogy megérte!

(Akit további részletek érdekelnek a programmal kapcsolatban, kérdések merülnek fel benne, szívesen megválaszolom azokat, ha az egyesület címére – mhe@mhe.hu – levelet küld.)



Dr. Kardos Mária PhD
osztályvezető főorvos

A Pécsi Orvostudományi Egyetemen „summa cum laude” minősítéssel szerzett általános orvosi diplomát. Végzést követően a POTE Gyermekklinikán dolgozott, ahol csecsemő- és gyermekgyógyászatból, hematológiából szakorvosi képesítést és PhD fokozatot kapott. 2002 óta a Mohácsi Kórház Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa.

Fő érdeklődési területe a csecsemő- és gyermekkori vérzékenység, thromboemboliák, valamint gyermekkori malignitásokhoz társuló hemostázis zavarok, mely utóbbi PhD munkájának a témája is volt.

Számos hazai és külföldi publikáció mellett több könyvfejezet, oktatófilm és elfogadott minisztériumi szakmai irányelv kidolgozója. Tagja hazai és nemzetközi tudományos szervezeteknek, és a MTA Pécsi területi Bizottsága hematológiai munkacsoportjának.

1996–2000 között vezetőségi tagként a Magyar Hemofília Egyesületben dolgozott.

1999-ben Magyarországon elsőként alkalmazta és vezette be a rFVIIa (inj. NovoSeven) terápiát nagy inhibitor titerű, súlyos B hemofíliás gyermek kisműtétje (port a cath beültetés), majd 2001-ben jobb térdízületi synovectomiája kapcsán.

2008-ban implementálta, és azóta irányítása mellett sikeresen alkalmazzák hazánkban a német gyermekgyógyászok által kidolgozott, a korábban még nem kezelt, súlyos A hemofíliás kisgyermekben az inhibitor kialakulás csökkentését célzó korai kisdózisú, rendszeres profilaxist (Bréma- München protokoll).

2009-től szervezi a magyarországi súlyos vérzékeny betegek gyógytorna/ joint mobility programját.

Dr. Kardos Mária PhD
Mohácsi Kórház Csecsemő- és Gyermeosztály

Hemofiliás gyermek a családban

Felfogásom szerint – melyet gondozottjaimban is mindig tudatosítok – a hemofília nem hagyományos értelemben vett betegség, hanem veleszületett állapot, mely egy életre szól. Oka a véralvadás folyamatában kulcs szerepet játszó véralvadási fehérjék (VIII-as, vagy IX-es faktor) X kromoszómára lokalizálódó génjében bekövetkezett mutáció, melynek súlyossága a véralvadási faktorok termelődésének teljes vagy részleges hiányát okozza. Ennek eredménye a véralvadási folyamat elhúzódása: tehát a hemofiliásoknak is megalvad a vére, csak lassabban. A hemofília kezelésének alapja a hiányzó véralvadási faktor – napjainkban még kizárólagosan – intravénásan történő adása.

A hemofília öröklődő kórkép, egy családon belül a generációk egymásnak átadhatják. Fontos azonban tudni, hogy az esetek 20–30 %-ában újonnan kialakult genetikai hiba (mutáció) is okozhatja. Ha a szülők családjában már előfordult hemofília, a diagnózis már méhen belül, vagy megszületéskor megállapítható. Ha viszont a családban nem fordult elő, vagy nem emlékeznek rá, a súlyos hemofília tünetei általában az első életév

során jelentkeznek, amikor a kisgyermek már mozgékonyabb. Döntően a nehezen felszívódó bőrvérzések a „kék foltok”, vagy a sérülés (esés) kapcsán kialakuló szájüregi vérzés (típusosan a felsőajak és fogíny közötti szövetsérülés) hívja fel rá a figyelmet. A közepesen súlyos, vagy enyhe formák döntően sokkal később – általában baleset okozta sérülések, vagy műtétek során – kerülnek felismerésre.



Azok az édesanyák, akiknek családjában előfordult a hemofília aggódhatnak amiatt, hogy mi történhet babájukkal a terhesség, és különösen a szülés során. Az anyaméh és a magzatburok tökéletesen védi a magzatot, így a várandósság ideje alatt a magzat teljesen biztonságban van. Bár a normális lefolyású

hüvelyi szülés során az anya és megszületendő vérzékeny újszülött fejének szövetei egymáshoz idomulnak, és nem okoznak sérülést (vérzést), különösen a súlyos hemofiliás újszülött biztonsága érdekében mérlegelendő a császármetszéses szülés. A szüléssel összefüggő, kezelést igénylő vérzések ritkák, mégis egy elhúzódó, „nehéz” szülést követően – különösen központi idegrendszeri vérzés veszélyekor – az újszülöttet faktortóplálásban kell részesíteni a hemofília diagnózisának megerősítését követően, vagy ha az már prenatálisan ismert volt.

A szülőket – még akkor is, ha már a várandósság ideje alatt ismert, vagy valószínűsíthető, hogy hemofiliás fiúnak adnak életet – szinte kivétel nélkül elkeseríti, ha gyermeküknél a (súlyos) hemofília diagnosztizálásra kerül. Önmagában a betegség tényét is nehéz feldolgozni, elfogadása időbe telik. Részlet egy jelenleg 7 éves, kortársaival azonos életet élő súlyos „A” hemofiliás gyermek édesanyjának visszaemlékezéséből:

„Amikor megtudtam, hogy a kisfiam hemofiliás beteg lett, főleg egy teljesen egészséges fiúgyermek után, egy világ omlott össze bennem, borzasztó érzés volt, azt sem tudtam, hogy mihez fogok vele kezdeni, mivel tudtam, tisztában voltam vele, hogy milyen betegséggel állunk szemben, hisz a családomban volt egy beteg...

Iszonyú nehéz volt elfogadni, beletörődni, hogy soha nem gyógyulhat meg.

De már sikerült, túl vagyunk a nehézségeken, profilaxis mellett ugyanúgy élünk, mint más egészséges család!

Amíg pici volt, iszonyúan féltettük mindentől, még a széltől is óvtuk, főleg mikor elkezdett járni tanulni, minden percben ott voltam mellette, sosem hagytam egyedül, hogy elkerüljük a balesetet.

A hegyes, éles tárgyak kifejezetten nagy veszélyt jelentettek számára, és már pici korától kezdve tanítottam neki, hogy kerülje a „veszélyes” dolgokat, hogy ne kelljen kórházba kerülnie! Mostanra már „kicsit” nyugodtabb az életünk, mert hála Istennek, és a profi doktor nének semmi gond nincs, csak vizsgálatokra, ellenőrzésekre járunk be a kórházba! :-))”

A diagnózis tényének ismerete után fontos, hogy a szülőkből tudatosuljon: gyermeküknek ma hazánkban biztosított az a korszerű, a vérzések kialakulását megelőző kezelés, a profilaxis, melynek révén elérhető, hogy az életminőség ne különbözzön lényegesen az egészséges kortársaktól. A tudatosításban döntő szerepe van a hemofília ellátásban jártas, nagy tapasztalattal rendelkező hematológus szakorvosnak, aki a kezelést és a gondozást végzi, irányítja. Ugyanakkor nem nélkülözhető a háziorvossal való szoros

kapcsolat kialakítása sem. A háziorvoson kívül, a gyereket vizsgáló orvosoknak és a fogorvosnak is tudni kell a gyermek hemofíliájáról. Kisgyermekkortól rendszeresen kell járni fogorvoshoz!

A szülőknél tudatosítani kell, hogy orvoshoz kerüléskor – ha nem a hemofília gondozó orvosáról van szó – mindig hangsúlyozzák, hogy gyermekük vérzékenységben szenved, és faktor készítmény adását igényli!

Ma a kezelés miatt csak ritkán kell a kórházba befeküdni. A kezelés járóbeteg-

ellátásban történik mindaddig, amíg a család el nem sajátítja az otthoni kezelést. Általánosságban az ajánlható, hogy a gyerekeket kezelés során sosem szabad elválasztani szüleiktől. Sokkal egyszerűbb egy gyereket úgy kezelni, hogy valamelyik szülő ölében ül.

A profilaxist kontrollált otthoni kezelés (KOK) formájában javasolt folytatni, melyet megfelelő edukáció után az érintett családtagok biztonságosan, saját maguk, otthonukban tudnak végezni. Megkezdésének időpontját a vénás hozzáférés befolyásolja.



A faktorkészítmény (plazma eredetű vagy rekombinált) biztosítása a hemofília gondozó orvos kompetenciája, a szülővel való egyeztetés alapján. Napjainkban – a modern inaktiválási módszereknek köszönhetően – a plazma eredetű faktorkészítmények vírus fertőzés szempontjából biztonságosak.

A hemofília ellátás alapja, „arany standardja” a rendszeres, primér profilaxis az adott egyénre szabva. Ez az ún. személyre szabott profilaxis általában 2 éves életkor körül kezdődik, és a hemofília súlyosságán kívül – főként későbbi életkorban – figyelembe veszi az egyén életmódját, fizikai (sport) aktivitását is. Míg korábban a profilaxis célja a vérzések megelőzése volt, napjainkban a fő cél egyre inkább a teljes vérzésmenetség elérése, azaz az éves vérzésszám „nullá” – hoz közelítése.

A rendszeres primér (ízületvédő) profilaxis megkezdését súlyos „A” hemofíliás kisgyermekben megelőzi az ún. „inhibitor kialakulást megelőző profilaxis”.

Az inhibitorok (gátlótestek) az „A” és „B” hemofília kezelése során a beadott faktor ellen képződő ellenanyagok, melyek a molekula különböző részeihez kötődve gátolni tudják a faktor aktivitását, illetve lerövidítik annak féléletidejét a keringésben. Ennek következtében kiszámíthatatlanná, hatástalanná válik a VIII-as

vagy IX-es faktorpótlás, az érintettek a véralvadás megkerülő útján ható ún. „bypass” kezelést igényelnek. Idézet egy inhibitoros, súlyos „A” hemofíliás gyermek édesanyjától:

„Sajnos kisfiam szervezete nem fogadta jól a 8-as faktort, ellenanyagot termelt, így inhibitoros lett, és nem hatott így a 8-as faktor. Ezek után csak akkor kaptunk „faktort”, NOVOSEVENT, amikor bevérzett pl. a lába, könyöke, bokája. Sokszor későn vettük észre, mert el is titkolta, hogy ne kelljen menni a kórházba. Nagyon nehéz észrevenni, mert alattomosan lassan vérzik be pl. az ízület vagy izomzat.

Sok idő kellett ahhoz, hogy tudatosuljon, igenis nagyon komolyan kell venni a betegséget főleg az izom, ízület, fej vérzéseket. Először akkor ijedtünk meg, amikor 2-3 évesen beütötte a száját és a fogínye elkezdett vérezni és nem akart elállni.,,

Az inhibitoros hemofília tehát súlyos, és költséges szövődmény, így megelőzése döntő fontosságú.

Az inhibitor megelőzését célzó kezelés Magyarországon általában 10-12 hónapos kor körül kezdődik és kb. 1 évig tart heti egyszeri, kis dóziszú VIII-as faktor adásával, és az inhibitor képződését elősegíthető kockázati tényezők (döntően a vérzés) egyidejű kerülésével.

A 6-7 hónapos kortól kúszó, majd 11 hónapos kora körül felkapaszkodó és fenekére eső csecsemőkön a sérülésnek megfelelően bőrvérzések jelenhetnek meg, főként karokon, lábakon, csípőn, farpofákon, melyek csaknem mindig felületesek, mivel a zsírpárna védelmet nyújt. Bár csak ritkán fájdalmasak és veszélyesek, valamint az ízületi bevérzések is ritkák, a kúszó-mászó, tottyogó kisgyermeknek mégis ajánlott az ízületvédők (térd, boka) használata. Az ízületek bekötözése azonban kerülendő, mert izom hypotóniát (izomvesztést) és instabilitást eredményezhet.

A mozgás koordináció hiánya miatt a tottyogó kisgyermek gyakorta elveszítheti egyensúlyát, mely fejsérülést, következményes koponyaűri vérzést okozhat, ezért fontos a kutacsvédő használata. A későbbi életkorban is fontos a koponya védelme szorosan a fejhez illeszkedő sisakkal, különösen sportolás, vagy autóban való utazás esetén. Az utóbbi esetben fontos a biztonsági gyermekülés használata, még rövid utakon is!

A hemofiliás csecsemők és kisgyermekek védőoltását subcután (bőr alá) kell adni. Az izomba történő védőoltás tilos!

A fogzás, majd később a fogváltás is ugyanúgy zajlik, mint az egészséges gyermekeknél. Általában kezelést nem igénylő, kis vérzéssel járnak.

A család életében az egyik legnagyobb dolog, ahogy végig követheti, hogyan bontakozik ki gyermekük értelme, hogyan fedezi fel világot azáltal, hogy mindent – döntően potenciálisan veszélyes dolgokat – kipróbál. Nem kivétel ez alól a hemofiliás gyermek sem! A normális fejlődéshez szükség van a felfedezés ösztönző hatására, melyhez szerető biztonságos, szorongás nélküli környezetre van szükség. Ahogy a hemofiliás kisgyermek nő, meg kell tanulnia játszani, és más gyerekekkel kapcsolatot teremteni. Erre nagyon jó alkalmat teremt az óvodai környezet. Fontos azonban, hogy az óvónők, gondozónők – ugyanúgy, mint később, iskolába kerüléskor az osztályfőnők, tanárok – tisztában legyenek azzal, hogy óvodásuk/tanítványuk vérzékeny, és hogy az mivel jár.

Saját gondozási gyakorlatomban mindig rendkívül hasznosnak bizonyult „A tanítványom vérzékeny” címet viselő találkozók megszervezése, ahol barátságos helyen (sohasem kórházban!) a hemofiliás gyermek és családja, a hemofília gondozó team tagjai, és az óvodapedagógusok, tanárok, testnevelő tanárok, osztályfőnökök (ha lehetőség van rá az intézmény igazgatója) kötetlen beszélgetése, kérdések-válaszok feltevése és adása kölcsönösen segíthet a vérzékenység lényegének megértésében, és abban, hogyan lehet egyensúlyt kialakítani óvodai-iskolai elvárásokkal.



A gyermekközösségbe való kerülés után az óvodapedagógusokon, tanárokon, családtagokon kívül fontos, hogy a közösség tagjai, maguk a gyerekek is tudják, vérzékeny óvoda/iskolatársuk van.

Ma Magyarországon a hemofíliások biztonságos véralvadási faktor ellátását az állam ingyenesen biztosítja. Az évente 1 főre jutó 10 NE/fő/év faktormennyiséggel – az összehasonlítás alapja – hazánk a fejlett hemofília ellátást nyújtó európai országok között van!

Ennek köszönhetően a személyre szabott, rendszeres profilaxissal a hemofíliás gyermekek nemcsak, hogy igen ritkán hiányoznak az iskolából (döntően nem a vérzés, hanem egyéb gyermekkori betegség következtében), de napjainkban már lehetőség nyílik az iskolai testnevelésben, illetve sporttevékenységben való részvételre is.

Néhány alapszabály:

- Hemofíliás gyermek versenyszerűen nem sportolhat (kivéve sakk)!

- Kerülni kell a küzdősportokat!
- Mindig egyénileg kell meghatározni, azt a sporttevékenységet, mely biztonsággal végezhető!
- A fizikai aktivitás és sporttevékenység sérüléssel járhat, ezért a biztonságos faktorszint mellett a megfelelő védőfelszerelésre is szükség van!

Az iskolai tanulmányok magántanulóként való végzése – még inhibitoros hemofíliásokban is – kerülendő, nem javasolt!

Az iskolában, a kortársakkal való együtt tanulás segít az emberi kapcsolatok, barátságok kialakításában, az életre szóló vérzékenységgel való együttélés elfogadásában, és a pályaválasztás megköny-

nyítésében. Fontos, hogy a pályaválasztás folyamata már korai tinédzserkorban megkezdődjön a tanárok, szülők és a gondozó orvosok bevonásával, szoros együttműködésével.

Egy gyermek érkezése a családba az élet csodáinak egyike. Egy hemofíliás gyermek születése is ugyanolyan öröm, mint bármely más gyermeké, hiszen napjainkban megvan a lehetősége arra, hogy teljes életet éljen. Az orvos feladata a korrekt, érzelmektől mentes, a szülői döntést nem irányító, nem befolyásoló tájékoztatás.

A döntés joga kizárólagosan a szülőké!

Hogyan is vélekedik az egyik hemofíliás gyermek édesanyja?



„Fiúnk már 10 éves nagyfiú lett, szeret iskolába járni, szeretik az osztálytársak, védik minden akadálytól, és segítik, akár csak a tanárok!

A testvérek is segítik mindenben, nagyon jó testvérek!

Apuka sokat dolgozik, de szabadidejében sokat beszélgetnek, játszanak, kirándulnak.

A mi feladatunk vigyázni rá, óvni, jó útra terelni!

Mindenben segíteni fogjuk örökké!

Sokszor kívántam, bárcsak átvehetném a betegségét, és ő egészséges lehetne!

Ha tudtam volna a terhességem alatt, hogy ilyen súlyos betegséggel születik, a sok nehézség ellenére is ugyanígy a legboldogabban vállaltam volna minden felelősséget, és újból így tennék, mert nélküle nem lenne teljes az életünk, és nagyon örülünk, hogy van egy csodálatos FIÚNK!”

MAGYAR HEMOFÍLIA EGYESÜLET

A Magyar Hemofília Egyesület a különféle veleszületett vérzékenységekben szenvedő betegek országos, közhasznú érdekvédelmi társadalmi szervezete, a Hemofília Világszövetség és az Európai Hemofília Konzorcium hivatalos magyarországi képviselője. Az egyesületet hemofiliás betegek alapították 1990-ben, jelenlegi taglétszáma hatszáz fő. Egyesületünk lassan harminc éve az orvostársadalommal együttműködve fejti ki tevékenységét az országosan egységes, egyenlő esélyeket biztosító, európai standardoknak megfelelő magas színvonalú és biztonságos faktorellátás és hemofília-gondozás megteremtése, valamint a betegek, az orvosok és a magyar társadalom felvilágosítása és képzése érdekében. Egyesületünknek fontos szerepe volt a vírusinaktivált véralvadási faktorkészítmények hazai bevezetésében, a preventív kezelés elfogadtatásában, az otthoni önkezelés bevezetésében, és a legbiztonságosabbnak tartott rekombináns készítmények térnyerésében.

A MAGYAR HEMOFÍLIA EGYESÜLET TEVÉKENYSÉGE:

- vérzékeny betegek közösségi és egyéni érdekképviselése
- ismeretterjesztő kiadványok, könyvek megjelentetése, edukáció, konferenciák szervezése
- online ismeretterjesztés, felvilágosítás a betegek és az orvosok körében
- ingyenes nyári rehabilitációs tábor vérzékeny gyermekeknek
- öninjekciózás és otthoni kezelés megtanítása
- otthoni gyógytorna szolgáltatás idős, mozgássérült, rászoruló hemofiliás betegeknek
- vérzékeny betegek összefogása, közösségi programok szervezése
- kezelőorvosok, gyógytornászok, nővérek munkájának támogatása, továbbképzésük elősegítése
- együttműködés a hazai, határon túli és külföldi betegszervezetekkel, a Hemofília Világszövetséggel és az Európai Hemofília Konzorciummal