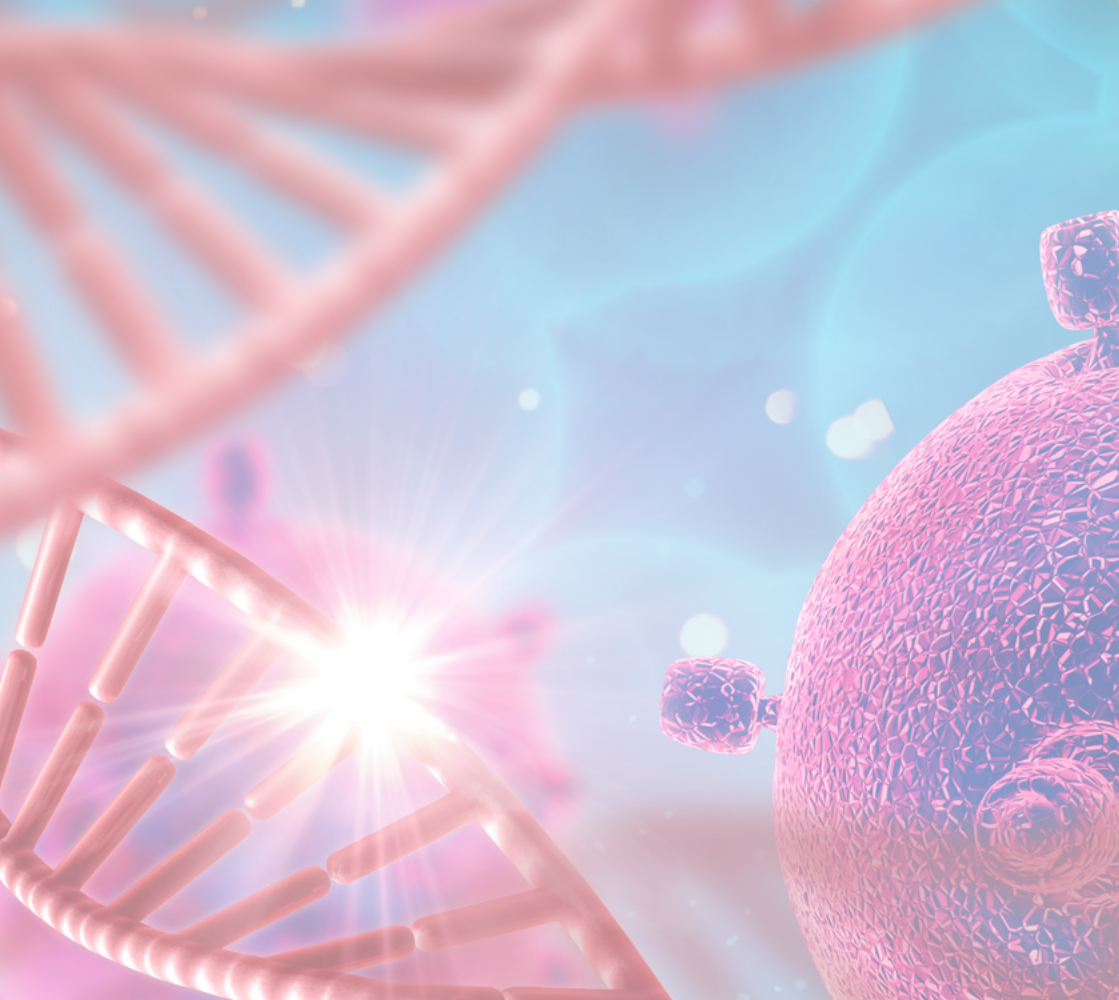


VZÁCNÁ GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ V ROMSKÉ POPULACI: JEJICH DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Milan Macek, Petra Hátlová a kolektiv autorů



Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP

Zvýšení dostupnosti cílené prevence a včasné diagnostiky specifických přenosných a nepřenositelných onemocnění ve vybraných sociálně vyloučených lokalitách s romskými komunitami, reg. č. projektu: ZD-ZDOVA2-001

Iceland 
Liechtenstein
Norway grants



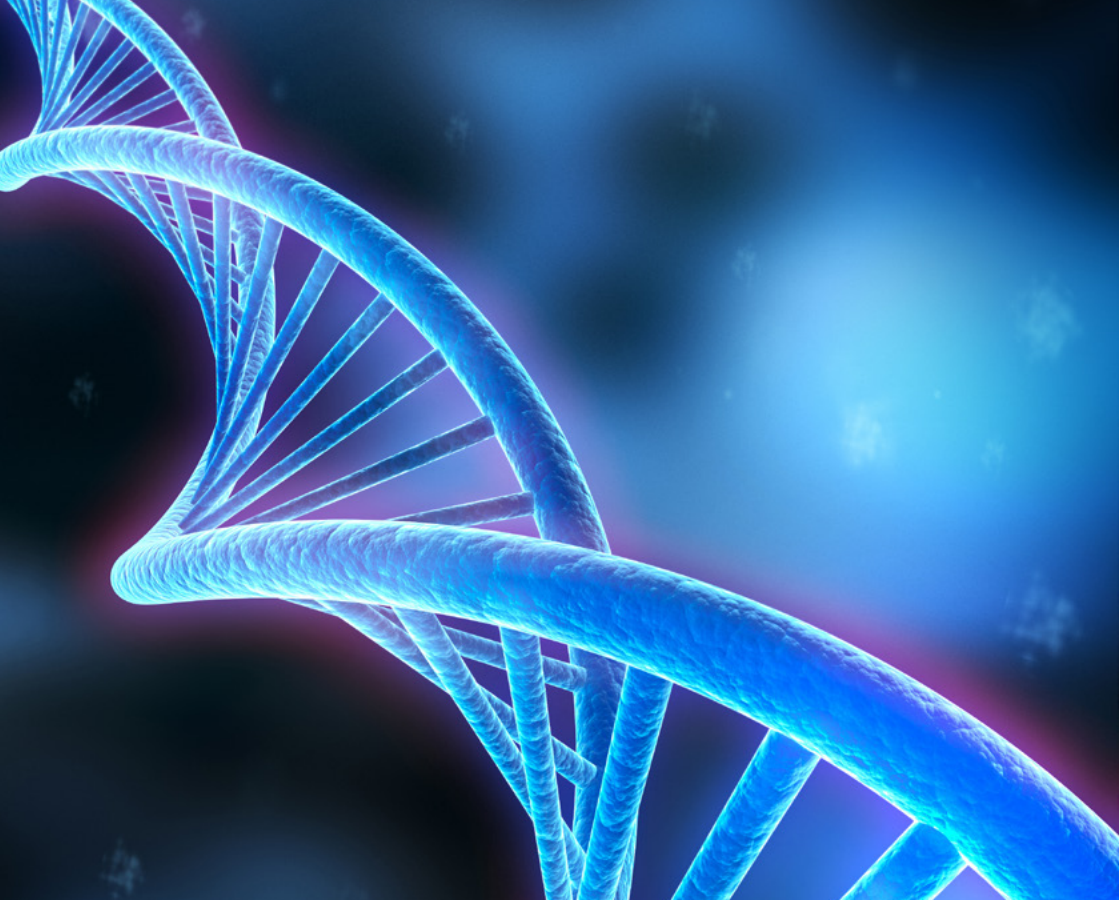
MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY



FN MOTOL

OBSAH:

Projekt EEA / Norských fondů	4
Co jsou vzácná onemocnění	5
Ultravzácná onemocnění	14
Vzácná neurologická onemocnění	22
Vzácná onemocnění ledvin	30
Vzácná oční onemocnění	36
Vzácná kardiogenetická onemocnění	44
Vzácná genetická onemocnění ve stomatologii	54
Vzácné genetické vady sluchu	60
Dermatologické onemocnění s genetickou příčinou	66
Jak komunikovat s romskou komunitou, když se v rodině objeví dítě se vzácným onemocněním	72
Kde je možné hledat pomoc	78



Projekt EEA / Norských fondů *Zvýšení dostupnosti cílené prevence a včasné diagnostiky specifických přenosných a nepřenositelných onemocnění ve vybraných sociálně vyloučených lokalitách s romskými komunitami* je zaměřen na zvýšení povědomí o specifických genetických onemocněních vyskytujících se v romské populaci. Cílem projektu je zároveň informovat o síti odborných pracovišť, která tato onemocnění mohou cíleně diagnostikovat a zajistit jejich léčbu. Projekt je veden i jako pomoc kolegům – lékařům z terénu a má jim pomoci se zorientovat jak v samotné problematice vzácných genetických onemocnění ve vyloučených lokalitách, tak je nasměrovat v péči o pacienta, u kterého pojmu podezření na některé z těchto onemocnění.

Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

CO JSOU VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

Vzácná onemocnění (VO) jsou definovaná prevalenčně podle Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění a jsou tak označována onemocnění, která se týkají jednoho z méně než 2000 jedinců v obecné populaci nebo méně než pěti jedinců na 10 000 osob ve Společenství.

Společnou charakteristikou této skupiny onemocnění je, že jsou vzácná v obecné populaci, ale zároveň zahrnují celou medicínu, dotýkají se všech specializací a odborností. Dalším specifikem je, že je u nich silná genetická komponenta; genetika u VO hraje dominantní roli a víc než 80 % VO je tohoto typu. Patří sem nejrůznější syndromová onemocnění, neurovývojové poruchy, endokrinologická onemocnění či vrozené poruchy metabolismu. Této skupině onemocnění se také říká sirotčí (orphan) onemocnění či mendelistická onemocnění podle moravského rodáka Gregora J. Mendela, který formuloval zákony dědičnosti v roce 1865.

Podstatné pro VO je, že mají velmi omezenou prognózu *quoad vitam* čili celkovou prognózu přežití a úrovně kvality života a zahrnují více než 35 % mortality dětí do jednoho roku života. Ve věkové skupině dětí od jednoho roku do pěti let má problémy 10 % dětí a ve 12 % se potíže mohou vyskytnout u adolescentů do 15 let věku. Jsou i vzácné hereditární nádorové syndromy, které se často projeví až v dospělosti. Odhaduje se, že VO je asi 5000, některé údaje uvádějí 7000; jejich počet není zcela jasný, protože stále probíhá celá řada studií, které diagnostiku onemocnění a jejich zařazení zpřesňují. Pokud bychom celosvětově odhlédli od individuálních kazuistik, bude řeč asi o 1200 onemocnění ročně, což v přepočtu vychází přibližně na dvacet milionů osob v celé Evropské unii, které mají celoživotní riziko jednoho ze VO.

Problémem, který v danou dobu v rámci systému péče a úhrad řešíme se Státním zdravotním ústavem (www.szu.cz) a s Ústavem zdravotních informací a statistiky (www.uzis.cz) je skutečnost, že pouze

200 z uvedených 5000–7000 diagnóz je jednoznačně kodifikováno v Mezinárodní klasifikaci nemocí v její současné verzi MKN 10. Máme však naději, že brzy bude v platnosti MKN 11, kde VO budou uvedena a umožní nám přesněji tato onemocnění ve zdravotních systémech sledovat a získávat potřebná data. V současné době jsme také do zdravotního systému zavedli tzv. orphakódy, které kódují všechna VO a jsou podkladem pro MKN-11 (<https://slg.cz/vzacna-onemocneni/>).

Pět důležitých P

V péči o VO platí tzv. pět P: Nejprve je potřeba na VO „pomyslet“ (ze strany pediatriů) a „poslat“ (odeslat z terénní praxe do specializovaných center), „poznat“ (ze strany mezioborových týmů vedených lékařským genetiky), „pomoci“ (ze strany lékařů-specialistů v rámci mezioborových týmů) a „profinancovat“ (jejich diagnostiku a léčbu ze strany zdravotních systémů).

V praxi pediatriů je velmi složité **pomyslet** na to, že některé z dětí, které mají registrované, může mít jedno ze VO, protože příznaky těchto onemocnění nejsou specifické. Takovým příkladem, co by mohlo vést k myšlence na VO, je, když např. maminka v ordinaci řekne: „Paní doktorko / pane doktore, stolice dítěte zvláštěně zapáchá a nemohu vymýt nočník, protože je taková mastná.“ V takovém případě může jít o celiakii. Je však možné pomyslet i na cystickou fibrózu, ovšem na tu u nás běží už deset let novorozenecký screening (www.novorozeneckyscreening.cz), takže ta je téměř nepravděpodobná. Dalším příkladem je, že rodič uvede, že moč dítěte divně zapáchá. V takovém případě je možné pomyslet na některou z metabolických vad. Signálních příznaků, které mohou vést k úvaze o vzácném genetickém onemocnění, je celá řada a v následujících kapitolách na ně bude upozorněno.

V této souvislosti provozujeme společně s Českou asociací pro vzácná onemocnění (www.vzacna-onemocneni.cz) **help linku** – help@vzacna-onemocneni.cz, kam se mohou pediatrii v rámci projektu Včasná diagnóza (<https://vzacna-onemocneni.cz/projekty/#helplinka> a <https://vzacna-onemocneni.cz/projekty/>) obrátit s prosbou o pomoc. Naší snahou je, aby byla poskytnuta co nejrychlejší a nejlepší péče pacientovi

se VO a jeho rodině, optimálně ve sdílené péči v místě bydliště společně s praktickými dětskými lékaři.

Pokud praktický lékař pro děti a dorost dojde k podezření na vzácné onemocnění, neměl by se bát dítě **poslat** na specializované vyšetření do regionálního pracoviště lékařské genetiky. Lékaři by se neměli „bát“, že takto odeslaný pacient půjde do jejich indukce ze strany plátců. Genetici si tyto pacienty přebírají do péče a přebírají je i do samo-indukce, čímž lékařům z terénu nehrozí žádné finanční zatížení. Na nás geneticích následně je toto VO **poznat**, tj. diagnostikovat, o jakou genetickou vadu se jedná, a současně předat pacienta a jeho rodinu do mezioborové péče s dalšími lékařskými specializacemi. Společně s odbornými lékaři je naším úkolem **pomoci**, to znamená zajistit léčbu symptomatickou či kauzální, případně i léčbu paliativní. Naším dalším úkolem je i léčbu **profinancovat**, protože diagnostika a léčba VO je individuální a velmi nákladná.

Důležité mezinárodní zkušenosti

Při diagnostice a léčbě VO je nezbytná i mezinárodní spolupráce. Malý počet pacientů, třeba dva tři v Česku, tři na Slovensku, dva v Maďarsku a dvacet v Německu, znamená nedostatečné zkušenosti s diagnostikou a léčbou, a proto je na místě vzájemné sdílení informací a mezinárodní spolupráce.

Všeobecná kritéria, která platí při managementu řešení VO, jsou všeobecně platná. Patří mezi ně např. posílení role pacientů a patientských organizací (tzv. patient empowerment). Patientské organizace jsou našimi partnery, pravda je i to, že pacienti a jejich rodinní příslušníci jsou mnohdy nejlepší experti na „své“ VO a my k nim přistupujeme jako k partnerům, kteří o daném VO vědí mnohdy více než my, zejména v oblasti sociálně zdravotního pomezí.


Ke všeobecným pravidlům patří i rozvoj výzkumu (domácího a mezinárodního) a spolupracujeme s pacienty na výuce mediků na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy, řešíme i problematiku přeshraniční péče, naši pacienti se účastní řady mezinárodních klinických studií, na dálku

poskytujeme konzultace a zavádíme do oboru i telemedicínu dle současné české legislativy.

Problematice managementu péče se věnuje i připravovaná Národní strategie pro vzácná onemocnění pro roky 2024–2034. To je dokument, který se stane usnesením Vlády České republiky, což by nám umožnilo jednat na úrovni zdravotních pojišťoven a na úrovni Ministerstva práce a sociálních věcí o tom, aby problematika VO byla plně integrována do našeho zdravotního systému. Z této Národní strategie pak vyplývají i konkrétní tříleté Národní akční plány, které konkretizují jednotlivé kroky a zodpovědné osoby a instituce. Plánovaná strategie vychází z předchozí desetileté Národní strategie a tří návazných Národních akčních plánů (<https://www.databaze-strategie.cz/cz/mzd/strategie/3.narodni-akcni-plan-pro-vzacna-onemocneni-2018-2020>; www.mzcr.cz/narodni-akcni-plan-pro-vzacna-onemocneni-na-leta-2012-2014; <https://www.mzcr.cz/narodni-akcni-plan-pro-vzacna-onemocneni-na-leta-2015-2017>).

Důležitá je v rámci diagnostiky koordinace

V České republice vznikla v roce 2012 základní – pilotní síť center pro VO, jejíž statut však nebyl v roce 2015 prodloužen. Přesto jedním z trvalých dopadů této pilotní fáze je, že vzniklo Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění (www.nkcvo.cz; NKCVO), které je na našem pracovišti Ústavu biologie a lékařské genetiky ve Fakultní nemocnici v Motole. NKCVO má akreditaci do roku 2025 a koordinuje diagnostiku a mezinárodní aktivity v oblasti VO v České republice. Společně s kolegy ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a FN Brno a sítí regionálních genetických pracovišť (<https://slg.cz/pracoviste/kg/>) se snažíme diagnostickou péči koordinovat a napojovat na mezinárodní aktivity, jako je např. projekt Solve-RD.eu. Cílem je zajistit co nejrychlejší diagnostiku a tam, kde selže klasický přístup laboratorní, ať už laboratorní vyšetření, či třeba rentgenologie, integrujeme výsledky získané na klinické úrovni od oftalmologů, neurologů a podobně a stav pacienta sledujeme „holisticky“ nebo doplňujeme specializované genetické vyšetření celého lidského exomu nebo i genomu. Jakmile se nám podaří stanovit diagnózu VO, předáváme pacienta příslušným odbor-



ným pracovištím (neurologie, endokrinologie, kardiologie a podobně). Včasná diagnóza především zabrání dlouhému cestování, kdy pacient a jeho rodina chodí od specialistovi ke specialistovi, kteří vždy vyšetří potíže, které náleží jejich odbornosti, ale obvykle nemají šanci své poznatky začlenit do konečné fáze diagnostiky – tomuto procesu se trefně říká „diagnostická odyssea“. Vzácná onemocnění jsou multi-organová postižení, vždy je jen otázkou, který orgán je postižen jako první, kde se symptomy projeví nejdříve a kterého specialistu pacient a jeho rodina navštíví prvního v pořadí.

Po stanovení etiologické diagnózy, to znamená určení, jaká patogenní genetická varianta je u pacienta přítomna, přichází další fáze, kdy se rodiče začnou ptát na osud dítěte. Chtějí vědět, zda jejich dítě bude moci studovat, zda bude potřebovat zvláštní péči, co pro něj bude stresující, v čem má možnost vynikat a podobně. Proto je nutné znát i tzv. sociální diagnózu a sociální prognózu. Touto cestou v rámci komplexní péče o pacienty se VO chceme jít, to by mělo být součástí běžné praxe, tak jak to vidíme u našich norských partnerů z národního centra Frambu.no. Při určení sociální diagnózy je nezastupitelná konzultační role patientských organizací.

Snažíme se praktickým lékařům pomoci

Součástí diagnostiky a péče o pacienty se VO je spolupráce a školení praktických lékařů pro děti a dorost. K dispozici pro laickou i odbornou veřejnost jsou webové stránky sponzorované projektem EEA/ Norských fondů (<https://nf.ublg.cz/>), kde je možné získat základní informace důležité pro diagnostiku a léčbu VO a kde mohou ze zkušeností pacientů čerpat jak pacienti a jejich rodiny, tak i praktičtí lékaři. V rámci tohoto projektu se rovněž zaměřujeme na specifickou problematiku VO u romské populace ve vyloučených lokalitách.

Screenujeme, co se dá...


V České republice probíhá i plošný **novorozenecký screening** na 18 nemocí, u nichž hrozí riziko z prodlení. Jde o závažná VO, kde není možné spoléhat na opožděnou klinickou a laboratorní diagnostiku. V tomto ohledu spolupracujeme s Centrem pro novorozenecký screening při VFN Praha a Národním screeningovým centrem v Brně (<https://nsc.uzis.cz>) a snažíme se počet screenovaných vzácných onemocnění i rozšířit. Od přelomu let 2021–2022 byla do testovacího panelu zařazena v rámci pilotního programu i spinální muskulární atrofie (SMA) a těžké kombinované imunodeficiencie (SCID). První úspěšně zachycené případy těchto VO již máme. Statistický předpoklad je, že v rámci screeningu zachytíme každého přibližně tisícího dvouletého novorozence s jedním z těchto VO. Z hlediska veřejného zdravotnictví jde o stovky případů ročně. Pro děti a jejich rodiny to je však zásadní krok, neboť dostanou včasnou diagnostiku a zdravotnickou péči. O novorozeneckém screeningu se můžete více dozvědět na portále www.novorozeneckyscreening.cz.

Specifika romské populace

V rámci projektu VO financovaného z EEA / Norských fondů jsme se mimo jiné zaměřili i na romskou populaci, ve které se vyskytují specifická VO, která jsou dána především populačně genetickou historií a relativní společenskou a geografickou izolovaností evropských romských populací. Tato onemocnění převážně zůstávají nediagnostikovaná či špatně diagnostikovaná a zdravotní systém o nich často vůbec nic neví. Typickým příkladem jsou formy vzácných očních onemocnění, kdy děti špatně vidí, či neurosenzorická onemocnění, kdy děti špatně slyší, což může souviset i se školním neprospíváním. Naším cílem v tomto směru je oddělit zanedbání péče o dítě od genetických příčin, které se odrážejí v jeho neprospívání psychickém, intelektuálním a mnohdy i fyzickém. Cílem je i snížení sociálního vyloučení, s tím jde ruku v ruce i snaha o zařazení pacientů do normálního sociálního a ekonomicky aktivního života. V tomto projektu spolupracujeme s našimi kolegy ze Slovenska, Rumunska, Polska, z Řecka, protože tato problematika se týká i těchto států, ve kterých jsou větší romské komunity.

Se Státním zdravotním ústavem (SZÚ) jsme provedli analýzu vyloučených lokalit a připravili jsme spolupráci s **romskými mediátory**, kteří působí ve vyloučených lokalitách společně s praktickými dětskými lékaři. Jde nám o to, aby se postupovalo podle principu pěti P (viz výše). Při SZÚ vzniklo i Centrum podpory veřejného zdraví, kde jsou popsány a definovány hlavní zásady zdravého způsobu života, které většinová populace zná a má je plně osvojené, například problematika stravování, aktivního pohybu, infekčních onemocnění, snižování zdravotních rizik a podobně. Z nich vyplývající doporučení se s pomocí romských mediátorů snažíme předávat přímo do terénu ve vyloučených lokalitách, kde jsou jejich znalosti a zařazení do běžného života dosud nedostatečné.

Pro pediatry to v praxi znamená například to, že pokud budou mít v péči romské dítě, u něhož odhalí problém a vysloví podezření na VO, romský mediátor zajistí, aby rodina s lékařem spolupracovala. Tento koordinovaný přístup pediatrovi umožní dítě v rámci své ordinace vyšetřit a následně odeslat do specializovaného pracoviště, případně

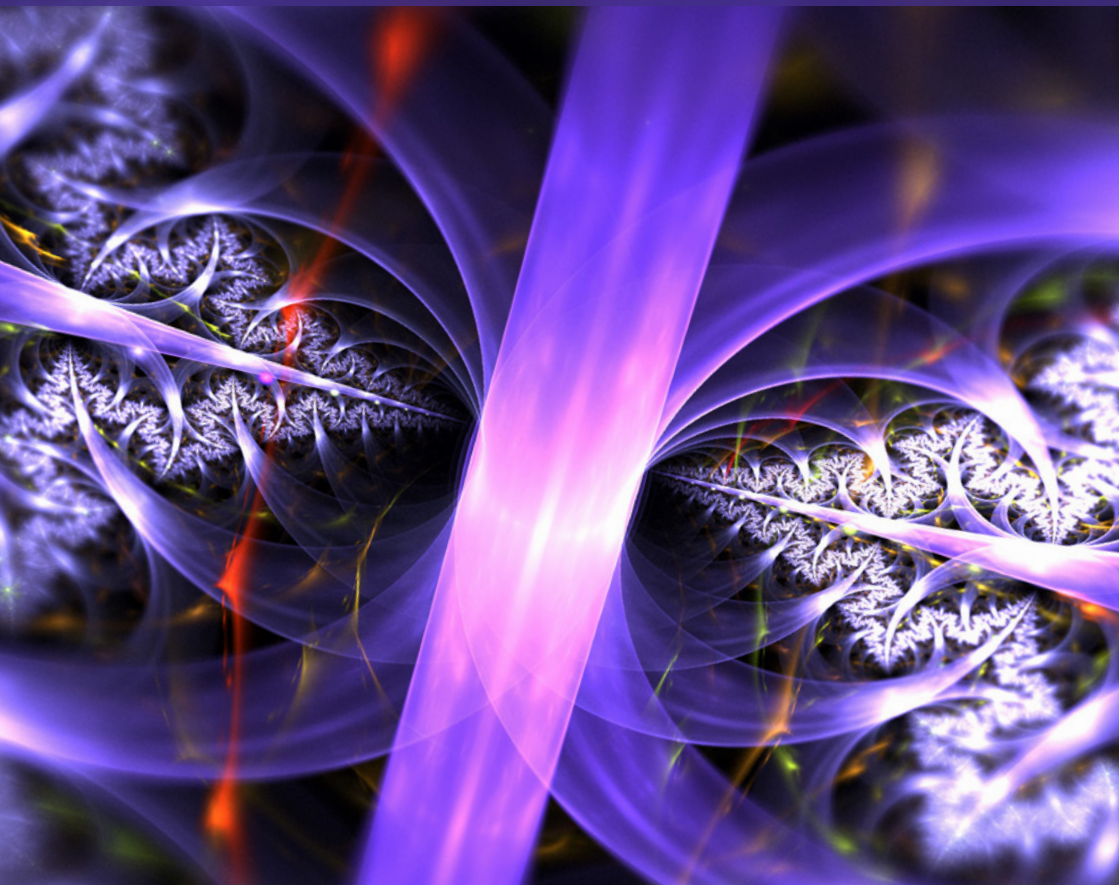


nás může kontaktovat přes uvedenou help linku, aby se dítě dostalo co nejrychleji do odborné péče. Samozřejmě jde o celostátní projekt s regionálním pokrytím, takže dítě nemusí být vždy a nutně odesláno do Prahy či Brna, ale může být předáno do nejbližšího zařízení, aby byla v maximální možné míře zachována regionalita a dostupnost péče. Projekt doprovází přísná legislativa, která chrání pacienta a jeho rodinu před společenskými a sociálními dopady neočekávaných genetických nálezů a případnou stigmatizací (§ 28–29 zákona 373/2011 Sb.). Včasná diagnostika vzácných genetických onemocnění ve vyloučených lokalitách by měla přinést zlepšení zdravotních a sociokulturních podmínek a měla by pomoci lékařům i pacientům ve zprehlednění zdravotní a sociální situace v těchto lokalitách.

Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol – Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění (www.fnmotol.cz/ublg)



ULTRAVZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ



Vzácná onemocnění (VO) jsou klinicky heterogenní, převážně dědičná, multisystémová onemocnění s velmi nízkou prevalencí v populaci. Vzácná onemocnění mají závažný dopad na kvalitu života a sociální začlenění pacienta, popřípadě ohrožují jeho život. Za VO jsou podle Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění považována taková onemocnění, která se vyskytují s prevalencí menší než pět jedinců na 10 000 osob ve Společenství.

Za ultravzácná onemocnění jsou podle National Institute for Health and Care Excellence for drugs (NICE) považována onemocnění, která se vyskytují s prevalencí menší než 1 případ na 50 000 osob. Podle zkušeností však víme, že jsou tato onemocnění ještě vzácnější, mnohdy s výskytem do třiceti popsaných případů na celém světě. Vzácná a ultravzácná onemocnění mají velmi podobné problémy s tím, že u ultravzácných onemocnění jsou tyto ještě závažnější.

Co obnáší mít ultravzácné onemocnění:

- nižší povědomí o těchto onemocněních mezi populací;
- obtížnější diagnostiku;
- neinformovanost mezi lékaři;
- obtížnější vývoj léčivých přípravků pro vzácná onemocnění (LPVO, Orphan Drugs); www.orpha.net.

Vzácných onemocnění je známo kolem 5000–7000, přičemž 50 % z nich postihuje děti. Přestože jsou jednotlivé případy velice vzácné, dohromady je jimi postiženo až 30 milionů lidí v Evropské unii a až 300 milionů jedinců celosvětově.

Česká asociace pro vzácná onemocnění

V České republice zastřešuje patientské organizace **Česká asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO)**; www.vzacna-onemocneni.cz). V současné době ČAVO sdružuje 44 členských patientských organizací, má také více než 100 individuálních členů a prozatím kolem 30 členů s ultravzácnou diagnózou. Posláním ČAVO je sdružovat organizace pacientů, „centrálně“ zastupovat pacienty se VO, posilovat povědomí o specifické problematice VO mezi odborníky ve zdravotnictví, představiteli státních i mezinárodních institucí a laickou veřejností.

ČAVO řeší i nejpálčivější otázky týkající se vzácných onemocnění (VO) a to:

- nedostatek informací;
- nedostatek odborníků;
- nedokonalou multidisciplinární/centrovou péči;
- pozdní diagnostiku;
- absenci léčivých přípravků pro VO, pouze 5–6 % VO má specifickou léčbu pomocí LPVO;
- nedostatečný systém sociálních dávek;
- nepochopení okolí pacientů s VO, např. ve škole nebo v každodenním životě.

Při Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol bylo v roce 2012 ustanoveno **Národní koordinační centrum pro vzácná onemocnění** (NKCVO; www.nkcvo.cz). Od počátku své existence úzce spolupracuje s ČAVO a odborně/metodicky koordinuje jeho činnost.

Problematika ultravzácných onemocnění

Díky novým vyšetřovacím celogenomovým platformám, zejména masivně paralelnímu sekvenování (next generation sequencing, NGS), stále přibývá jedinců s diagnostikovaným ultravzácným onemocněním. Aktuálně používáme analýzu klinického exomu, plného exomu nebo v indikovaných případech i celého lidského genomu.

Například ve Velké Británii se ročně narodí přibližně 6000 dětí se syndromem beze jména – genetickým onemocněním tak vzácným, že je nepravděpodobné, že bude diagnostikováno. Jedinou specializovanou podpůrnou organizací v UK, která sdružuje rodiny dětí a mladých dospělých od narození do 25 let postiženým dosud nediodagnostikovaným onemocněním (u těchto dětí je zjevné, že mají nějaký genetický syndrom či genetickou afekci, ale zatím není známo jakou), je organizace SWAN UK (Syndromes Without A Name), která je provozována charitativní organizací Genetic Alliance UK.

Jsou to děti, pro něž jsou typické tyto příznaky:

- opoždění psychomotorického vývoje;
- intelektová nedostatečnost;
- epileptické záchvaty;
- poruchy učení;
- různé vývojové vady;
- obličejová dysmorfie.

Tři hlavní důvody, proč může genetická afekce zůstat nediodagnostikovaná:

- Jde o „nejvzácnější ze vzácných“, tj. o afekci, která dosud nebyla pozorována, a proto není správně diagnostikována.
- Jde o neobvyklou manifestaci známé vzácné afekce (příznaky nemocných se liší od příznaků běžně pozorovaných u pacientů se stejnou afekcí), proto tedy nejsou testovány, protože není na danou afekci klinické podezření.
- Nález varianty nejasného klinického významu (variant of unknown significance, VUS) neposkytuje podklady pro jednoznačné určení, že jde o příčinu obtíží daného pacienta.

Víme, že nálezy z klinického exomu, exomového sekvenování i genomového sekvenování mohou být v čase přehodnocovány a varianta, která je v současnosti klasifikována jako varianta nejasného klinického významu, může být později a s přibývajícimi informacemi v genetických databázích reklasifikována, a tak může být přehodnocen její celkový význam.

Diagnostická odyssea a Platforma pro ultravzácné a nediodagnostikované

Diagnostická odyssea je cesta pacienta se VO nebo dosud nediodagnostikovaným/ultravzácným onemocněním k diagnóze. V současné době je v EU udáváno, že tato odyssea trvá v průměru pět let a často i mnohem déle. Začíná prvními příznaky, je velmi klikatá a spleťitá

a pacienti během ní navštěvují řadu odborných ambulancí a specialistů. V lepším případě k diagnóze dospějí a mohou se obrátit na patientské organizace. V horším případě je veškerá diagnostika nevytěžná. Takoví pacienti a jejich rodiny mohou kontaktovat Platformu pro ultrazvácné a nedagnostikované, která byla založena na podzim roku 2021 pod záštitou ČAVO, ve spolupráci s NKCVO (vzacna-onemocneni.cz/projekty/#ultrazvacni). Smyslem této platformy je sdružovat rodiny, poskytnout jim maximální podporu a sdílení informací. Projekt podporuje zapojení pacientů do výzkumných programů vedoucích k uzavření jejich diagnózy a v případě úspěšného ukončení diagnostického procesu též k jejich propojení s dalšími pacienty/rodinami.

Proč je nezbytné znát diagnózu onemocnění

Pro odborníky:

- pochopení příčin onemocnění;
- znát pravděpodobné příznaky onemocnění;
- znát pravděpodobnou prognózu;
- možnost uspokojovat a předvídat potřeby jedince s daným onemocněním;
- v unikátních případech možnost terapeutického ovlivnění;
- možnost spolupráce v rámci specifických Evropských referenčních sítí pro VO (European reference networks, ERN; health.ec.europa.eu/european-reference-networks_cs).

Pro rodiny s postiženými dětmi:

- možnost spojit se s ostatními s podobným postižením, s podobnou genetickou afekcí;
- zapojit se do příslušných podpůrných sítí a organizací.

Problémy spojené s absencí diagnózy

Absence diagnózy pro rodiny znamená život plný neznámých a obav. Rodiče si kladou otázky, proč se dané onemocnění objevilo „právě u nich“ a jaká je jeho prognóza.

Nejčastější dotazy rodičů:

- Proč se objevují konkrétní příznaky?
- Zhorší se stav dítěte v průběhu tohoto onemocnění?
- Je pravděpodobné, že s přibývajícím věkem dítěte nastanou další komplikace?
- Omezuje toto onemocnění život našeho dítěte?
- Budou v rodině další stejně postižené děti?

Co znamená být nediodagnostikovaný pro pacienty a jejich rodiny

Být nediodagnostikovaný znamená pro pacienty a jejich rodiny velmi obtížnou, složitou situaci, spojenou se značnou nejistotou.

Přináší jim to následující komplikace:

- péče mnoha specialistů, návštěvy mnoha odborných ambulancí a mnoho různých sezení;
- časté dojíždění do specializovaných ambulancí a zařízení;
- potíže s přístupem k určitým službám (respitní péče) a terapii;
- potíže s přístupem k podpůrným organizacím a sdružením, nemocní a jejich rodiny nevědí, kam patří;
- emociální zátěž;
- finanční zátěž;
- obtížné řešení specifických potřeb, to se týká také výuky a vzdělávání nemocných dětí.

Příběh Lucinky (2013)

Lucinka je desetiletá dívka trpící ultravzácným, suspektním mitochondriálním onemocněním. Narodila se jako zdravé dítě, ale velmi brzy u ní došlo z důvodu hypotonie k podezření na nervosvalové VO. Poté následovala pro nervosvalová onemocnění a pro syndromové afekce série odborných vyšetření na mnoha genetických panelech. Ve třech letech jí byla na základě svalové biopsie stanovena velmi suspektní diagnóza ultravzácného onemocnění a dívka byla zařazena do dalšího výzkumu. V létě 2018, v jejích pěti letech, u ní byla ve spolupráci s holandskými kolegy stanovena diagnóza a bylo vysloveno podezření, že trpí mitochondriální (encefalo) myopatií. Pomocí exomového sekvenování byla u Lucinky nalezena podezřelá varianta v genu *NRD1* kódujícím nardilysin (endopeptidáza *N*-arginin dibasic convertase). Lucinka je prvním pacientem na světě s tímto onemocněním a toto ultravzácné onemocnění doposud nemá popsany fenotyp, jeho prognóza je neznámá a kauzální léčba dosud neexistuje. Diagnostická odyssea trvá do dnešních dnů, podle Lucinčiny maminky znamenala spoustu vyšetřování, rehabilitačních cvičení, později též zařazení do speciální školky a nyní speciální školy. Rodina spolupracovala s Centrem provázení, se spolkem Metoděj a samozřejmě také s ČAVO.

Příběh Vojty (2010)

Vojta je třináctiletý chlapec mající u něj patrná růstová retardace. dosud nediodiagnostikované onemocnění, které je nejspíš onemocněním z okruhu poruchy trávení lipidů. Na začátku svého vývoje měl problémy s trávením, byl uzavírán s dignózou poruchy pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), byl u něj zaznamenán nerovnoměrný psychomotorický vývoj, měl ataky metabolické dekompenzace a byla

U Vojty byla postupně vyloučena spousta VO a teprve pomocí specifického gastroenterologického vyšetřování ve spolupráci s IKEM Praha se dospělo k závěru, že by se mohlo jednat o suspektní poruchu trávení lipidů, a sice zhoršené trávení dlouhořetězcových mastných kyselin. Vojta však na definitivní diagnózu ještě čeká.

Článek vznikl ve spolupráci s MUDr. Markétou Havlovicovou, primářkou Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol a Národního koordinačního centra pro vzácná onemocnění

VZÁCNÁ NEUROLOGICKÁ ONEMOCNĚNÍ V ROMSKÉ POPULACI

Neurologických onemocnění je celá řada a část z nich vzniká na genetickém podkladě. V Neurogenetické laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol se zabýváme genetickou diagnostikou, výzkumem příčin dědičných neurologických onemocnění a dědičných poruch sluchu a věnujeme se i genetickým podkladům nemocí v romské populaci.

Z našich zkušeností víme, že je vhodné se v romské populaci zaměřit na pět neurologických onemocnění, která vznikají na genetickém podkladě. Jsou tedy způsobeny změnou v DNA, která se projeví onemocněním. Jejich přenos je autozomálně recesivní. To znamená, že rodiče jsou zdraví jedinci, kteří nesou vlohu pro dané onemocnění, ale mají tuto vlohu ve své DNA pouze jednou. Pokud oba rodiče tuto vlohu (patologickou variantu, změnu v DNA) předají svému dítěti, pak se nemoc projeví, protože toto dítě již má vlohu dvakrát ve své DNA. Riziko, že oba rodiče předají danou vlohu svému dítěti a u něj se potom nemoc projeví, je 25 %.

Pro zmíněné syndromy platí, že výskyt není vázaný na pohlaví, takže se projeví stejně u chlapců i dívek. Jde o tato neurologická onemocnění:

Dědičné neuropatie

V oboru dětské i dospělé neurologie se setkáváme s celou řadou neuropatií. Obecně jsou neuropatie způsobeny poruchou nervu nebo jeho obalu.

Neuropatie se projevují svalovou slabostí, svalovými atrofiemi, což je způsobeno tím, že svaly nedostávají správné signály z nervu. Postižena může být i citlivost, zhoršení vnímání doteků, rozlišení teplého a studeného na dotek a podobně. Když se podíváme na neuropatie dědičné, způsobené změnou v DNA, je pro ně typické, že se pomalu zhoršují a postihují souměrně obě dolní končetiny, později i horní končetiny. V rodině se může vyskytnout i několik členů trpících touto poruchou. V romské komunitě se vyskytují převážně dva typy dědičné neuropatie, a to typ Lom a Russe. Oba typy neuropatií jsou pojmenovány podle bulharských měst, kde nemoci byly diagnostikovány poprvé.

Neuropatie typu Lom

Neuropatie typu Lom je charakteristická výrazným zpomalením rychlosti vedení vzruchu periferním nervem. Výsledky neurologických vyšetření proto bývají výraznější než v případě neuropatie Russe (Charcotova–Marieova–Toothova nemoc, typ 4G, CMT4G), přičemž jednotlivé symptomy jsou velmi podobné. V některých případech se neuropatie projeví opožděním psychomotorického vývoje hned po narození, případně opožděním vzpřimování a opožděním vzniku samostatné chůze. Rodiče si u dítěte všimají zhoršené motoriky a často je to příznak, kvůli kterému do ordinace praktického pediatra přicházejí, případně potíže zmíní během preventivních prohlídek a podobně. Pokud rodiče uvádějí zhoršenou motoriku, vznikající neohrabanost dítěte nebo nevysvětlitelné změny v chůzi, je vhodné na neuropatie typu Lom a Russe pomyslet.

První symptomy se začínají projevovat během první dekády života, tedy u dětí předškolního až školního věku. Vznikají postupně a pomalu se prohlubují.

Nejčastější symptomy s projevem během první dekády života:

- svalová slabost dolních končetin;
- deformity nohy, kdy noha nemá zachovanou fyziologickou nožní klenbu, vznikají kladívkovité prsty, což souvisí se svalovou atrofií;
- neschopnost zvednout špičku nohy nahoru;
- časté zakopávání během chůze;
- špatné našlapování, rozvoj chůze po zevní (malíkové) hraně chodidla.

Symptomy vznikající mezi první a druhou dekádou života:

- Významná slabost končetin, prohlubují se potíže se slabostí horních končetin, v důsledku čehož vznikají deformity ruky.
- Nastupuje snížení jemné motoriky, které se projevuje například neschopností zapnout knoflíky, otevřít lahev a podobně.
- U tohoto typu neuropatie se po druhé dekádě objeví také porucha sluchu.

V současné době je léčba pouze symptomatická, zahrnuje rehabilitaci a používání kompenzačních pomůcek. V některých případech je postižení nohou tak výrazné, že pacient musí používat invalidní vozík. Prognóza je relativně příznivá, syndrom nezkracuje život, ale výrazně omezuje jeho kvalitu.

Neuropatie typu Russe

Symptomy u neuropatie typu Russe jsou podobné jako u neuropatii typu Lom. Potíže nastupují v první až druhé dekádě života a následně se prohlubují.

Symptomy:

- atrofie svalů končetin;
- deformita nohou a končetin;
- atrofie rukou nastupují spíše až po třetí dekádě.

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie (congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy, CCFDN) jsme za posledních dvacet let v České republice diagnostikovali u deseti dětí. Přesná prevalence syndromu není známá, ale předpokládá se, že je podceněná. Jako jeden z mála syndromů má naději na odhalení a diagnostiku již v porodnici, a to z důvodu vrozené katarakty. Screening vrozené katarakty se u nás celoplošně rutinně provádí v porodnici 3.–4. den po porodu.

Nejčastější symptomy:

- Vrozená oboustranná katarakta.
- Mikroftalmus.
- Mírný obličejový dysmorfismus rozvíjející se po desátém roku věku. U pacientů můžeme pozorovat nápadně vyčnívající střední část obličeje s dobře vyvinutým nosem, silnější tkáně kolem úst, dopředu vystupujícími předními zuby a malou dolní čelistí. Tyto znaky jsou spíše výraznější u mužských pacientů a jasnější jsou potom v dospělosti.
- Opožděný psychomotorický vývoj.
- Periferní neuropatie.
- Oslabení svalů, v důsledku čehož dochází k rozvoji skoliózy.
- V předškolním věku se začínají objevovat potíže s chůzí.
- Mírný neprogresivní intelektový deficit.

Jako komplikace probíhajícího onemocnění se může objevit rozpad kosterního svalstva po prodělané viróze. V důsledku toho dochází k uvolňování bílkovin do krve a moči. Moč pak získává výraznou tmavou barvu. Nemoc nezkracuje život pacienta, vrozená katarakta se léčí operací. Pro ostatní projevy nemoci je léčba pouze symptomatická a zaměřuje se na rehabilitaci, používání ortéz a dalších kompenzačních pomůcek. Syndrom je popsán i v části týkající se vzácných očních vad.

Kongenitální myastenické syndromy

Kongenitální myastenie je další z řady vzácných genetických onemocnění typických pro romskou komunitu. Pro syndrom je typická chyba přenosu signálu z nervu do svalu. Syndrom by měl být diagnostikován s ohledem na prognózu velmi brzy, ideálně do jednoho roku věku.

Nejčastější symptomy patrné během prvních měsíců života:

- spadlé víčko (ptóza víčka), často oboustranná a většinou asymetrická;
- porucha sání, kdy dítě během kojení usíná;
- potíže s polykáním, časté zakuckávání;
- slabý pláč.

Následné potíže:

- omezené pohyby očí, až dvojité vidění, které vzniká v důsledku oslabení poruchy okohybných svalů;
- fyzickou aktivitou vyvolaná únava, která se během dne zhoršuje;
- poruchy s artikulací, potíže s vyslovováním;
- potíže během kousání a polykání.

Léčba tohoto syndromu je možná, z toho důvodu je vhodné na nemoc pomyslet co nejdříve, ideálně do jednoho roku věku.

Beta-mannosidóza

Beta-mannosidóza je lysozomální střeďavé onemocnění, kdy dochází k nedostatku enzymu beta-mannosidázy, který štěpí glykoproteiny, což vede k hromadění patologické frakce disacharidů, které se následně shromažďují v moči a v krvi. U postižených jedinců je aktivita enzymů téměř nulová. Diagnostika je biochemická a od roku 1998, kdy byl objeven gen, je možné genetické vyšetření.

Beta-mannosidóza je vzácné genetické onemocnění, celosvětově bylo diagnostikováno u 16 rodin jiného než romského etnika. U romských pacientů jsme ji v Česku diagnostikovali u tří rodin a u pěti rodin bylo potvrzeno na Slovensku.

Jde o autozomálně recesivně děděné onemocnění, proto pokud se potkají dva přenašeči genetické vlohy pro toto onemocnění, je riziko narození dítěte s beta-manosidázou až 25 %. Vyšetřením 337 anonymních vzorků od zdravých jedinců z romské populace jsme zjistili, že výskyt přenašečů tohoto onemocnění je mezi slovenskými a českými Romy téměř 4 %, tedy čtyři jedinci ze sta jsou přenašeči. Nemoc je zcela jistě poddiagnostikovaná a odhaduje se, že u nás by mohlo být syndromem postiženo až 200 jedinců z romské komunity.

Nemoc se projevuje již v dětství, už v době předškolního věku a k prvním příznakům patří intelektová nedostatečnost a porucha sluchu. Poruchu sluchu je možné zachytit již v porodnici, protože screening je rutinně prováděn třetí den po narození.

Nejčastější symptomy:

- opožděný vývoj;
- středně těžká intelektová nedostatečnost;
- vrozená porucha sluchu;
- porucha chování, často doprovázená agresivitou.

Tato nemoc je léčitelná pouze symptomaticky. Genetické postižení však lze zachytit v rámci prenatální diagnostiky, případně v rámci preimplantační diagnostiky.

KAZUISTIKA

Na genetické vyšetření do FN Motol po konzultaci s genetičkou dorazila šestiletá dívka s celou řadou symptomů.

K jejím potížím patřila oboustranná porucha sluchu, strabismus, opožděný vývoj řeči, trpěla stereotypní poruchou chování. Dívka byla malého vzrůstu, měla za sebou i psychiatrické vyšetření kvůli zmíněné poruše chování a agresivitě. Ve výčtu vyšetření nechybělo ani vyšetření psychologem, který dospěl k závěru, že se jedná o středně těžkou mentální retardaci vzniklou kombinací těžké percepční vady a kulturní a sociální deprivace. Během genetického vyšetření

nebyla nalezena žádná patogenní vada, která by mohla být spojována s poruchou sluchu. Došlo k dalšímu vyšetření, které přineslo jeden zajímavý záchyt, kdy jsme zjistili, že má variantu v genu *MANBA* (gen kódující enzymy z rodiny glykosylhydroláz 2) v homozygotním stavu, tedy získanou vlohu jak od otce, tak od matky.

Tato porucha je spojena s nemocí beta-mannosidóza.

Dívka měla devět sourozenců a u staršího bratra byla zjištěna středně těžká mentální retardace a porucha sluchu.

Pontocerebelární hypoplazie typu 1

Pontocerebelární hypoplazie typu 1 (Normanova nemoc, onemocnění PCH1) je onemocnění podobné spinální svalové atrofii s fatálním průběhem a úmrtím do jednoho roku věku.

Řadí se mezi velmi vzácná onemocnění, v České republice je pět až šest rodin v romské komunitě, kde byl syndrom potvrzen. Postižení je patrné ihned po narození, je tak na něj možné myslet ihned v porodnici či po příchodu z ní.

Nejčastější příznaky:

- Dítě nezvládá sít.
- Nedýchá bez podpory;
- Má silně atrofované svaly, jeví se jako „hadrové dítě“.
- Při vyšetření CT či MRI mozku je patrný neúplně vyvinutý mozeček a most.

Vadu je možné odhalit již genetickým vyšetřením plodové vody.


Nemoc má fatální průběh a její léčba je pouze symptomatická. Je jí však možné diagnostikovat v rámci prenatálního či preimplantačního screeningu, což umožní rodičům se rozhodnout, zda v těhotenství pokračovat, nebo jej předčasně ukončit.

KAZUISTIKA

V péči jsme měli romskou manželskou dvojici, u níž opakovaně došlo k úmrtí novorozence. Genetickým vyšetřením jsme odhalili mutaci v genu vedoucí k vadu PCH1.

Při následném těhotenství bylo doporučeno prenatální vyšetření s cílem ověřit přítomnost této genetické vady. Vada v tomto případě nebyla potvrzena a rodičům se narodilo zdravé dítě.

Článek vznikl ve spolupráci s doc. MUDr. Danou Šafka Brožkovou, Ph.D., z Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol

A detailed 3D medical illustration of a kidney, showing its complex network of blood vessels and tubules. The entire scene is rendered in a vibrant red color palette, with numerous red blood cells (spherical structures) scattered throughout, suggesting a focus on hematology or renal function. The kidney is positioned centrally, with its main vessels extending outwards.

VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN V ROMSKÉ POPULACI

Mezi vzácná genetická onemocnění, která se mohou objevit v romské populaci, patří i onemocnění ledvin. K prvním příznakům genetických onemocnění ledvin patří často hematurie. Pokud do ordinace lékaře přijde rodič s dítětem s tím, že dítě má tmavou, netypicky zbarvenou moč, nebo je zjištěna u dítěte při preventivní prohlídce mikroskopická hematurie, je v rámci diferenciální diagnostiky dobré myslet na úraz v oblasti břicha, probíhající infekci ledvin a močových cest nebo na genetické postižení ledvin, např. Alportův syndrom.

Alportův syndrom

Alportův syndrom je progresivní dědičná hematurická nefritida, která je zapříčiněna poruchou tvorby α -řetězců kolagenu IV. To následně vede k poruše filtrační funkce bazální membrány glomerulů. Hlavním příznakem bývá mikroskopická hematurie. Onemocnění vede často k selhání ledvin v mladém až středním dospělém věku. Některé formy však mohou způsobit selhání ledvin již v dětství či v adolescenci.

Pro romskou komunitu je nejčastější autozomálně recesivní (AR) forma tohoto onemocnění z důvodu časté konsangvinity. Romové představují 76 % pacientů se selháním ledvin s diagnózou AR Alportova syndromu.

První příznaky Alportova syndromu se nejčastěji demonstrují již v dětském věku a v období adolescence.

Nejčastější symptomy:

- Mikroskopická hematurie.
- Opticky detekovaná hematurie; ke zhoršení dochází v době probíhajících infektů.
- Bílkovina v moči.
- Sluchové postižení; porucha sluchu je druhý nejčastější symptom, vyskytující se u 83 % pacientů. Porucha sluchu začíná většinou poruchou vnímání vyšších tónů.
- Poruchy zraku; oční postižení se vyskytuje u 44 % pacientů a může mít různé formy – postižení sítnice, čočky.
- Vysoký krevní tlak; stav zhoršuje obezita.

Léčba Alportova syndromu je symptomatická, po stanovení diagnózy se pacientům podávají léky na snížení krevního tlaku a na snížení glomerulárního průniku bílkoviny do moči. Cílem léčby je prodloužit životnost vlastních ledvin. Některé studie ukazují, že správně nastavenou léčbou lze životnost ledvin prodloužit o 10–15 let.

Nemoc asi u 80 % pacientů vede k selhání ledvin, součástí léčby tak bývá dialýza, případně transplantace ledviny.

V případě hledání vhodného dárce z řad příbuzných (rodiče, sourozenci, vzdálení příbuzní atd.) je nutné potenciálního dárce na Alportův syndrom molekulárně geneticky vyšetřit. Pokud by onemocněním trpěl, byť v mírné formě, není možné, aby se dárce s ohledem na riziko onemocnění stal.

V rámci sledování se doporučuje dítě jednou za jeden až dva roky odeslat na vyšetření sluchu na ORL a jednou za tři až pět let na oční vyšetření. Syndrom je popsán i v části týkající se vzácných vad sluchu.

Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom vzniká v důsledku mnoha patogenních procesů, které způsobují poranění podocytů v glomerulu ledvin.

Onemocnění má tři formy:

- primární onemocnění bez jasné etiologie;
- sekundární forma vznikající v důsledku například virového onemocnění, autoimunitních onemocnění, diabetu, přetížení ledvin apod.;
- geneticky podmíněná forma.

Nejčastější symptomy:

- Proteinurie, pěnící moč.
- Otoky: Mohou začínat v obličeji, nejčastěji na víčkách. Zpočátku, i po několik dní, nemusí být symetrické, oteklé může být jen jedno oko a dítě vypadá, jako by ho štípl nějaký hmyz a má alergickou reakci. Následně se otoky zvětšují, postihují dolní končetiny, genitálie, může dojít až ke vzniku ascitu či pleurálního výpotku.
- Hypertenze.
- Nechutenství.
- Bolest břicha, průjem.

Pokud se nefrotický syndrom rozvine již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku, jedná se s vysokou pravděpodobností o geneticky podmíněný nefrotický syndrom (NS). U dětí s NS ve věku do 3 měsíců se nachází kauzální mutace asi u 70 % dětí, ve věku 4–12 měsíců je to pak v 50 % případů.

Odlišit jednotlivé formy NS u dětí je velmi důležité, neboť se zásadně liší léčebný přístup, zejména u primární a genetické formy NS. Zatímco pacienti s primárním NS jsou léčeni, často s výborným účinkem, kortikoidy či jinými imunosupresivy, pacienti s genetickým NS vykazují rezistenci na imunosupresivní terapii a je doporučováno imunosupresivní terapii ukončit, protože nežádoucí účinky léčby převažují nad benefity.

Léčba genetického NS je pouze symptomatická a spočívá v podávání léků na snížení krevního tlaku a na snížení průniku bílkovin do moči. Cílem terapie je prodloužit životnost ledvin, dojde-li k jejich selhávání, je nutné začít s dialýzou, případně je nutná transplantace ledviny. V případě transplantace je třeba molekulárně geneticky vyšetřit potencionální dárce z rodiny a vyloučit z dárcovství ty, kteří nesou kauzální mutaci, a to i tehdy, pokud se u nich onemocnění ledvin ještě nerozvinulo.

KAZUISTIKA

Probandkou byla tehdy 11letá dívka, ročník 2010, která byla v genetické ambulanci vyšetřena pro perzistentní mikroskopickou hematurii a proteinurii. Od raného dětství byla sledována na dětské nefrologii pro pozitivní rodinnou anamnézu kvůli onemocnění ledvin v paternální linii. Až do sedmi let byla probandka dispenzarizována s izolovanou glomerulární mikroskopickou hematurii, při infektu i s makroskopickou hematurii.

Po sedmém roce věku se u dívky objevuje i proteinurie s rychle progredující tendencí.

Otec dívky, ročník 1986, byl od dětství sledován s izolovanou mikroskopickou hematurii bez protei-

nurie, s normálními renálními funkčními parametry. V biopsii ledviny provedené u něho v roce 2014 byl nález tenkých glomerulárních membrán. Kolem 33. roku věku se u něho objevila i lehká proteinurie. Bratr otce (38 let) má významnou hypertenzi a snad i proteinurii. Polovlastní paternální bratr i jeho syn trpí blíže nespecifikovaným onemocněním ledvin. Otec otce zemřel v 62 letech při autonehodě, avšak v tom čase byl již pět let dialyzován pro nefropatii suspektně familiálního typu.

V roce 2005 proběhlo genetické vyšetření probandky spolu s otcem na jiném pracovišti. U dívky byla nalezena v genu *COL4A4* (gen kódující kolagen IV, collagen type

IV alpha 4 chain) pravděpodobně patogenní varianta c.3707G>A (p.Gly1236Glu) v heterozygotním stavu. Stejná mutace byla potvrzena i u jejího otce.

V roce 2021 proteinurie u probandky dosáhla úrovně nefrotického syndromu se vzrůstající tendencí, byla proto odeslána k provedení biopsie ledviny k objasnění etiologie rychle progredujícího onemocnění. Histopatologicky byla zachycena chronická glomerulopatie, která není v rozporu s diagnózou hereditární nefropatie typu Alportova syndromu. Klinicky byla u probandky stanovena diagnóza autozomálně dominantního Alportova syndromu.

Popis nalezených mutací

V genomické DNA pacientky byly v genu *COL4A4* nalezeny dvě sekvenční varianty c. 1598G>A (p.Gly533Asp) a c.3707G>A (p.Gly1236Glu), obě v heterozygotním stavu, dívka je tedy složený heterozygot pro tyto dvě sekvenční varianty.

Varianta c. 1598G>A (p.Gly533Asp) je v databázi ClinVar výzkumné organizace National Center for Biotech-

nology Information (NCBI/ClinVar) popsána jako patogenní varianta spojená s rozvojem autozomálně recesivní formy Apertova syndromu.

Druhá nalezená varianta c.3707G>A (p.Gly1236Glu) nebyla dosud popsána. Varianta se nachází ve významné proteinové doméně. Bioinformatický predikční program VarSome Clinical ji hodnotí jako pravděpodobně patogenní variantu.

Gen *COL4A4* je spojen s rozvojem autozomálně nebo dominantní formy Alportova syndromu (ARAS nebo ADAS) a s rozvojem nefropatie tenkých bazálních membrán (thin basement membrane disease, TBMD). Dříve provedenou analýzou NGS (next generation sequencing) byla u otce probandky nalezena varianta c.3707G>A (p.Gly1236Glu), varianta c. 1598G>A (p.Gly533Asp) u něho nalezena nebyla. U matky probandky byla nalezena varianta c. 1598G>A (p.Gly533Asp), druhá varianta nalezena nebyla.

Tyto patogenní mutace v genu *COL4A4* jsou s největší pravděpodobností kauzální a jsou příčinou rozvoje autozomálně recesivního Alportova syndromu u probandky.

Význam genetického vyšetření:

- U probandky byl molekulárně geneticky identifikován ARAS a tím byla objasněna příčina rychlé a závažné progresy onemocnění. Dosud bylo podle rodinné anamnézy předpokládáno, že se jedná o poměrně benigní syndrom tenkých membrán (ADAS nebo mírný autozomálně dominantní Alportův syndrom).
- Možnost úpravy léčby probandky, sledování a včasné přípravy na transplantaci ledviny ošetřujícím nefrologem. Zavedení sledování na ORL včetně audio-

metrie a vyšetření na oftalmologii.

- Matka probandky byla nově diagnostikována jako nosička patogenní varianty v genu *COL4A4*. U sebe ani u členů své rodiny obtíže s ledvinami neuvádí. Byla jí nabídnuta možnost vyšetření nefrologického i genetického u jejích příbuzných.
- Pozitivní dopad na výběr dárce ledviny v budoucnu.

Rodiče probandky plánují další těhotenství, byla jim nabídnuta možnost preimplantační diagnostiky. Dále byla vysvětlena možnost prenatalní prevence u probandky a ostatních vyšetřených příbuzných.

Článek vznikl ve spolupráci s MUDr. Danou Thomasovou, Ph.D., z Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol a 2. LK UK

VZÁCNÁ OČNÍ ONEMOCNĚNÍ V ROMSKÉ POPULACI

Mezi vzácná genetická onemocnění vyskytující se v romské populaci, patří i choroby postihující oči. Část pacientů může skončit až s úplnou ztrátou zraku. V některých případech je problém patrný již krátce po narození, někdy se známky onemocnění projeví v průběhu dětství. Často se na tyto vady přijde během preventivních prohlídek u pediatra nebo na zhoršení zraku upozorní pedagogové ve školce či škole. Přesná diagnostika vzácné genetické vady u dítěte může mít velký význam pro rodiče i širší rodinu, zejména pro možnost případného ovlivnění přenosu na další plánované potomky.

Primární kongenitální glaukom

V romské komunitě žijící na území Čech a Moravy a se jedná o jedno z nejčastějších vrozených postižení oka. První příznaky se nemusejí objevit ihned po narození, někdy je zaznamenáme později, mezi třemi až šesti měsíci věku dítěte.

Nejčastější příznaky:

- nadměrné slzení oka,
- zakalená rohovka,
- světloplachost,
- zvětšené oči.

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie (congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy, CCFDN) je spojen se specifickou genetickou mutací, která se vyskytuje pouze v romské populaci, poprvé byl popsán u bulharských Romů. Na vadu se nejčastěji přijde již v porodnici díky rutinně prováděnému screeningu vrozené katarakty, tj. testu na výbavnost červeného reflexu (odraz světla od očního pozadí).

Syndrom je spojen s oboustrannou vrozenou kataraktou (šedý zákal čočky), poruchou psychomotorického vývoje, periferní demyelinizační polyneuropatií a se skeletálními abnormalitami.

Variabilně bývá přítomna skolióza, kterou trpí pacienti s CCFDN zejména od dorostového věku, a rhabdomyolýza (akutní rozpad kosterního svalu) po virovém infektu.

Psychomotorický vývoj je u pacientů se CCFDN vždy opožděn a samostatná chůze je u nich možná obvykle až od tří až čtyř let. Chůze je následně nejistá, o široké bázi, ovlivněna je i slabostí svalů dolních končetin a polyneuropatií.

Nejčastější symptomy:

- nevýbavný červený reflex;
- strabismus;
- faciální dysmorfismus – typicky velký nos, drobná spodní čelist, prominující zuby;
- opožděný psychomotorický vývoj – opožděný stoj a chůze, intelektová nedostatečnost (IQ 35–49);
- v pozdějším věku polyneuropatie projevující se např. jako nejistá chůze, chůze o široké bázi;
- skolióza.

Léčba kongenitální katarakty spočívá v chirurgickém řešení, tj. v odstranění zákalu čočky, případně implantace čočky umělé. Neurologické potíže se řeší v rámci rehabilitace.

Syndrom je popsán i v části týkající se vzácných neurologických vad.

Stargardtova choroba typu 1

Onemocnění vzniká jako následek poruchy zpracování vitamínu A, akumulace toxického dimeru zapříčiňuje odumírání retinálního pigmentového epitelu a fotoreceptorů.

Stargardtova choroba se projevuje typicky v dětství a v období dospívání, výskyt není vázaný na pohlaví a prevalence jejího výskytu v majoritní populaci je 1 postižený na 10 000.

Rodiče na to, že se zrakem dítěte není něco v pořádku, upozorní bezdůvodné zhoršení zraku, kdy dítě například nezvládne přečíst písmena o velikosti, kterou před tím běžně rozeznalo. Dítě obvykle neumí přesně definovat, jak zhoršení zraku vnímá, a problém popisuje tak, že hůře vidí. Brýle v těchto případech nepomáhají.

Nejčastější symptomy:

- Porucha centrální zrakové ostrosti, kdy dítě vidí rozmazaně a nemůže zaostřit.

- Výpadky zorného pole, dítě je však nemusí být schopné popsat.
- U některých dětí může být přítomna světloplachost.

Kauzální léčba Stargardtovy choroby zatím neexistuje. Nicméně již delší dobu probíhají klinické zkoušky, během nichž se hodnotí např. možnosti genové terapie. Studie ale zatím nepřinesly jasné výsledky nutné k povolení testovaných léků.

V rámci prevence se u nemocných jedinců doporučuje používání brýlí s UV filtrem. Vzhledem k tomu, že je syndrom spojen s poruchou metabolismu vitamínu A, je součástí prevence omezení příjmu vitamínu A a betakarotenu v potravinových doplňcích.

Leberova kongenitální amauroza / dystrofie sítnice s časnou manifestací

Jedná se o širokou skupinu onemocnění, která má mnoho podskupin lišících se podle genetických příčin, dosud bylo nalezeno více než 20 příčinných genů.

Onemocnění se projevuje krátce po narození. Rodiče si všimají toho, že dítě nefixuje hračky či jiné předměty zrakem a že dle očekávání nereaguje na zrakové podněty.

V rámci definice Leberovy kongenitální amaurozy dítě přestává kolem jednoho roku vidět úplně. U dystrofie sítnice s časnou manifestací se závažná porucha zraku projeví později, typicky do pěti let. V praxi jsou často oba tyto typy dystrofie sítnice slučovány pod jeden termín Leberova kongenitální amauroza. U dystrofií sítnice manifestujících se v dětském věku je důležité vyloučit možné systémové postižení, například choroby ledvin. Včasná diagnostika na úrovni genu může pacientovi ušetřit řadu klinických vyšetření.

Nejčastější symptomy:

- Dítě nefixuje zrakem hračky.
- Některé děti si nápadně mnou oči ve snaze vykřesat zbytky zraku – okulodigitální příznak.
- Nystagmus nebo bloudivé pohyby očí.

V romské populaci žijící v Česku existují minimálně čtyři rodiny s výskytem dystrofie sítnice s časnou manifestací, nicméně ani jedna z nich nenese patogenní varianty v genu *RPE65* (ribulose-phosphate 3-epimerase), a nejsou tedy vhodné pro cílenou léčbu genovou terapií, která tento gen nahrazuje funkční kopií. Jedná se o velmi nákladnou léčbu, při které se aplikuje látka pod sítnici.

Neuronální ceroidní lipofuscinóza – juvenilní typ

Jde o vzácné stádavé lysozomální onemocnění, které končí fatálně ještě v období dětského věku až dospívání. K příznakům může patřit dystrofie sítnice s časnou manifestací do deseti let života a neurologické potíže. Oční obtíže často předcházejí neurologické symptomatologii, proto je důležité na toto onemocnění myslet v diferenciální diagnóze.

Nejčastější symptomy:

- zhoršení zraku kolem 5.–7. roku života;
- vznik neurologických potíží v podobě epileptických záchvatů, následované relativně rychlou progresí v podobě zhoršování motoriky, zhoršování kognitivních funkcí.

Léčba je pouze symptomatická a soustředí se na symptomatickou léčbu neurologických příznaků.

KAZUISTIKA

Do poradny Centra klinické oční genetiky Oční kliniky VFN v Praze byl z regionálního pracoviště doporučen chlapec romského původu, u kterého došlo během sedmého roku života ke skokovému zhoršení zraku. Chlapec byl od čtyř let v péči otce, který uváděl, že syn se vyvíjel zcela normálně. Rodiče si všimli, že hůře vidí kolem čtyř let. V šesti letech došlo k výraznému zhoršení, ale tehdy ještě navštěvoval první třídu a četl. V sedmi a půl letech byla zraková ostrost již snížena na úroveň počítání prstů. Krátce poté se dostavil první epileptický záchvat, což vedlo k podezření na neuronální ceroidní lipofuscinózu a následně molekulárně genetické vyšetření tuto diagnózu prokázalo.

Usherův syndrom

Jde o vzácné genetické onemocnění, které se řadí mezi ciliopatie. Ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze byli dosud vyšetřeni dva nepříbuzní pacienti romského původu s tímto syndromem. Na tuto diagnózu je nutné v rámci diferenciální diagnostiky v případě poruchy sluchu u novorozence (nejenom u novorozence romského původu) myslet vždy. K manifestaci postižení zraku dochází v průběhu dětství nebo v adolescenci. Onemocnění vede v pozdním věku často k úplné nevidomosti. Tento syndrom je rovněž léčitelný pouze symptomaticky.

Nejčastější symptomy:

- Vrozená nedoslýchavost různého stupně.
- Obtíže s viděním ve tmě, postupně se zhoršující porucha periferního vidění, dle typu syndromu se mohou příznaky projevit již před 10. rokem života. Zužování zorného pole lze přirovnat ke koukání do úzké trubice.
- U Usherova syndromu typu I dohází k poruše zraku až k úplné nevidomosti do 50. roku věku.
- U Usherova syndromu typu I se závažná porucha zraku až úplná nevidomost projeví typicky až v 6. dekádě života.

Achromatopsie

Achromatopsie neboli úplná barvoslepost je neprogresivní autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které bylo také možné zachytit v romské populaci. Vada vzniká na buněčné úrovni, kdy dochází k nefunkčnosti na podkladě defektu proteinů fototransdukční kaskády. U některých pacientů lze pozorovat atrofii čípků v makulární oblasti. Závady jsou zodpovědné patogenní varianty v šesti genech. Prevalence achromatopsie je 1 postižený na 30 000–50 000 jedinců.

Nejčastější příznaky:

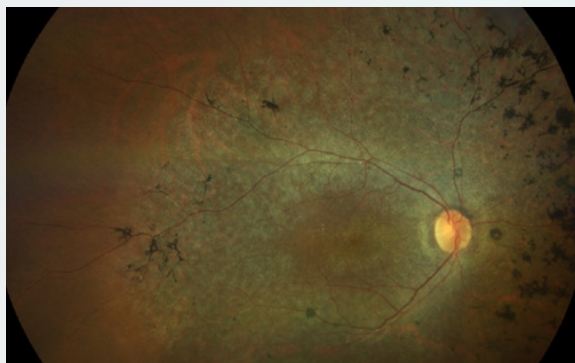
- snížená zraková ostrost – ve většině případů v pásmu slabozrakosti;
- nystagmus;
- světloplachost;
- neschopnost rozlišovat barvy.
- léčba achromatopsie v danou chvíli neexistuje.

Světloplachost lze částečně eliminovat nošením speciálních absorpčních čoček, tzv. hranových filtrů, které propouštějí selektivně světlo o různých vlnových délkách.

Článek vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Petrou Liškovou, MD, Ph.D., z Oční kliniky a Kliniky pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze.

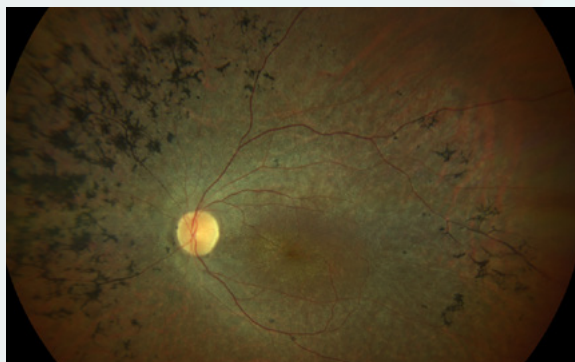


Normální nález



**Retinis pigmentosa u
ushserova syndromu**

Oko prave



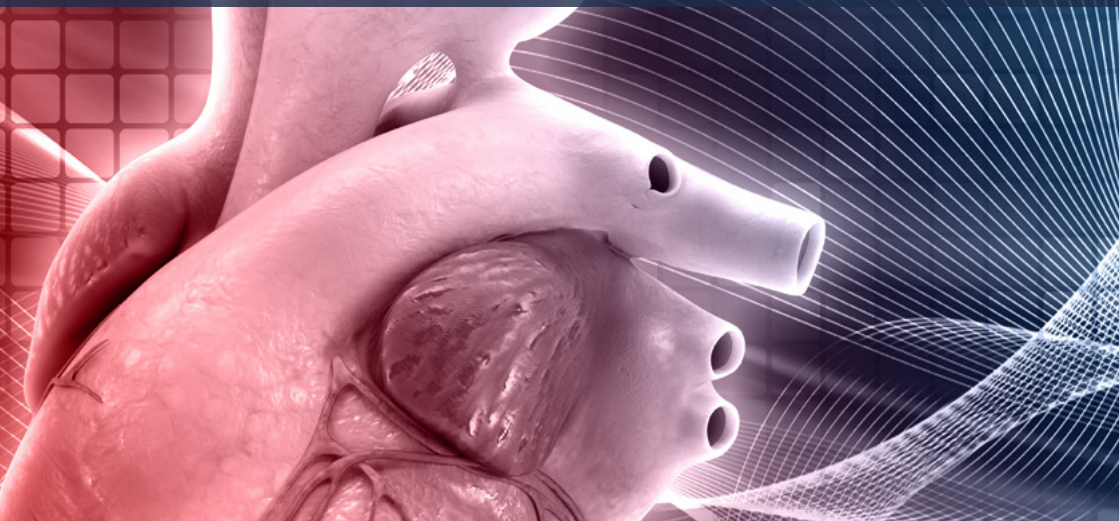
**Retinis pigmentosa u
ushserova syndromu**

Oko leve



**Leberova kongenitalni
amauróza – early
onset severe retinal
dystrophy**

VZÁCNÁ KARDIOGENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ



Dědičná kardiovaskulární onemocnění se řadí ke vzácným onemocněním, která se nevyhýbají ani dětem a dospívajícím v romské populaci. Mezi tato onemocnění patří onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie), elektrická onemocnění (arytmické syndromy) a onemocnění chlopní a aorty (aortální syndromy či některé vrozené chlopnenní vady a vývojové vady srdce).

Obávanou komplikací všech zmíněných onemocnění je náhlá, předčasná srdeční smrt. S ohledem na dědičný charakter onemocnění jsou v riziku jeho fatálních komplikací prvostupňoví příbuzní. Součástí komplexní péče je i genetické vyšetření a kaskádový rodinný screening. Benefitem pro dítě i jeho rodiče je ve všech případech včasná diagnostika umožňující zahájení individualizované léčby. V mnoha případech jsou však obtíže nespécifické a ne vždy rodiče a lékaře upozorní na to, že dítě trpí vzácným genetickým onemocněním.

Kardiomyopatie

Kardiomyopatie jsou poruchy spojené s funkcí srdečního svalu, kdy srdce nečerpá do organismu krev v pravidelném rytmu a s obvyklou silou. Vzniká tak srdeční selhání, které jde často ruku v ruce s poruchami srdečního rytmu až srdeční zástavou, a může tedy končit náhlým úmrtím.

V rámci kardiologické diagnostiky všech kardiomyopatií je možné využít EKG, echokardiografii, magnetickou rezonanci (MR), zátěžový EKG test i elektrofyziologické vyšetření, kdy je přes cévní systém z třísel zaveden katétr do srdce s cílem vyšetřit místo vznikající arytmie.

U všech kardiomyopatií je možná a vhodná genetická diagnostika.

Hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie se projevuje zbytněním stěn srdečního svalu, nejčastěji levé komory. Míra postižení svalu je individuální, u některých pacientů může být zbytnění tak mohutné, že působí jako překážka volnému průtoku krve srdcem.

Onemocnění může dlouhou dobu probíhat bezpříznakově s rychlým nástupem vážných potíží.

Nejčastější symptomy:

- dušnost při námaze;
- bolest na hrudi v klidu i při námaze;
- bušení srdce;
- mdloby, ztráta vědomí;
- náhlé úmrtí.

V rámci prevence komplikací onemocnění se doporučuje absence intenzivní fyzické zátěže a sportovních aktivit. V případě potvrzení onemocnění v rodině je doporučeno screeningové genetické vyšetření příbuzných prvního stupně, a to už od věku deseti let.

Léčba je cílená na snížení příznaků onemocnění a snížení rizika náhlého úmrtí.

Dilatační kardiomyopatie

Při tomto typu onemocnění dochází k oslabení svaloviny a zvětšení levé komory, případně obou srdečních komor. Následkem toho dochází k zadržování vody v organismu a vzniká stav srdečního selhání. Pacienti mohou být dlouhou dobu zcela bez obtíží a nemoc se projeví často náhle po jiné zátěži, např. virové infekci.

Nejčastější symptomy:

- zadržování vody v plicích a břiše;
- otok kotníků;
- únava;
- bušení srdce;
- dušnost v klidu i při námaze či vleže;
- mdloby a ztráta vědomí;
- náhlé úmrtí.

Léčba je cílená na snížení příznaků onemocnění a snížení rizika náhlého úmrtí. Nejzazší možností terapie srdečního selhání je transplantace srdce.

Arytmogenní kardiomyopatie

Arytmogenní kardiomyopatie (arrhythmogenic cardiomyopathy, ACM) je onemocnění postihující obě srdeční komory a vede k rozvoji poruch srdečního rytmu, které jsou často prvním i posledním příznakem onemocnění.

Arytmie je způsobená poškozením molekul propojujících srdeční buňky, které následně slábnou a odumírají. V místě poškození vzniká zánět a místo se hojí zjizvenou tkání a tukem. Součástí změny je i postupné slábnutí stěn srdečních komor a zvětšování srdečních dutin. V důsledku poškození elektrických drah dochází k rozvoji arytmií.

K nástupu prvních potíží dochází nejčastěji v období dospívání a rané dospělosti.

Prokazatelně závažné formy onemocnění jsou u intenzivně sportujících jedinců. Mnozí další, jen rekreačně sportující příbuzní nemají celoživotně žádné obtíže.

Nejčastější symptomy:

- náhlá srdeční smrt;
- náhlé bezvědomí v souvislosti s fyzickou aktivitou;
- bušení srdce spojené s kolapsovým stavem.

Při jasném výskytu onemocnění v rodině je doporučeno na ACM vyšetřit každé dítě od věku deseti let.

Léčba je cílena na zlepšení síly srdečního svalu, kontrolu srdečního rytmu a snížení rizika vzniku život ohrožujících arytmí. Často je nedílnou součástí péče implantace kardiostimulátoru/defibrilátoru v primární nebo sekundární prevenci náhlé srdeční smrti.

Další kardiomyopatie

Existuje vzácná forma kardiomyopatie, tzv. **non-kompaktní kardiomyopatie**, kde nedojde k dostatečnému vývoji srdeční svaloviny v době embryonálního vývoje a svalovina připomíná strukturu mořské houby, což vede k srdečnímu selhání už v útlém věku.

V dětském věku je raritní také tzv. **restriktivní kardiomyopatie**, kterou charakterizuje zvýšená tuhost srdečního svalu znemožňující dostatečné plnění komor a vede k srdečnímu selhání a poruchám srdečního rytmu, zejména vycházejícím ze srdečních síní.

Jejich časně příznaky, diagnostika, postupy při kaskádovém rodinném screeningu a terapie jsou shodné s již výše uvedenými srdečními onemocněními. U non-kompaktní kardiomyopatie je nutné pro riziko tvorby krevních sraženin v houbovité struktuře levé komory podávat léky na ředění krve.

Arytmické syndromy

Dědičné arytmičné syndromy postihují systém vzniku a vedení elektrického vzruchu v srdečním svaly a jsou spojeny s jinak normálním strukturálním nálezem na srdci.

Jejich diagnostika je založena na opakovaném vyšetření metodou dvanáctisvodového EKG, námahového EKG, dlouhodobé monitorace srdečního rytmu (Holterovou monitorací EKG), echokardiografickém vyšetření i vyšetření MR. Někdy je třeba diagnózu ověřit lékovým zátěžovým testem.

Pro časté ztráty vědomí u postižených jedinců mohou být tato onemocnění nesprávně diagnostikována jako epilepsie.

Nedílnou součástí diagnostiky je genetické vyšetření, které může dále stratifikovat typ dílčího arytmičného syndromu a tím i umožnit individualizované doporučení k úpravě životního stylu či k lékové terapii v prevenci náhlého úmrtí. Vyšetření rodinných příslušníků může být život zachraňující.

Syndrom dlouhého intervalu QT

Příčinou vzniku syndromu dlouhého intervalu QT (LQTS) je porucha elektrické aktivace srdce zodpovědné za pravidelnou srdeční aktivitu. V klidovém EKG je prodloužení intervalu QT známkou onemocnění a bývá často přehlédnuto. V případech pacientů s LQTS dochází v určitém případě k velmi rychlé, nekoordinované elektrické aktivitě srdečních komor, která může mít za následek mdloby, ztrátu vědomí i náhlou smrt. Syndrom se nejčastěji projevuje v dětství, dospívání a v období mladé dospělosti.

Nejčastější symptomy:

- Omdlévání a kolapsové stavy.
- Potíže se objevují dle typu LQTS během sportu (rizikové je zejména plavání) či při náhlém hlasitém zvuku (zvonění budíku, zvonku apod.) nebo i v klidu včetně spánku.

- Část lidí postižených LQTS může být řadu let či celý život bez příznaků a onemocnění se projeví až po podání některých léků, které umocňují poruchu vedení el. vzruchu (některá antidepresiva, léky při celkové anestezii apod.).
- Náhlá srdeční smrt.

Diagnostika LQTS může být náročná a mnohdy je dlouhá cesta k tomu, než se na syndrom alespoň pomyslí. Některé změny na EKG mohou být zcela diskrétní nebo se projeví až při zátěžovém vyšetření. Zcela jistě by se na syndrom mělo pomyslet pokaždé, když pacient či jeho rodinní příslušníci uvedou v rodinné anamnéze tuto diagnózu.

Léčba syndromu je zaměřena na prevenci významných poruch srdečního rytmu. Jejím cílem je minimalizace rizika opakovaného bezvědomí vedená s ohledem na výsledek genetického vyšetření. U pacientů se ztrátou vědomí a náhlé srdeční zástavy je vhodné zvážit implantaci srdečního kardiostimulátoru/defibrilátoru. V některých případech je možný i chirurgický výkon, jehož smyslem je přerušení komunikace nervového propojení se srdečním svalem a tím zamezení vzniku arytmií v důsledku vyplavení stresových hormonů vedených právě přes tato nervosvalová vlákna.

Prevencí kolapsových stavů je vyvarování se určitým lékům, vyvarování se minerálovým dysbalancím např. při zvracení a průjemovém onemocnění a také celoživotní podávání specifických léků (betablokátorů).

Katecholaminergní polymorfní komorová tachykardie

Příčinou rozvoje katecholaminergní polymorfní komorové tachykardie (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT) je abnormální koncentrace iontů vápníku v buňkách srdce, kdy srdeční sval je příliš citlivý na stimulaci stresovými hormony a při jejich vyplavení dochází k poruchám rytmu komor až k jejich nekoordinované elektrické aktivitě (fibrilace komor) a srdeční zástavě. Nemocní tedy upadají do bezvědomí v situacích fyzického nebo emočního stresu. Nastat může i smrt.

Onemocnění se může projevit kdykoli v průběhu života, častým obdobím nástupu prvních potíží je dětství, dospívání a raná dospělost.

Nejčastější symptomy:

- pocity slabosti při fyzickém nebo psychickém vypětí;
- bušení srdce (palpitace) při fyzickém nebo psychickém vypětí;
- bezvědomí, zejména v průběhu fyzického nebo psychického vypětí;
- náhlá srdeční smrt.

Na onemocnění by se mělo myslet u všech pacientů s výskytem CPVT v rodinné anamnéze nebo u těch, kteří trpí opakovaným bezvědomím či epileptickými záchvaty při stresu.

Diagnostika syndromu bývá složitá i proto, že EKG pacienta v klidovém stavu bývá zcela normální.

Zcela zásadní je opakované námahové EKG, kdy se při fyzické zátěži nebo krátce po ní objeví typické poruchy rytmu. Echokardiografie i MR srdce jsou však v normě.

Léčba syndromu je zaměřena na snížení rizika rozvoje srdečních arytmií a spočívá v podávání specifických léků. U pacientů se ztrátou vědomí a s náhlou srdeční zástavou je vhodné zvážit implantaci srdečního kardiostimulátoru/defibrilátoru. V některých případech je možný i chirurgický výkon, jehož smyslem je přerušení komunikace nervového propojení se srdečním svalem, čím se zamezí vyplavování stresových hormonů do srdečního svalů.

Syndrom bratří Brugadaových

Syndrom bratří Brugadaových (Brugada syndrome, BrS) je spojen s narušeným přestupem sodíkových iontů do buněk srdce. V důsledku toho dochází k poruše elektrické aktivace srdce a nástupu srdečních arytmií. Ty mohou vést ke ztrátě vědomí až srdeční zástavě. Dochází k nim typicky v klidu a ve spánku.

V dětském věku a dospívání BrS zpravidla nebývá diagnostikován. Typické EKG změny a srdeční arytmie však i v tomto období může spustit zvýšená tělesná teplota ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$). V případě podezření na syndrom u dítěte, je při nástupu zvýšené teploty či horečky zásadní jeho rychlý převoz do nemocnice, natočení EKG a urychlené nasazení léků na snížení teploty.

Nejčastější symptomy:

- točení hlavy a slabost v klidu;
- bušení srdce – palpitace v klidu a buzení se spánku;
- část postižených syndromem může být dlouhodobě či celoživotně bez příznaků;
- náhlá srdeční smrt.

Diagnostika syndromu je možná pomocí dvanáctisvodového EKG ve standardních a/nebo výše uložených svodech. Podezření na diagnózu je možné potvrdit lékovým zátěžovým testem, kdy je do žíly podáván ajmalin a současně monitorováno EKG. Holterova monitorace EKG a eventuálně tzv. programovaná stimulace srdečních komor by měly stanovit riziko významných arytmií včetně srdeční zástavy.

Syndrom BrS obvykle nevyžaduje žádnou léčbu. Ve vážných případech je však možné zvážit implantaci kardiostimulátoru/defibrilátoru či podávání léků typu chinidinu. V rámci prevence je důležité dbát na včasné snížení tělesné teploty, je vhodné se vyhýbat lékům, které mohou vyvolat poruchy rytmu, a také je vhodné se vyvarovat nadměrnému, nárazovému požívání alkoholu v kombinaci s objemným jídlem.

Aortální syndromy spojené s chlopenními vadami a vývojovými vadami srdce

Dědičné aortální syndromy se nejčastěji týkají vazivové tkáně a kromě kardiovaskulárního systému postihují i řadu dalších orgánů jako páteř, klouby, oči apod. Mnoho z příznaků těchto onemocnění se překrývá a jejich přesnou diagnostiku umožní až genetické vyšetření. Už u dětí může být patrná porucha očí ve smyslu dislokované oční čočky (*ectopia lentis*), skolióza či deformita hrudníku, dysplazie kyčelních kloubů a výrazná kloubní hypermobilita. Na přítomnost onemocnění mohou navíc upozornit i nápadné ortodontické vady, včetně rozštěpových vad. K časným projevům onemocnění patří i akutní břicho – tedy spontánní prasknutí střeva – nebo opakované invaginace střevních kliček, častá je oboustranná tříselná kýla, nebo předčasné křečové žíly.

V rámci kardiovaskulárního systému se onemocnění projeví často chlopenní vadou aortální nebo mitrální chlopně a rozšířením aorty s rizikem jejího prasknutí (akutní disekce).

Mezi nejčastější zástupce těchto onemocnění patří **Marfanův syndrom**, **Ehlersův–Danlosův syndrom** a **Loeysův–Dietzův syndrom**. Stanovení těchto diagnóz je většinou možné až po provedení genetického vyšetření.

Nejčastější příznaky:

- ortopedické komplikace (skolióza, deformity hrudníku, dysplazie kyčelních kloubů);
- oční vady (myopie/astigmatismu > -4 D), *ectopia lentis*;
- šelest na srdci (vady aortální nebo mitrální chlopně, či sekundární nedomykavost při rozšíření kořene aorty);
- náhlá dušnost při náhlém kolapsu plic (pneumothorax);
- náhlá intenzivní bolest na hrudi a v zádech (nutno vyloučit akutní prasknutí stěny velké cévy).

Péče o pacienty s dědičným aortálním syndromem vyžaduje pozornost odborníků více lékařských oborů. Je vhodné pravidelné kardiologické sledování pomocí echokardiografie a výpočetní tomografie (CT) nebo MR velkých cév. Při detekci kritického rozšíření je nutný kardiochirurgický zákrok.

Obecně je vhodné, aby se pacienti vyhnuli zvedání těžkých břemen, ale naopak se pravidelně pohybovali ve smyslu svižné chůze či plavání. Podle typu onemocnění je důležité se vyhnout určitým lékům. Krevní tlak by měl být spíše nižší (< 130/80 mm Hg).



Článek vznikl ve spolupráci s MUDr. Alicí Krebsovou, Ph.D., z Kardiogenetické ambulance Institutu klinické a experimentální medicíny a Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK

VZÁCNÁ GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ VE STOMATOLOGII V ROMSKÉ POPULACI

Stomatologové se ve své praxi potýkají se celou řadou potíží, které jsou specifické pro romskou populaci. Nejčastější problematikou dětských a adolescentních stomatologických pacientů z romské populace je nepravidelná a nedostatečná zubní péče a ústní hygiena, absence preventivních stomatologických prohlídek a nepravidelná komunikace se stomatologem. Rodiče obvykle se stomatology spolupracují až v okamžiku, kdy se u dítěte vyskytnou závažnější potíže. Častým problémem jsou zubní kazy a neošetřené úrazy.

Péče o dětské pacienty z romské populace většinou obnáší potíže s nespolupracujícím pacientem a mnohdy i jeho rodinou. To je možné řešit podáním lokální anestezie, pokud dítě spolupracuje alespoň na této úrovni. Možná je i analgosedace či celková anestezie. Kromě zubních kazů a úrazů v oblasti hlavy a zubů se lékaři Stomatologické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol setkávají i se vzácnými genetickými syndromy, které se ve větší míře vyskytují u této populace.

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie

Syndrom kongenitální katarakty, faciálního dysmorfismu a demyelinizační neuropatie (congenital cataracts, facial dysmorphism, and neuropathy (CCFDN), podle databáze Mendelian Inheritance in Man kód OMIM604168, kód podle databáze Orphanet ORPHA48431, je syndrom, který se projevuje neurologickými potížemi, očními vadami a stomatologickými anomáliemi.

Nejčastější symptomy zahrnují:

- vrozenou oboustrannou kataraktu;
- mikroftalmus;
- obličejový dysmorfismus;
- opožděný psychomotorický vývoj;
- neuropatie;
- skeletové abnormality;
- oslabení svalů, v důsledku čehož dochází k rozvoji skoliózy;
- v předškolním věku se začínají objevovat potíže s chůzí;
- *typické symptomy projevující se v oblasti úst:*
 - prominující rty;
 - prominující řezáky.

V rámci stomatologické péče je možné prominující řezáky korigovat rovnátky.

Více je o CCFDN uvedeno v části věnovaným vzácným neurologickým a očním vadám.

Oculofaciokardiodontální syndrom

Oculofaciokardiodontální syndrom (oculo-facio-cardio-dental syndrome, OFCD), podle OMIM kód 300166, podle Orphanet ORPHA2712, je další ze vzácných genetických onemocnění vyskytujících se prakticky výhradně v romské populaci. Dědičnost tohoto syndromu je X-vázaná dominantní, přenáší se tedy v ženské linii, vzhledem k absenci syndromu v mužské populaci se tedy předpokládá, že embryo postižené tímto syndromem není životaschopné. Vzhledem k velkému množství různých symptomů onemocnění může být diagnostika syndromu velmi náročná.

Syndrom může významně ovlivnit kvalitu života a prognóza závisí na míře postižení. Kořenový gigantismus může zkomplikovat ortodontickou léčbu, oční vady mohou způsobit zhoršené vidění až slepotu a srdeční vady mohou mít život ohrožující následky.

Nejčastější symptomy:

- vrozená katarakta;
- sekundární glaukom;
- z exteriérových znaků jsou typické: hluboko posazené oči, dlouhý a úzký obličej, vysoký nosní hřbet a široká špička nosu;
- syndrom je spojen s kardiologickými potížemi, přičemž typický je defekt septa síní, defekt komorového septa a ochablé mitrální chlopně;
- *typické symptomy projevující se v oblasti úst:*
 - radikulomegalie (gigantismus zubních kořenů) špičáků a někdy i prvních premolárů; kořeny zubů mohou růst až na úroveň kortikální ploténky očnice nebo dolní čelisti;
 - hypodoncie;
 - opožděný vývoj a růst trvalého chrupu;
 - rozštěp patra.

Stomatologická léčba se zaměřuje na individuální řešení konkrétních potíží a eventuální stomatochirurgické výkony.

Kohlschütterův–Tonzův syndrom

Vzácným syndromem vyskytujícím se v romské populaci je i Kohlschütterův–Tonzův syndrom (Kohlschütter-Tönz syndrome, KTS), podle OMON kód 226750, podle Orpahet kód 1946. Vada je spojena s mutací genu *ROGDI*. Degenerativní onemocnění se projevuje v novorozeneckém věku, případně nastupuje v raném dětství.

Syndrom se dědí autozomálně recesivním způsobem, tj. oba rodiče jsou přenašeči onemocnění, které přenášejí na své dítě, aniž by se u nich rozvinuly klinické příznaky. Průběh a závažnost syndromu je individuální. V minulosti bylo možné syndrom diagnostikovat pouze na základě klinických projevů, nyní je možné syndrom diagnostikovat na základě molekulárně genetické analýzy.

Nejčastější symptomy zahrnují:

- neurologické potíže;
- epileptické záchvaty;
- vývojové opoždění a intelektovou nedostatečnost;
- *typické symptomy projevující se v oblasti úst:*
 - amelogenesis imperfekta: zuby mají žlutou až hnědou barvu, která vzniká v důsledku poškození skloviny;
 - sklovina je měkká a nedostatečně kalcifikovaná;
 - zvýšená kazivost zubů a deformace zubů;

Léčba je individuální a vychází z potřeb pacienta.

Mutace v genu *PITX3* zodpovědná za velmi vzácný syndrom cataract 11

Syndrom zahrnující kataraktu a glaukom, podle databáze OMIM 610623 cataract 11), podle Orphate ORPHA162 je vzácný syndrom, který se kromě jiného projevuje i stomatologickými potížemi. Syndrom se projevuje v raném dětství.

Nejčastější symptomy zahrnují:

- kataraktu;
- glaukom;
- Riegerovu anomálii (porucha duhovky, zornice, může vést k úplné ztrátě zraku);
- přítomny mohou být srdeční vady;
- *typické symptomy projevující se v oblasti úst:*
 - deformovaný chrup;
 - obrácený skus;
 - vysoká kazivost zubů.

Léčba je symptomatická a individuální a vychází z potřeb pacienta.

Článek vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Tatjanou Dostálovou, DrSc., MBA, ze Stomatologické kliniky dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol



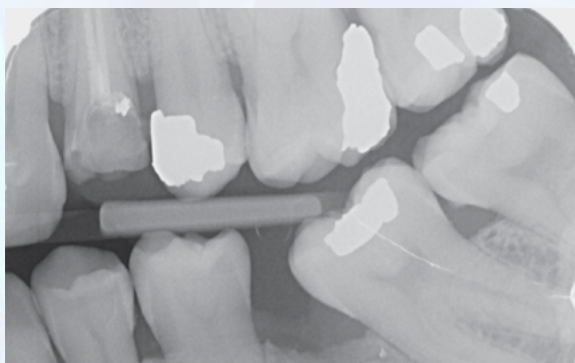
Obrácený skus



Patrový rozštep



Vysoká kazivost
deformovaného skusu



Vysoká kazivost de-
formovaných zubů v RTG
obrazu

VZÁCNÉ GENETICKÉ VADY SLUCHU V ROMSKÉ POPULACI

Mezi vzácnými genetickými onemocněními v romské populaci se vyskytují i vady, které se projevují poruchou sluchu až úplnou nedoslýchavostí. Část z nich je typická jen pro tuto populaci.

Obecně sluchové vady patří k nejčastějším vrozeným vadám a polovina z nich vzniká na genetickém základě. V novorozenecké populaci se těžké vrozené poruchy sluchu objevují s prevalencí cca 1 postižený na 1000 novorozenců.

Mutace v genu *MARVELD2*

Vady vzniklé mutací v genu *MARVELD2* patří mezi nesyndromové středně těžké a těžké vady vedoucí k oboustranné hluchotě. První příznaky postižení se objevují v novorozeneckém období, případně k jejich rozvoji dojde v raném dětství. Tato mutace byla studii prokázána u pacientů pákistánského původu a v evropské populaci Romů, konkrétně v populaci maďarských Romů, slovenských Romů a českých Romů. Vada je spojená se špatnou funkcí membránového proteinu, čímž dochází k poškození epitelů Cortiho orgánu. Vlivem těchto patologických změn vzniká porucha sluchu.

Nejčastější potíže:

- porucha sluchu;
- hluchota;
- potíže se projevují tím, že dítě nereaguje na akustické podněty, na pískání či jiné zvuky hraček, nereaguje na hlas matky, na zvýšený hluk a podobně;
- v případě pozdní diagnostiky a zanedbání vady hrozí opoždění mentálního vývoje.

V rámci symptomatické léčby je možné použít naslouchadla.

Pokud se v rodině vyskytne tato vada, je vhodné, aby příbuzní v rámci screeningu podstoupili genetické vyšetření.

Alportův syndrom, mutace v genech *COL4A4* a *COL4A3*

Pro romskou populaci je typická vždy jedna konkrétní mutace v genu *COL4A4* a jiná v genu *COL4A3*. Pokud potomek zdědí od obou rodičů tyto mutace v genu *COL4A4* (gen kódující kolagen IV řetězec $\alpha 3$; collagen type IV alpha 4 chain) nebo *COL4A3* (gen kódující kolagen IV, řetězec $\alpha 3$; collagen type IV alpha 3 chain), projeví se Alportovým syndromem. Projevy jsou hlavně makroskopická hematurie a až u dvou třetin jedinců selhání ledvin kolem 22 let, a u dvou třetin jedinců je

dalším znakem ztráta sluchu. Ztráta sluchu není patrná hned při narození, ale rozvine se později v době dětství až dospělosti. Nejvíce jsou ale tito pacienti ohroženi právě ztrátou funkce ledvin, potřebou dialýzy a transplantace ledvin.

Nejčastější symptomy:

- Mikroskopická hematurie.
- Později opticky detekovaná hematurie, ke zhoršení dochází v době probíhajících infekcí.
- Bílkovina v moči.
- Sluchové postižení – porucha sluchu je druhý nejčastější symptom, vyskytující se u 83 % pacientů. Porucha sluchu začíná většinou poruchou vnímání vyšších tónů.
- Poruchy zraku – oční postižení je u 44 % pacientů a může mít různé formy: postižení sítnice, čočky.
- Vysoký krevní tlak, stav zhoršuje obezita.

Léčba Alportova syndromu je symptomatická.

V rámci sledování se doporučuje dítě jednou za 1 rok až 2 roky odeslat na vyšetření sluchu na ORL.

Syndrom je popsán i v části týkající se vzácných onemocnění ledvin.

Mutace v genu *GJB2* – sluchová vada

Nejčastější příčina geneticky podmíněné nesyndromové ztráty sluchu jsou mutace v genu *GJB2*, což platí i pro romskou populaci, kde je typická opět romská varianta, častá i v Indii. V tomto genu se u Romů vyskytují i jiné varianty, běžné i ve většinové populaci. Ztráta sluchu v důsledku mutace v genu *GJB2* je časná, často patrná již po narození. Postižení většinou vede k těžkému poškození sluchu až k hluchotě. Mutace v genu *GJB2* souvisí s poruchou tvorby proteinu gap junction beta 2, běžněji známého jako konexon 26. V důsledku této poruchy vzniká nesprávná koncentrace draslíkových iontů ve středním uchu, což vede k poškození sluchu. Zhruba 5 % ze všech mutací v genu *GJB2* jsou spojené i s poruchou vývoje a zrání kožních buněk a jsou příčinou celé řady syndromů spojených s poškozením až ztrátou sluchu.

S mutací genu *GJB2* jsou spojena tato onemocnění:

- **Nesyndromová ztráta sluchu.**
- **Bartův–Pumphreyův syndrom**, pro který je typické bílé zbarvení nehtů, ztlustělá kůže na dlaních a ploskách nohou, výrůstky na kloubech rukou a nohou a ztráta sluchu.
- **Ichtyóza hystrix s hluchotou:** úplnou nedoslýchavost doprovází suchá šupinatá kůže a postupná ztráta sluchu. U některých pacientů s touto vadou se objevuje i poškození zraku.
- **Syndrom zahrnující keratitidu, ichtyózu a hluchotu** (nazýváno syndrom KID [keratitis, ichthyosis, deafness]): syndrom doprovází zánět rohovky, červené suché skvrny na kůži, šupinatění kůže a hluchota.
- **Palmoplantární keratoderma s hluchotou:** typickým příznakem je ztlustělá kůže na dlaních a chodidlech, hluchota.
- **Vohwinkelův syndrom:** kožní abnormality v oblasti rukou a nohou, u syndromu je přítomno ztlustění vazivové tkáně, které může vést až k poruše prokrvení rukou a nohou, které v krajním případě mohou vést až k amputaci. Syndrom doprovází i ztráta sluchu.

Léčba potíží spojených s mutací v genu *GJB2* je pouze symptomatická a řeší individuální potíže nemocných. K léčbě sluchové vady se používají nejčastěji naslouchadla, v určitých konkrétních případech lze použít i kochleární implantát.

Beta-mannosidóza

Beta-mannosidóza je lysozomální střídadavé onemocnění, kdy dochází k nedostatku enzymu beta-mannosidázy, který štěpí glykoproteiny, což vede k hromadění patologické frakce disacharidů, které se následně shromažďují v moči a v krvi. U postižených jedinců je aktivita enzymů téměř nulová. Diagnostika je biochemická a od roku 1998, kdy byl objeven gen, je možné vyšetření DNA.

Beta-mannosidóza je nesmírně vzácné genetické onemocnění, celosvětově bylo diagnostikováno u 16 rodin nikoliv pouze romského etnika. V Česku bylo diagnostikováno u tří romských rodin a u pěti romských rodin bylo potvrzeno na Slovensku.

V Česku bylo na genetickou mutaci, která je typická pro romskou populaci a vede k rozvoji onemocnění, vyšetřeno 132 anonymních vzorků DNA romského etnika, na Slovensku 205. Výskyt přenašečů tohoto onemocnění je téměř 4%, tedy čtyři jedinci ze sta jsou přenašeči. Nemoc je zcela jistě poddiagnostikovaná a odhaduje se, že u nás by mohlo být syndromem postiženo až 200 jedinců z romské komunity. Nemoc se projevuje již v dětství, v době předškolního věku a k prvním příznakům patří intelektová nedostatečnost a porucha sluchu. Poruchu sluchu je možné zachytit již v porodnici.

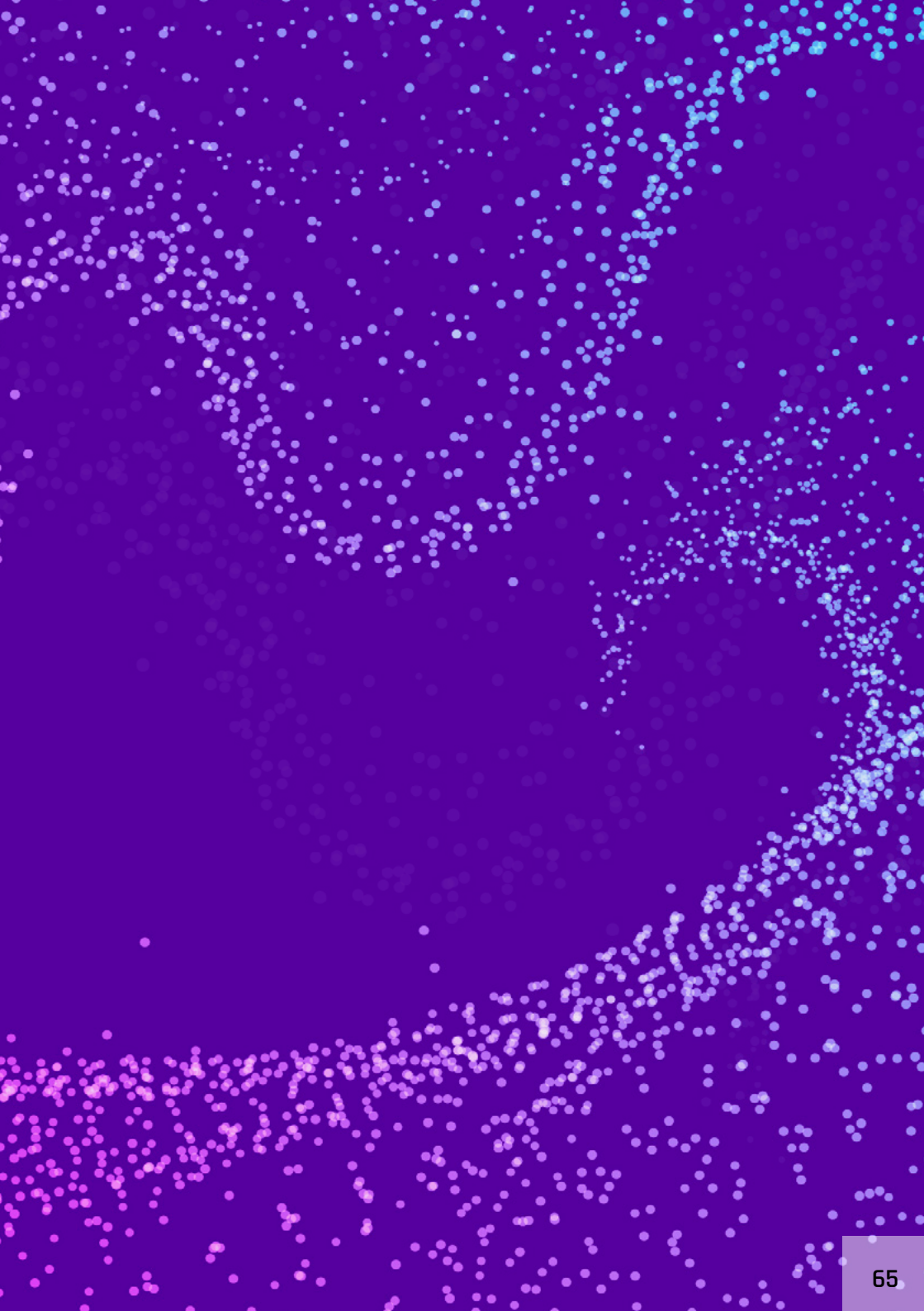
Nejčastější symptomy:

- opožděný vývoj;
- středně těžká intelektová nedostatečnost;
- vrozená porucha sluchu;
- porucha chování, často doprovázená agresivitou.

Nemoc není léčitelná. Genetické postižení však lze zachytit v rámci prenatalní diagnostiky, případně v rámci preimplantační diagnostiky. V případě potvrzení onemocnění je možné graviditu ukončit.

Syndrom je uveden i v části věnované vzácným neurologickým onemocněním.

Článek vznikl ve spolupráci s doc. MUDr. Danou Šafka Brožkovou, Ph.D., z Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol



Dermatologické onemocnění s genetickou příčinou

Hidradenitis suppurativa je dermatologické onemocnění s prevalencí přibližně jedno procento v celkové evropské populaci. V romské komunitě se vyskytuje s prevalencí významně vyšší, tato čísla jsou získaná na základě klinické praxe, oficiálními, evropskými ani našimi daty nelze prevalenci v této skupině obyvatel doložit, tyto statistiky neexistují. Přestože nejde o vzácné či velmi vzácné genetické onemocnění, je jeho diagnostika zdlouhavá a pacienti na správné stanovení diagnózy čekají až několik let. To proto, že jde o kožní onemocnění, na které se v ordinacích praktických lékařů, chirurgů i dermatologů příliš nemyslí a povědomí o něm je relativně nízké.

Hidradenitis suppurativa je chronické autoimunitní onemocnění řadící se mezi choroby apokrinních potních žláz. Typické pro toto onemocnění jsou recidivující zánětlivé noduly, abscesy a později také secernující píštěle a vznik jizev, zejména v místech kožních záhybů, kde se vyskytují apokrinní žlázy a terminální vlasy. Epidemiologicky se Česko nijak nevymyká evropskému výskytu. Čísla ukazují, že ženy jsou nemocí postiženy třikrát častěji než muži, mezi rizikové faktory rozvoje onemocnění patří nadváha a kouření.

U hidradenitidy je patrná genetická predispozice, nemoc patří mezi skupinu autozomálně dominantních genetických onemocnění, její familiární forma se vyskytuje u 35 % pacientů a je prokázána v heterozygotních mutacích genů kódujících podjednotky enzymu γ -sekretázy (zejména PSEN1, NCSTN, APH 1, PEN2), která ovlivňuje signální transdukční kaskádu Notch. První příznaky onemocnění se manifestují velmi často v období puberty.

Nejčastější symptomy:

- V časném stadiu se objevují hmatné tuhé bolestivé noduly a abscesy v podkoží.
- V pozdním stadiu je typické poškození větších ploch, kde je kůže indurovaná, tmavě zbarvená a zánětlivě infiltrovaná, jsou zde četné noduly, abscesy a podkoží prostupují epitelem vystlané sinusy.
- Píštěle hnisavě secernují na povrch a objevuje se krvavě hnisavý vazký sekret.
- Sekrecí postižená místa silně zapáchají.
- Potíže doprovází bolest, zejména v gluteální lokalizaci bývá pro bolest obtížné i sezení.
- Fibrotizace vede ke vzniku jizev, kterými prostupují nově vznikající zánětlivá ložiska.

Abscesy se velmi často vyskytují oboustranně, a to v inguinální (90 %), axilární (69 %), perianální a perineální (37 %), gluteální (27 %) a submární (18 %) oblasti. Poškození se může šířit na genitál a mons pubis. U více než 90 % pacientů se objevuje poškození více než jedné oblasti. U 25–30 % populace s hidradenitidou se objevuje i pilonidální sinus.

Diagnostika onemocnění probíhá na základě klinických projevů a podle výskytu postižení kůže v typických lokalizacích. Jako sekundární kritéria během stanovení diagnózy slouží osobní a rodinná anamnéza a negativní či fyziologický nálezy v mikrobiologickém stěru z postižené kůže. V rámci diferenciální diagnostiky je třeba v časném stadiu odlišit furunkl a karbunkl, v pozdním stadiu ostatní granulomatózní procesy s tvorbou píštělí, jako je tuberculosis cutis colliquativa, pyoderma vegetans, aktinomykózu, lymphogranuloma inguinale nebo hlubokou trichofycii. Myslet je třeba i na kutánní (extraintestinální) manifestace při Crohnově chorobě.

Léčba *hidradenitis suppurativa*

Léčba tohoto onemocnění se dělí na léčbu chirurgickou a farmakologickou:

- Pro mírnou formu se doporučují lokální antibiotika, antiseptika, příp. celková antibiotika.
- Pro středně těžkou až těžkou formu se doporučují celková antibiotika, příp. biologika a léčba chirurgická.
- Pro těžkou až velmi těžkou formu se doporučují biologika, léčba chirurgická a příp. zvážit i retinoidy, antiandrogeny, kortikoidy či imunosupresiva.

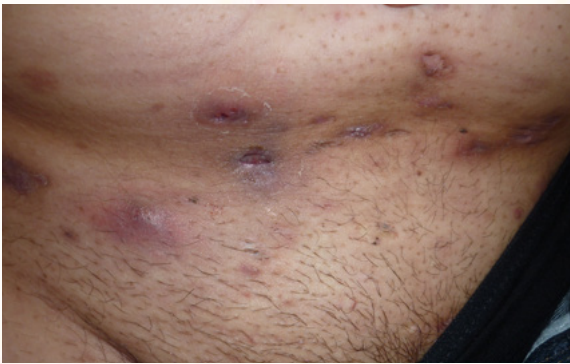
KAZUISTIKA

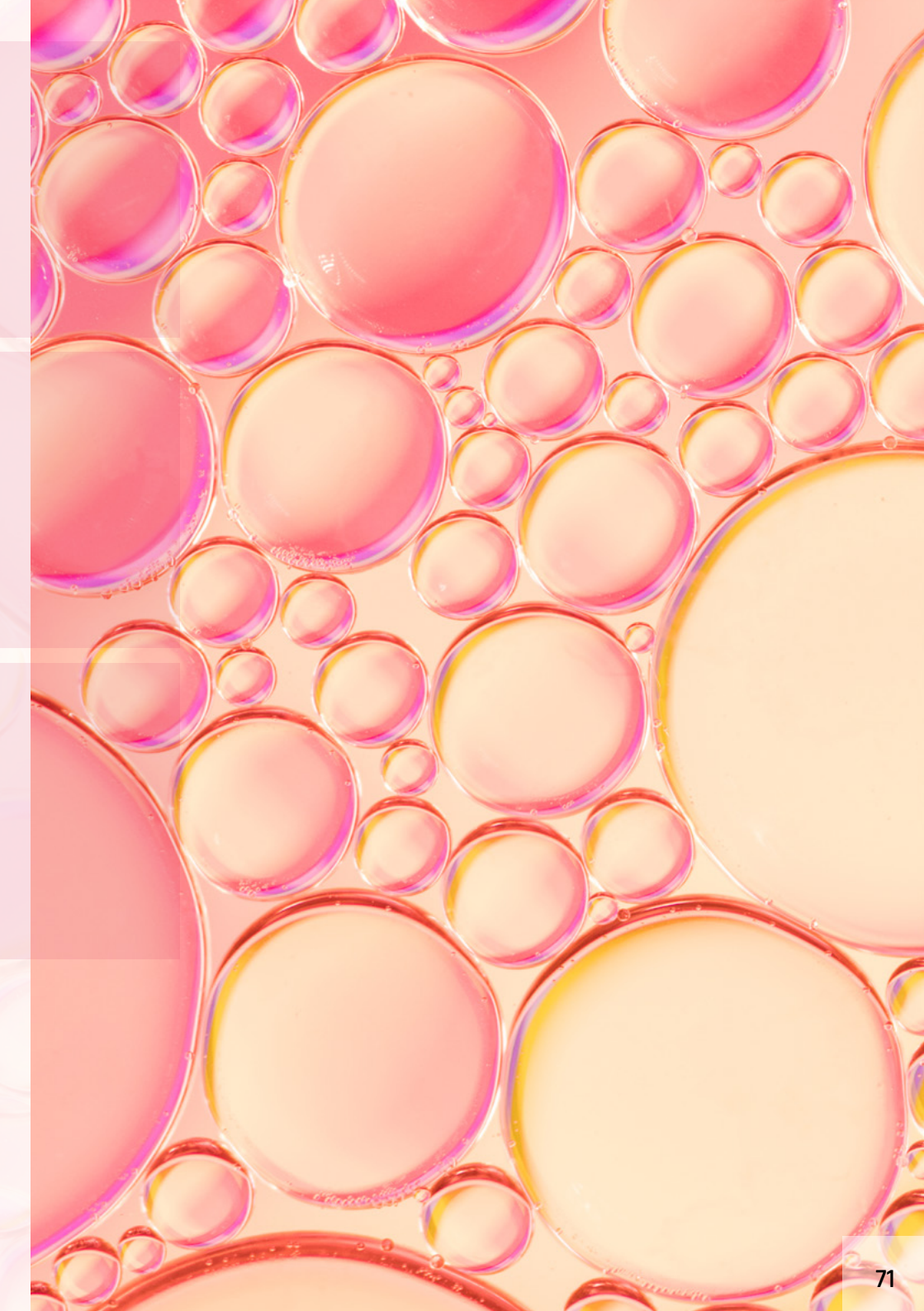
Na kliniku nám byla odeslána k vyšetření 34letá pacientka romského původu s opakujícími se hnisavými projevy v axilární, inguinální oblasti a v podbřišku. První příznaky onemocnění se u ženy objevily kolem 18. roku věku jako drobné zánětlivé uzlíky a abscesy v podpaží. Opakovaně navštívila chirurgickou pohotovost, kde jí byly abscesy incidovány a vyčištěny. Svým praktickým lékařem byla několikrát přeléčena systémovými antibiotiky penicilínové řady.

Žena kouřila od svých 16 let, trpěla nadváhou (BMI 28 kg/m²), v dětství měla těžkou formu akné v obličeji a na hrudníku. Podobné kožní léze má její sestřenice z matčiny strany. Pacientka porodila dvě zdravé děti, v období těhotenství měla pocit zlepšení. Žena pracuje jako kuchařka ve školní jídelně. Onemocnění ji značně limituje při práci, při zapocení nebo větší fyzické námaze pociťuje zhoršení projevů, zvýšenou sekreci hnisu a bolest.

Vzhledem k neúspěšným terapeutickým postupům se rozhodla objednat se k nám na kliniku, kde se léčí také její příbuzná. Při prvním vyšetření jsme shledali rozsáhlé postižení v axilách, inguinách, v podbřišku, ale i na genitálu. Jednalo se o mnohočetné noduly, abscesy, sinusové trakty a jizvení. Místa i jejich okolí byla silně zánětlivá, bolestivá, při dotyku z pístětlí vytékal hnis. Pacientku jsme po přeléčení antibiotiky tetracyklinového typu indikovali k biologické terapii monoklonální protilátkou proti zánětlivému cytokinu TNF- α (tumor nekrotizující faktor α) adalimumabem. Již po 14 dnech léčby žena pociťovala úlevu od bolesti, snížení hnisavé sekrece. Po třech měsících došlo i k redukci počtu zánětlivých nodulů a abscesů, žena se cítila méně unavená, více mobilní a vykonávání práce jí již nečinilo potíže. Vzhledem k přetrvávající pístětlí a jizvení do budoucna plánujeme pacientku k radikální excizi v oblasti axil, výhledově i třísel.

Článek vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Monikou Arenbergerovou, Ph.D., z Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské vinohrady a 3. lékařskou fakultou UK.





JAK KOMUNIKOVAT S ROMSKOU KOMUNITOU, KDYŽ SE V RODINĚ OBJEVÍ DÍTĚ SE VZÁCNÝM ONEMOCNĚNÍM

Romská etnická komunita má různá specifika, jež je odlišují od běžné populace. Pro to, aby došlo k co nejlepší interakci, je dobré těmto zvláštnostem porozumět.

V tomto případě je cílem naší snahy poskytnout informace ke zdravotní problematice vzácných onemocnění (VO), jež se tohoto etnika přímo týkají.

Asi prvním zásadním problémem bývá získat důvěru této skupiny. Pediatři, již mají romskou populaci v běžné lékařské praxi, asi sami nejlépe vědí, jak s ní pracovat při běžných lékařských úkonech a prohlídkách.

Objeví-li se podezření na vzácné či ultravzácné onemocnění, nastává situace, která pro rodiče znamená značné zapojení do léčebného procesu. Romská populace kvůli svým odlišnostem často vychází z premisy, že dokud neoznačí lékař dítě/dospělého za nemocné, je vše v pořádku. Lékař se tak může v očích komunity stát tím, kdo daný problém zavinil. Racionalitu zde obvykle nelze hledat, ta vychází z abstraktního myšlení, jež funguje u této komunity naprosto jinak. Jedná se zejména o myšlení magické, což by byl materiál na samostatnou kapitolu.

Důležitá je důvěra

Je tedy otázkou, jak podezření na vzácné onemocnění rodičům dítěte sdělit a zda by to měl dělat pediatr, ke kterému je rodina ochotna docházet. Zde se téměř nabízí (i přes GDPR) myšlenka, jestli neoslovit člena komunity, který se uvnitř společnosti těší úctě a jehož názorem se skupina řídí a v náročných situacích se s ním radí. Dříve to na některých místech byli tzv. vajdové, v současné době netuším, kdo v komunitách funguje tímto způsobem. Každopádně se musí jednat o někoho, kdo má ve společnosti Romů důvěru, vyhodnocují ho jako moudrého a nápomocného a spoléhají se na něj. Dále můžeme využít styčného sociálního pracovníka, jenž se se skupinou zná a pomáhá jednotlivým členům (viz výše zmínění romští mediátoři). Vzhledem k tomu, že se během prvního kontaktu jedná pouze o podezření na onemocnění, nikoliv o sdělení diagnózy, domnívám se, že by GDPR dodrženo bylo.

Při spolupráci s romskými rodiči můžeme narazit na další problém, a to je souhlas zákonného zástupce. Ze zkušeností víme, že byť je jako zákonný zástupce zapsána matka, často se rozhoduje na základě doporučení jiných lidí patřících do stejné skupiny/komunity. Zvláště při akutních situacích, kdy je dítě ohroženo, je nezbytné poměrně rychle rozklíčovat člověka, který má v přítomné skupině největší slovo, a s ním komunikovat bez ohledu na to, že není zákonný zástupce dítěte.

Situace se vzácným onemocněním obvykle časový tlak negeneruje, takže je možné promyslet strategii, jak s konkrétní rodinou nemocného dítěte pracovat. Z tohoto důvodu překládáme praktickým lékařům některá doporučení, která vycházejí z naší dlouhodobé zkušenosti a profesních doporučení, aniž bychom chtěli jakkoli paušalizovat či romskou komunitu jakkoli stigmatizovat.

Vhodná je nápodoba

Dalším funkčním modelem bývá najít obdobně postiženou rodinu, kde dítě již dochází do centra pro vzácná onemocnění, a na jeho příkladu ukázat, jak může být takové zapojení pro dítě přínosné. Komunita velmi dobře reaguje na nápodobu a vychází ze zkušeností ostatních členů tohoto etnika.

Tento fakt může mít v některých případech bohužel i opačný efekt, takže se můžeme setkat s obavami, že hospitalizace dítěte následně povede k jeho odebrání a umístění do náhradní rodinné péče. Tyto případy se dějí u nemocných a velmi zanedbaných dětí, což komunita ale nerozlišuje. Jejich zkratka „dítě – nemocnice OSPOD – NRP (náhradní rodinná péče) či DDŠ (dětský domov se školou)“ je hluboce zakořeněna a vzbuzuje obavy. Je nezbytné rodiče uklidnit, že se toto v případě jejich spolupráce nestane. V této souvislosti je vhodné rodinu upozornit, že opožděná diagnóza vzácného onemocnění není neobvyklá a že jejich dítě není „zanedbané“ a spíše se u něj mohou projevit celkové dopady jeho „základního onemocnění“.

Po sdělení diagnózy je možné očekávat různé reakce, pokud stav dítěte není dramatický, lze předpokládat i bagatelizaci. Zde je nutno zohlednit specifické myšlení, obvykle bez orientace na budoucnost, často s nižším povědomím o specifické zdravotní problematice společně s nedůvěrou k lékařům. Nabízí se použít zkratku, nevysvětlovat různá postižení, jež mohou v budoucnu nastat, ale mluvit o možném kratším dožití a zhoršené kvalitě života dítěte, pokud se nezačne léčit. Představa, že se jejich dítě může dožít méně let než oni sami, bývá vnímána velmi vážně.

Hledání motivace

Romové obvykle nedůvěřují lékařům a v obecné rovině celému zdravotnímu systému. Dalším problémem je možnost stigmatizace rodiny dítěte, která je stále silně přítomna.

Co situaci dále komplikuje, je nižší schopnost pragmatického a racionálního zpracování nepříjemné reality, jako je např. diagnóza chronického a obvykle progredujícího vzácného onemocnění u dítěte.

Pro mnoho tradičně vzdělaných a racionálně smýšlejících zdravotníků je tato skutečnost někdy velmi těžko pochopitelná.

Není v silách nepoučených zdravotníků tento fenomén zvládnout a pochopit, je třeba ho jen respektovat a pracovat s ním jako s daným faktem.

Můžeme se pokusit vysvětlit rodině, jež má potomka se vzácným onemocněním, že jejich dítě je naprosto specifické, vzácné a bude mít i zvláštní potřeby. Zdůraznit výjimečnost, vzácnost, vynechat slova jako handicap, defekt, porucha, prostě vše, co připomíná vyčleněnost nebo i stigmatizaci rodiny či jejich nemocného dítěte.

Dalším možným motivátorem by mohl být jakýsi systém „odměn“, jenž by byl rodině, která se stará o dítě se VO, nabídnut. Jakou formu by měl mít, záleží na možnostech a fantazii zdravotníků ze specializovaných center pro VO. Romská populace je vnímavá na pozitivní způsob podmiňování, restrikce, jak je z dlouhodobého hlediska možno sledovat, nejsou příliš funkční strategie.

Jinak vedená „rodinná porada“

Tímto rozhodně nemáme na mysli způsob komunikace, který bude příliš měkký a nejasný, plný zdvořilostních frází. Komunikovat se doporučuje jasně, transparentně, s ohledem na rozumové nadání příjemce. Dále je velmi důležité stále kontrolovat porozumění řečenému. Z výzkumů vyplývá, že pacient/rodič si zapamatuje z komunikace se zdravotníkem 15–20 % sděleného! Je tedy nezbytné, aby u rozhovoru bylo v případě dítěte se VO více lidí. Během hovoru může mezi členy romské skupinky

doprovázející dítě se VO vzniknout nesoulad a spor v rozhodování. Pro nepoučené zdravotníky se jedná o ne zcela komfortní situaci, jelikož Romové případné spory řeší velmi intenzivně, většinová společnost tak hlučné a vyhrocené chování, včetně intenzivních emocí a leckdy mnoha neslušných slov, vnímá jako naprosté překročení „standardních“ společenských norem. Pro Romy je taková z pohledu prudká hádka prostá „porada“, kde se musí všichni dohodnout, co dál. Nastane-li tato porada při schůzce s lékařem, zpočátku není nutné do komunikace mezi členy skupiny vstupovat, pokud samozřejmě nedojde k jinému než slovnímu napadání zdravotnického personálu. V určitém momentu je však potřebné do komunikace rázně vstoupit a autoritativně ji ukončit. Pokud se to nepodaří, je vhodné skupinku poslat pryč z místnosti a sdělit jim, že se mají vrátit, až dojdou ke „konsensu“ v rozhodování. Dítě, jež mají s sebou, je dobré nechat v přítomnosti zdravotníků. Může nastat situace, že třeba jeden z rodičů odmítne dítě opustit, ale nebývá to časté.

Z hlediska transparentnosti je podstatné, aby lékař nezůstával s blízkými/rodiči dítěte v místnosti sám. Minimálně střední zdravotnický personál by měl být přítomen po celou dobu a v případných sporech mít možnost svědčit.

Je zcela pochopitelné, že ne každý lékař má na takto intenzivní jednání s příbuznými dítěte se VO dostatečné časové možnosti. Pak je dobré využít pomoci kontaktního, sociálního nebo jiného pracovníka (mediátora), jenž je schopen s Romy adekvátně komunikovat, a toho případně přizvat k návštěvě zdravotnického pracoviště.

Spolupráce by měla být základ

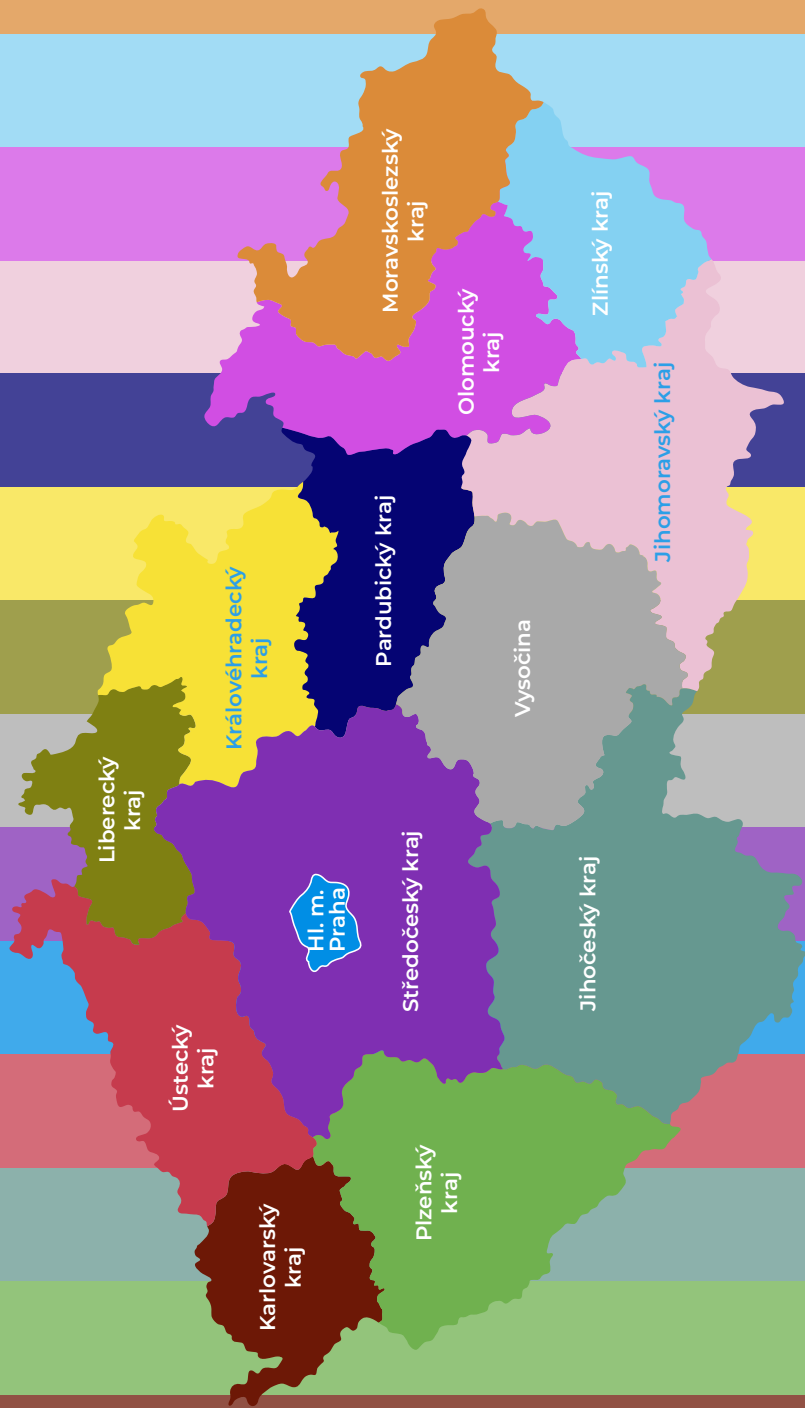
Dobrá spolupráce s rodiči je jednou z nejdůležitějších součástí léčby vzácných onemocnění. Je základním kamenem pro to, aby tyto děti a jejich okolí dokázaly žít co nejlepší život s omezeními, jež tyto chronické nemoci provázejí. Pro každou rodinu, která se do nové situace dostane, je důležité, aby uměla využít všechny dostupné prostředky pomoci pro dítě, pro sebe i blízké okolí. Pečující se vždy dostávají do zátěžové situace, která jim komplikuje běžný standardní život. Pro okolí

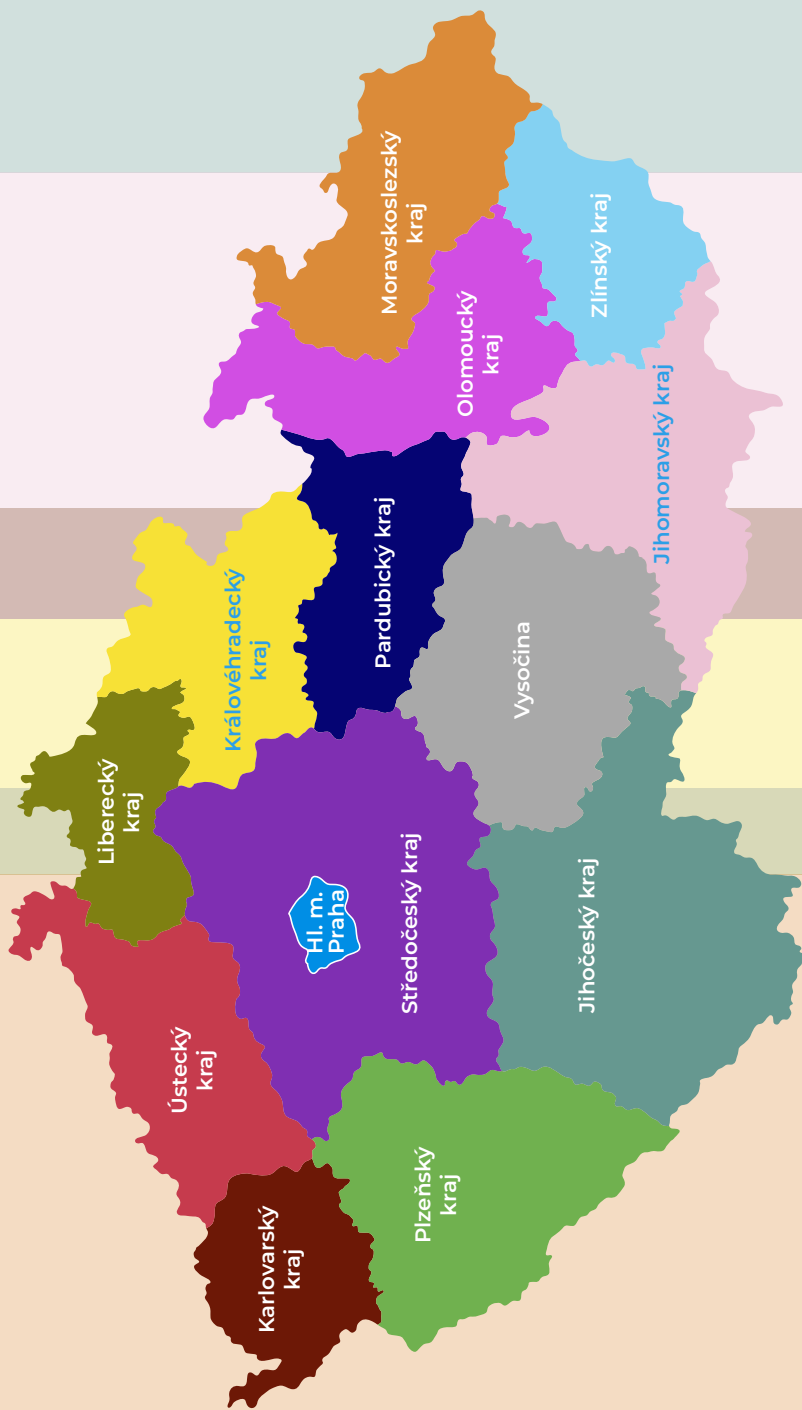
začínají být „jiní“ ve smyslu běžného režimu, běžných starostí i radostí. Nezřídka pocítují frustraci, jistou vyčleněnost ze světa, jsou stigmatizováni a cítí se leckdy velmi osaměle. Pro romskou rodinu s dítětem, které má VO, může tato další jinakost znamenat zátěž tak velkou, že ji třeba neunes. Je tedy nelehkým úkolem zdravotníků pečujících o děti se VO, aby dokázali pochopit specifika romské populace a podařilo se jim navázat co nejlepší vztah s rodinami, kde nemocné dítě žije. Děti svůj osud ovlivnit nemohou, nemohou ovlivnit, kde a komu se narodí ani jakou nemoc „si vyberou“. Jsou plně odkázány na rodiče a společnost. Je tudíž úkolem nás zdravotníků udělat to nejlepší, co víme a umíme, ať mohou prožít, dobrý život bez ohledu na to, jaké „karty“ jim byly neovlivnitelnými genetickými faktory rozdány.

Článek vznikl ve spolupráci s Mgr. Helenou Petrovou z Institutu klinické a experimentální medicíny (klinická psycholožka)

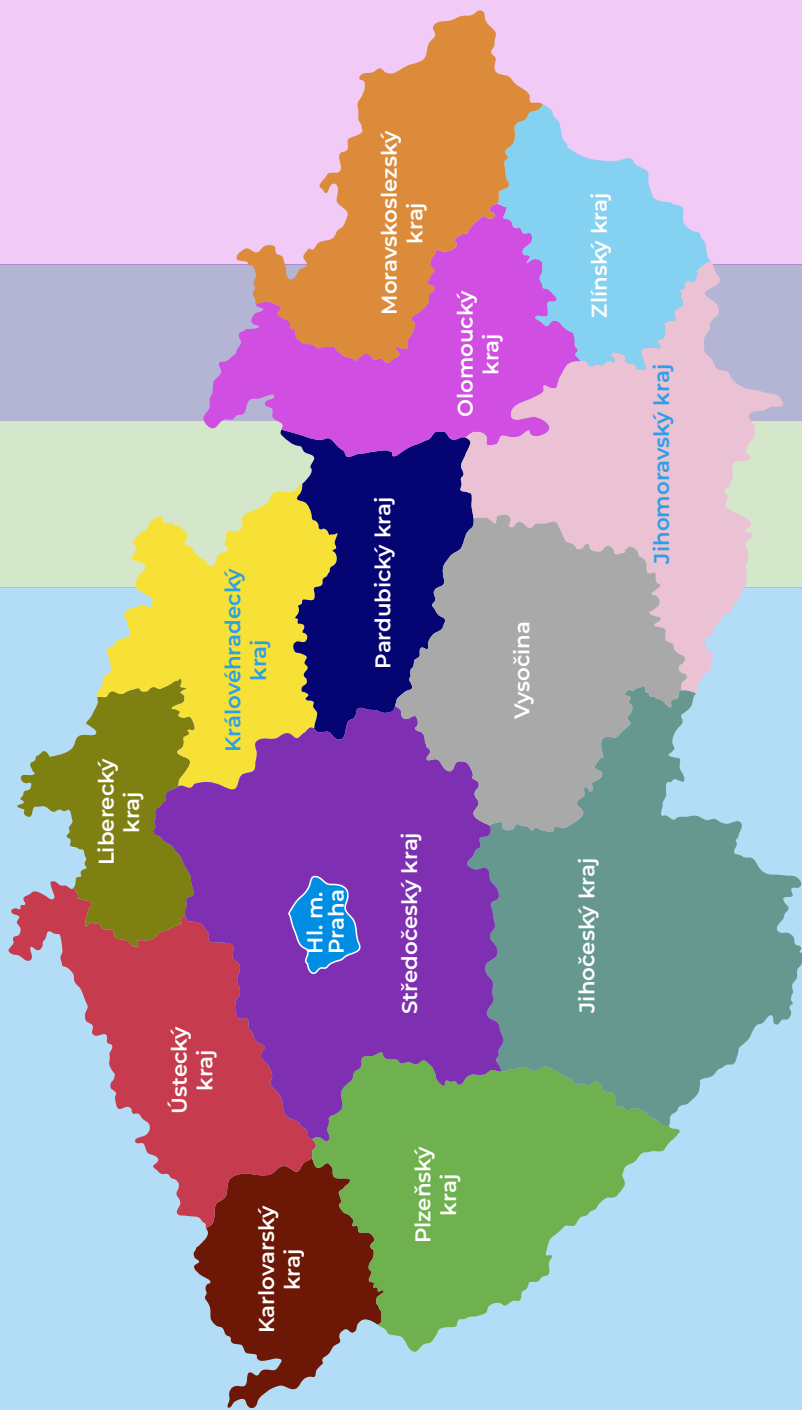


KDE JE MOŽNÉ HLEDAT POMOC

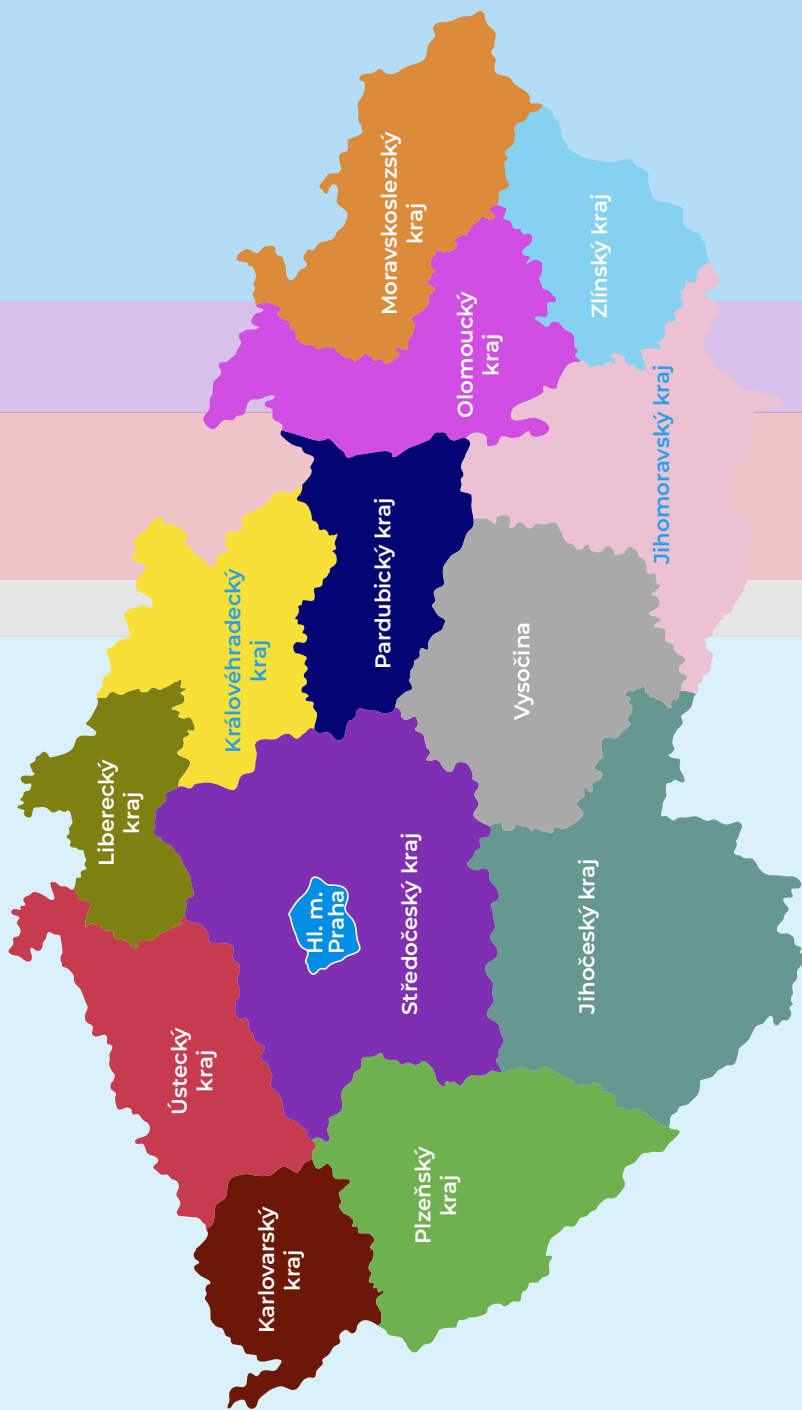




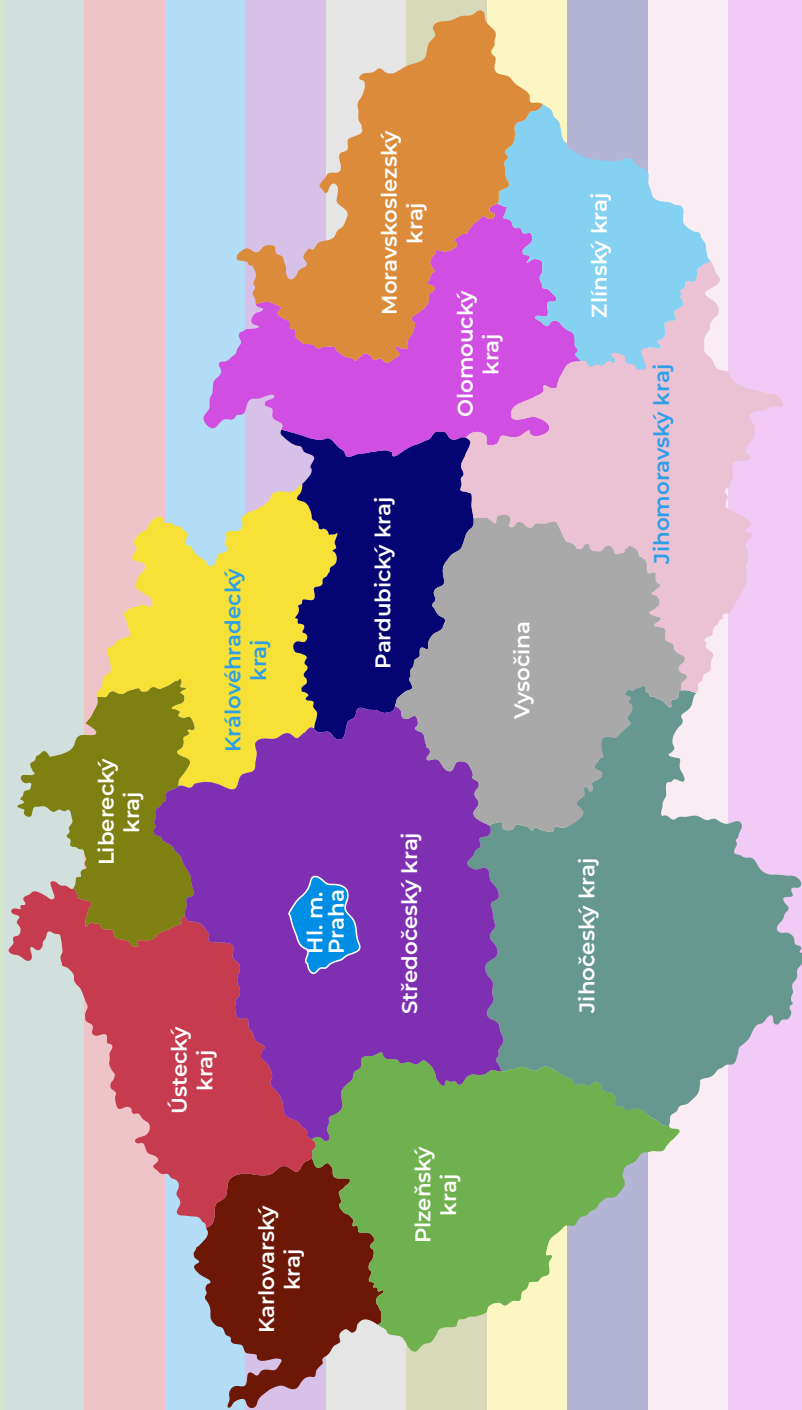
Centrum lékařské genetiky, s. r. o.	Novohradská 68/1806	České Budějovice	370 08	http://www.clg.cz/
Oddělení lékařské genetiky, Nemocnice České Budějovice, a. s.	Boženy Němcové 585/54	České Budějovice	370 01	http://www.nemcb.cz/oddeleni/obor-lekarske-genetiky/
Reprofit	Hlinky 122	Brno	60300	http://www.reprofit.cz/
Repromeda, s. r. o., Ambulance lékařské a reprodukční genetiky	Studentská 812/6	Brno	62500	http://www.repromeda.cz
Centrum prenatální diagnostiky	Veveří 476/39	Brno	60200	https://prenatal.cz/
Centrum prenatální diagnostiky	Veveří 39	Brno	602 00	http://www.prenatal.cz/
Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav	Žlutý kopec 7	Brno	656 53	https://www.mou.cz/oddeleni-epidemiologie-a-genetiky-nadoru-oegn/d23#chapter=1
Ústav lékařské genetiky a genomiky FN Brno	Černopolní 212/9	Brno	613 00	https://www.fnbrno.cz/ustav-lekarske-genetiky-a-genomiky/k1479
Ferticare SE, Genetická ambulance	Bělehradská 14	Karlovy Vary	36001	https://www.ferticare.eu/cz/geneticka-ambulance-laborator/
Lékařská genetik	Jiráskova 9	Sokolov	356 01	
Genetické pracoviště, Oblastní nemocnice	Maxima Gorkého 77	Trutnov	541 01	http://www.nemtru.cz/
Lékařská genetik – MUDr. Hornychová Zdena	Purkyňova 404	Náchod	547 01	
Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové	Sokolská 581	Hradec Králové	500 05	http://www.fnhk.cz/oleg
Genetická ambulance, Krajská nemocnice Liberec	Husova 357/10	Liberec	46063	
Gennet, s. r. o.	Liliová 1	Liberec	460 01	http://www.gennet.cz/
Ambulance klinické genetiky a onkogenetiky, Nemocnice Nový Jičín, a. s., Poliklinika Agel	Revoluční 2214/35	Nový Jičín	741 01	http://www.onkologickecentrum.cz/
Centrum lékařské genetiky, SPADIA LAB, a. s.	8. pěšího pluku 85	Frydek - Místek	738 01	http://www.genetikaspadia.cz/
FETMED, s. r. o. - Centrum fetální medicíny a genetiky Ostrava	Dr. Martínka 7	Ostrava – Hrabůvka	700 30	http://www.fetmed.cz/
Genetická ambulance Ostrava	Opavská 39	Ostrava - Poruba	725 29	http://www.genetickaambulanceostrava.cz/
GPG Centrum, s. r. o.	Masarykovo náměstí 20	Ostrava 1	702 00	
Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava	17. listopadu 1790	Ostrava	708 52	https://www.fno.cz/oddeleni-lekarske-genetiky/ambulance
Oddělení lékařské genetiky NsP Havířov	Dělnická 24	Havířov	736 01	http://mudr.kutejova.sweb.cz/
Genetika Ostrava, s. r. o.	Kořenského 1317/12	Ostrava - Vítkovice	703 00	http://www.geneticka-ambulance.cz/



FETMED, s. r. o. – Centrum fetální medicíny a genetiky Olomouc	Horní Lán 1200/13	Olomouc	779 00	http://www.fetmed.cz/
Poradna pro geneticky rizikové rodiny a těhotenství	Pionýrská 20	Olomouc	779 00	https://santavy.eu
U.S.G.POL, s. r. o. – Centrum prenatalní diagnostiky	Hanáckého pluku 6	Olomouc	779 00	http://www.usgpol.cz/
Ústav lékařské genetiky FN Olomouc	I. P. Pavlova 6	Olomouc	775 20	https://www.fnol.cz/ustav-lekarske-genetiky_46.html
Pardubická krajská nemocnice a.s.	Kyjevská 44	Pardubice	532 03	http://www.nemocnice-pardubice.cz/
PRENET – prenatalní diagnostika a genetika (Laboratoře lékařské genetiky, s. r. o.)	Masarykovo náměstí 2667	Pardubice	530 02	http://www.prenet.cz/
Genetická ambulance, Biopstická laboratoř, s. r. o.	Mikulášská 11	Plzeň	32600	http://www.geneticka-ambulance.cz/
Genetika Plzeň s.r.o.	Parková 1254/11A	Plzeň	326 00	http://www.genetika-plzen.cz/
Ústav lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň	Edvarda Beneše 13	Plzeň	301 00	https://ulgf.fnplzen.cz
Ambulance klinické genetiky, Endokrinologický ústav				
Ambulance klinické genetiky, Laboratoře AGEL, a. s.	Chlumčanského 497/5	Praha 8	180 00	http://genetika.agel.cz/
Cytolab, s. r. o.	Na Košince 8/2175	Praha 8	180 00	http://home.tiscali.cz/cytolab/
ČAVO (Česká asociace pro vzácná onemocnění z.s.)	Bělohorská 19	Praha 6	169 00	https://vzacna-onemocneni.cz/
Fakultní Thomayerova nemocnice, Oddělení lékařské genetiky	Vídeňská 800	Praha 4	140 59	http://www.ftn.cz/pacientum-a-verejnosti/oddeleni-a-kliniky/oddeleni-lekarske-genetiky/
Genetická ambulance ÚPMD	Podolské nábřeží 157	Praha 4	147 00	https://www.fetalnicentrum.cz/geneticka-ambulance
Genetické poradna, FNKV	Ruská 87	Praha 10	100 34	http://www.fnkv.cz/?-show=content&id=305
Genetické pracoviště, Sanatorium Pronatal	Pekárkova 14	Praha 4	147 00	http://www.pronatal.cz/
Gennet, s. r. o.	Kostelní 9	Praha 7	170 00	http://www.gennet.cz/
GHC Genetics, s. r. o.	Karlovo náměstí 7	Praha 2	128 00	http://www.genvia.cz
GHC Genetics, s. r. o.	V Holešovičkách 1156/29	Praha 8	182 00	http://www.ghcgenetics.cz/
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK	Ke Karlovu 455/2	Praha 2	128 08	http://www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/



Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, KDPM	Ke Karlovu 2	Praha 2	128 08	http://www.udmp.cz/
Lékařská genetika	Sokolská 35	Praha 2	120 00	
Nemocnice Na Homolce	Roentgenova 2	Praha 5	151 19	http://www.homolka.cz/
Pediatric a lékařská genetika	Olšanská 7	Praha 3	130 00	
Soukromá genetická ambulance	Ohmova 271	Praha 10	109 00	
Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN Praha	Ke Karlovu 2	Praha 2	128 08	https://www.vfn.cz/pacienti/kliniky-ustavy/ustav-biologie-a-lekarske-genetiky/
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol	V úvalu 84	Praha 5 - Motol	15006	http://www.fnmotol.cz/ublg/ambulance/
Genetická ambulance Nemocnice Kladno	Vančurova 1548	Kladno	272 59	http://www.nemkladno.cz/
Genetická poradna a ordinace dětského lékaře pro děti a dorost	Malé náměstí 1700	Benešov	256 01	
Oddělení lékařské genetiky, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice	Sociální péče 3316/12A	Ústí nad Labem	401 13	http://www.kzcr.eu/zdravotnicka-pracoviste/oddeleni-lekarske-genetiky.aspx?id=86e00775-d2bf-4e73-92fa-182a40a7a1ea&group=genetika
Genetická poradna, MUDr. Věra Hořínová	Nemocnice Jihlava	Vrchlického 59	586 01	
Centrum fetální medicíny a lékařské genetiky – Krajská nemocnice T. Bati, a. s.	Havlíčkovo nábřeží 600	Zlín	762 75	http://www.kntb.cz/o-nemocnici/zdravotnicka-oddeleni/chirurgicke-obory/gynekologicko-porodnicke-oddeleni/centrum-fetalni-mediciny-a-lekarske-genetiky/
Prediko, centrum prenatalní diagnostiky	Tomáše Bati 5135	Zlín	760 01	http://www.prediko.cz/

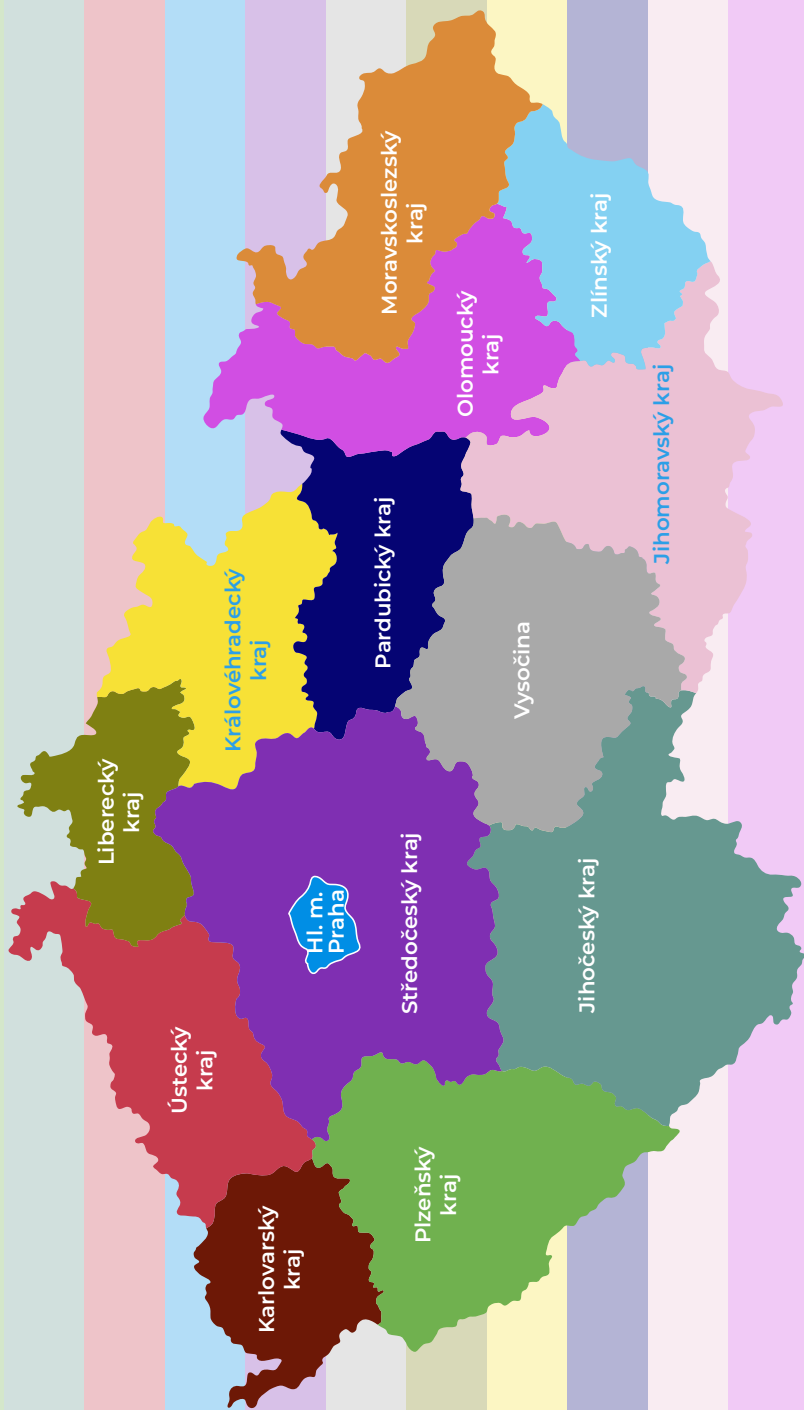









Národní síť center vysoce specializované péče o pacienty se vzácným onemocněním

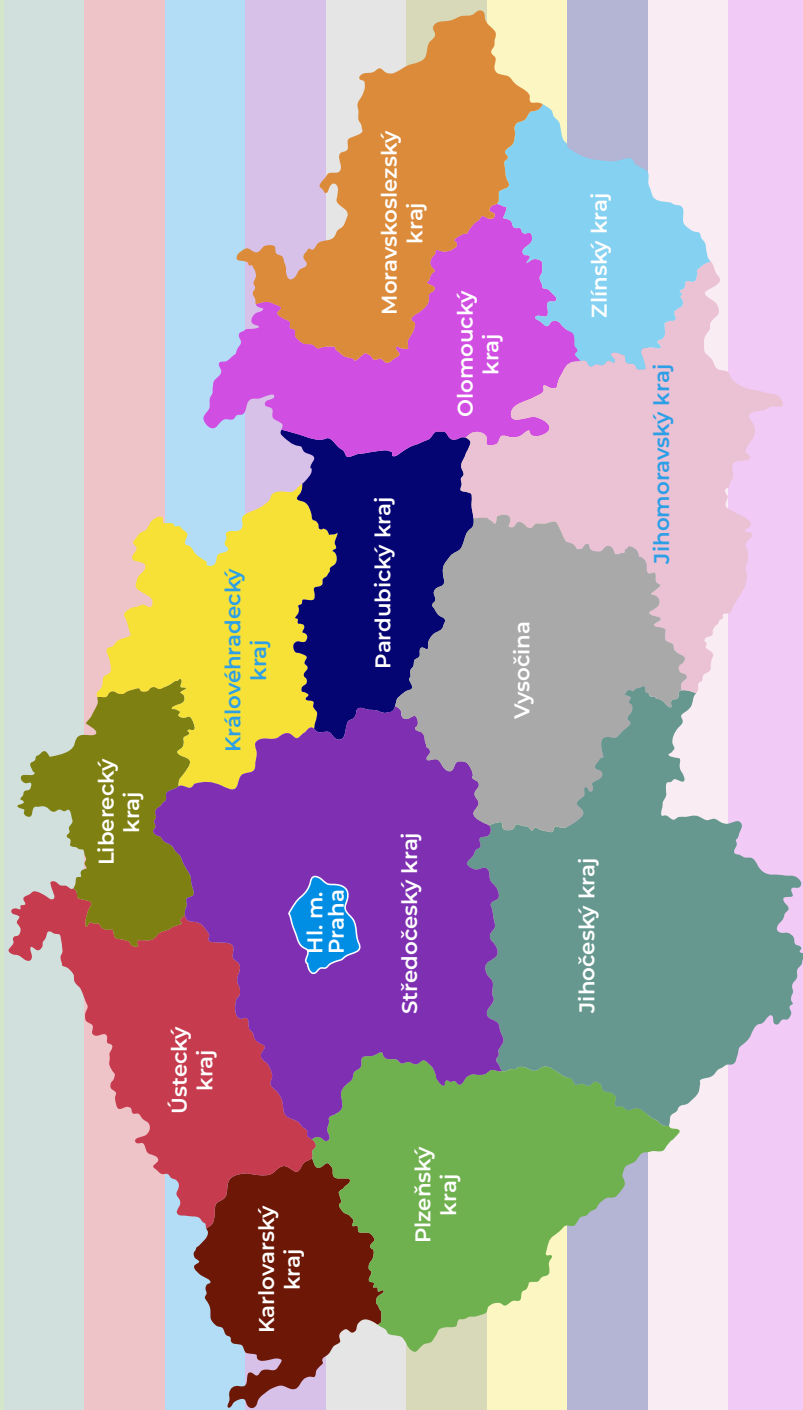
Uveřejněno podle § 113a odst. 4 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, ve znění pozdějších předpisů.

Seznam center uveřejněn ve Věstníku MZ č. 1/2022

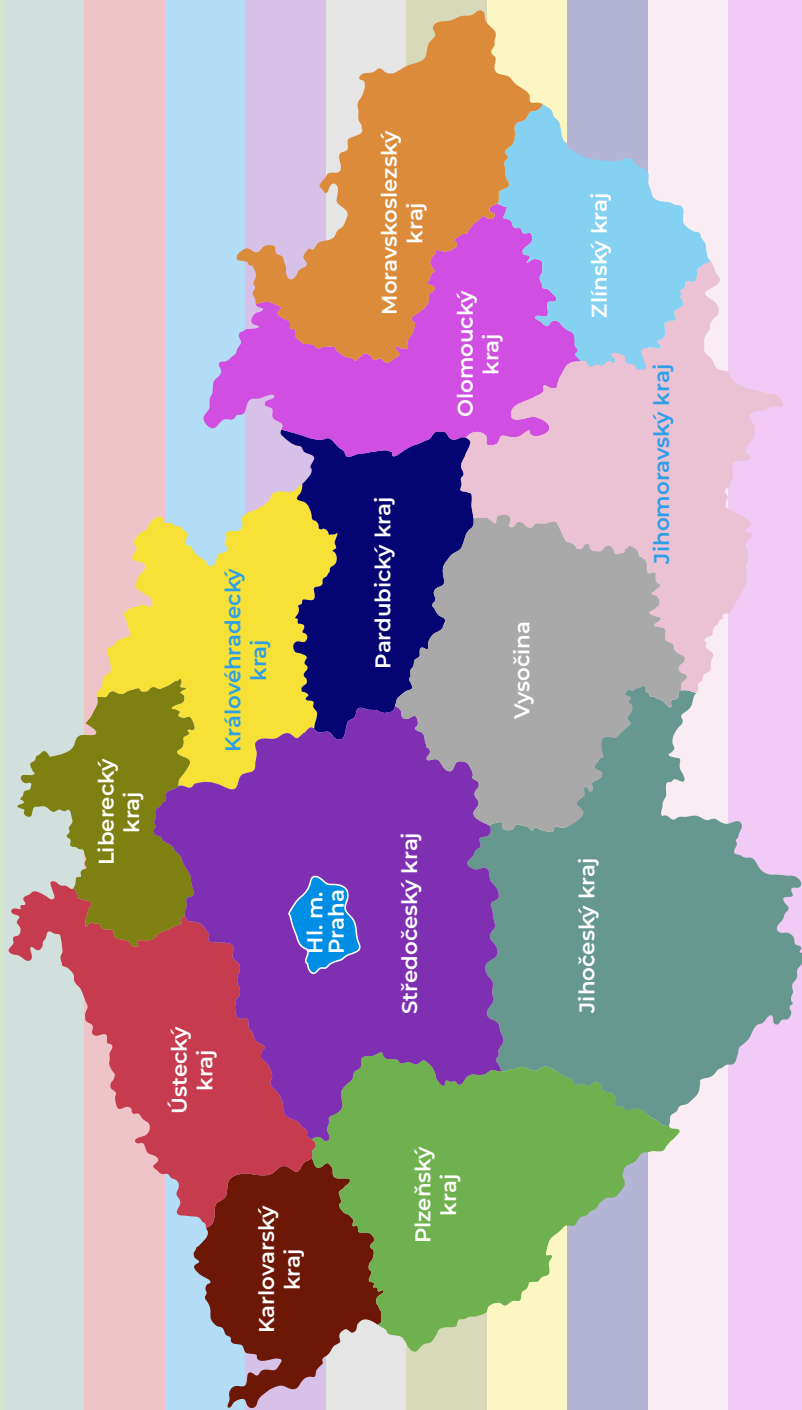
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná endokrinní onemocnění	
European Reference Network on endocrine conditions (Endo-ERN) Evropská referenční síť pro vzácná endokrinní onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, IČ: 00064173	●
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácné a komplexní epilepsie	
European Reference Network on epilepsies (ERN EpiCARE) Evropská referenční síť pro vzácné a komplexní epilepsie	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, IČ: 00159816	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná neurologická onemocnění	
European Reference Network on neurological diseases (ERN-RND) Evropská referenční síť pro vzácná neurologická onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	●
Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, IČ: 00064190	●
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, IČ: 00159816	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění ledvin	
European Reference Network on kidney diseases (ERKNet) Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění ledvin	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, IČ: 00023001	●















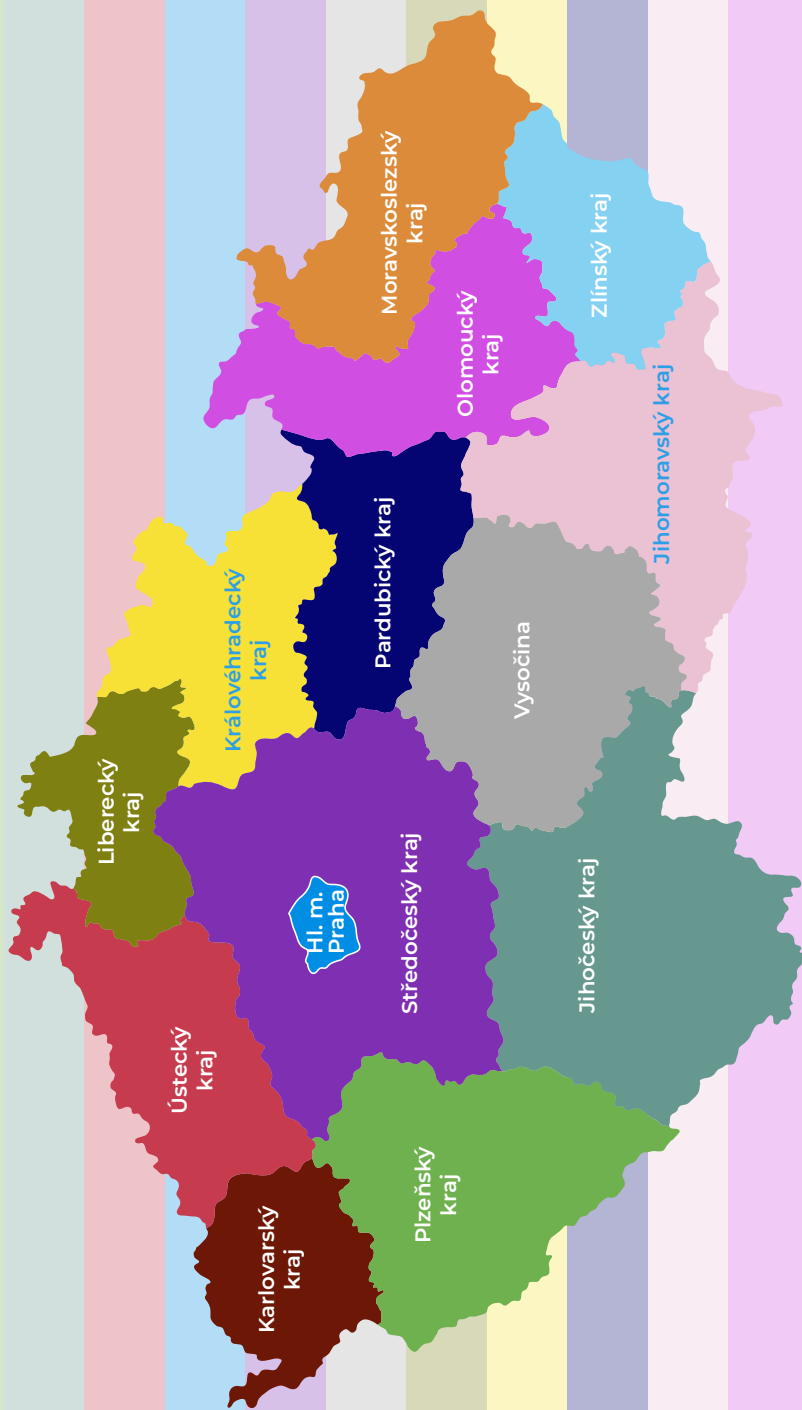
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění kostí	
European Reference Network on bone disorders (ERN BOND) Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění kostí	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácné obličejové anomálie a vzácná onemocnění ušní, nosní, krční	
European Reference Network on craniofacial anomalies and ear, nose and throat (ENT) disorders (ERN CRANIO) Evropská referenční síť pro vzácné obličejové anomálie a vzácná onemocnění ušní, nosní, krční	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná urogenitální onemocnění	
European Reference Network on urogenital diseases and conditions (ERN eUROGEN) Evropská referenční síť pro vzácná urogenitální onemocnění	
Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, IČ: 00064190	
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná oční onemocnění	
European Reference Network on eye diseases (ERN EYE) Evropská referenční síť pro vzácná oční onemocnění	
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	
Centrum vysoce specializované péče pro syndromy s rizikem nádorového onemocnění	
European Reference Network on genetic tumour risk syndromes (ERN GENTURIS) Evropská referenční síť pro syndromy s rizikem nádorového onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno, IČ: 00209805	










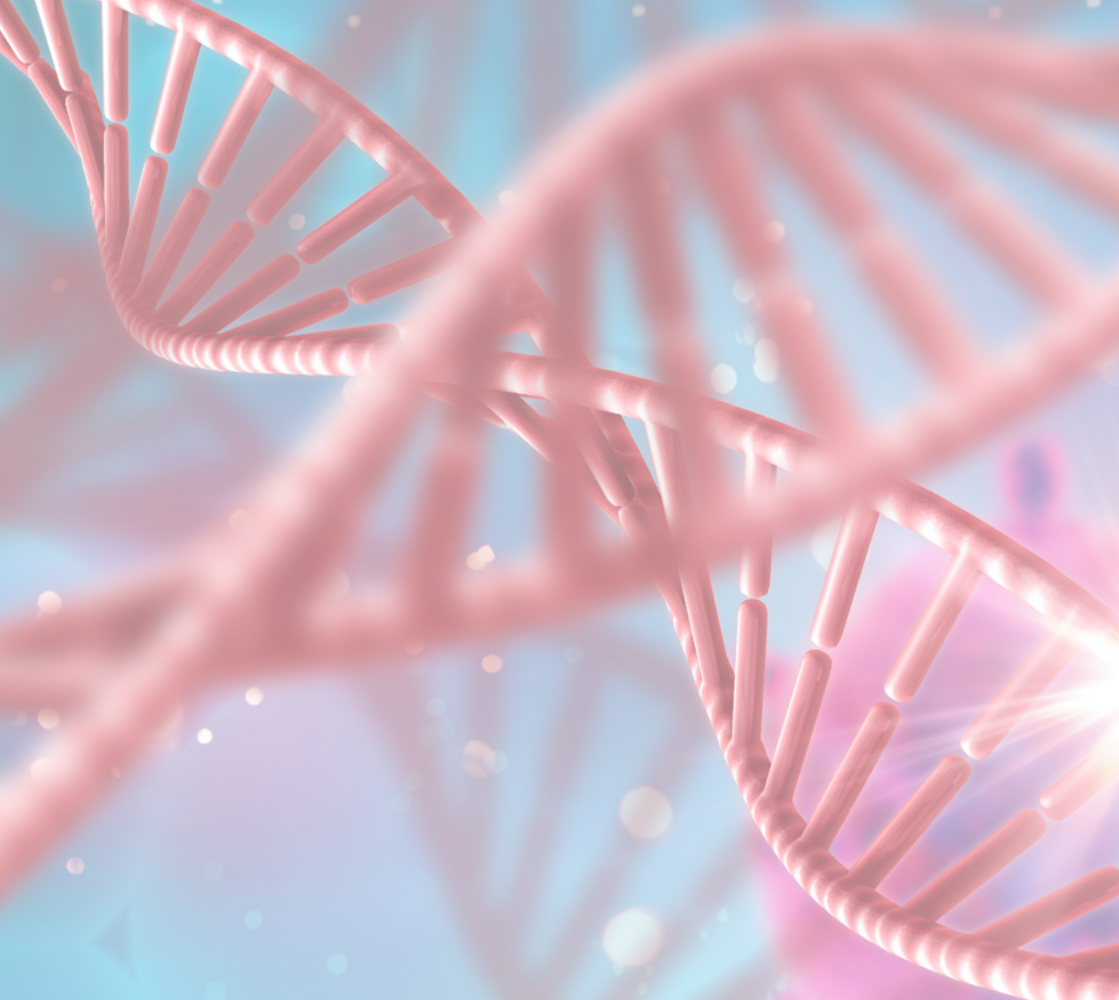
Centrum vysoce specializované péče pro vzácné vrozené vývojové vady a vzácná postižení intelektu	
European Reference Network on congenital malformations and rare intellectual disability (ERN ITHACA)	
Evropská referenční síť pro vzácné vrozené vývojové vady a vzácná postižení intelektu	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná respirační onemocnění	
European Reference Network on respiratory diseases (ERN LUNG)	
Evropská referenční síť pro vzácná respirační onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	●
Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, IČ: 00064190	●
Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČ: 65269705	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění jater	
European Reference Network on hepatological diseases (ERN RARE-LIVER)	
Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění jater	
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, IČ: 00023001 a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění pojivové tkáně a pohybového aparátu	
European Reference Network on connective tissue and musculoskeletal diseases (ERN ReCONNET)	
Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění pojivové tkáně a pohybového aparátu	
Revmatologický ústav, Na Slupi 450/4, 128 00 Praha 2, IČ: 00023728	●
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná autoimunní a imunodeficientní onemocnění	
European Reference Network on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases (ERN RITA)	
Evropská referenční síť pro vzácná autoimunní a imunodeficientní onemocnění	
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	●
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	●



Centrum vysoce specializované péče pro vzácná a nedagnostikovaná kožní onemocnění	
European Reference Network on skin disorders (ERN Skin) Evropská referenční síť pro vzácná a nedagnostikovaná kožní onemocnění	
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10, IČ: 00064173	
Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 67/2, 180 81 Praha 8, IČ: 00064211	
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno, IČ: 00159816	
Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČ: 65269705	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácné vrozené vady	
European Reference Network on inherited and congenital anomalies (ERNICA) Evropská referenční síť pro vzácné vrozené vady	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná nádorová onemocnění dospělých	
European Reference Network on adult cancers (solid tumours) (ERN EURACAN) Evropská referenční síť pro vzácná nádorová onemocnění dospělých	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 543/7, 656 53 Brno, IČ: 00209805	
Ústav pro péči o matku a dítě, Podolské nábřeží 157, 147 00 Praha 4, IČ: 00023698	
Fakultní Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, IČ: 00064190	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná hematologická onemocnění	
European Reference Network on hematological diseases (ERN EuroBloodNet) Evropská referenční síť pro vzácná hematologická onemocnění	
Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČ: 65269705	
Ústav hematologie a krevní transfuze, U Nemocnice 2094/1, 128 00 Praha 2, IČ: 00023736	
Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc, IČ: 00098892	



Centrum vysoce specializované péče pro vzácná nervosvalová onemocnění	
European Reference Network on neuromuscular diseases (ERN EURO-NMD) Evropská referenční síť pro vzácná nervosvalová onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČ: 65269705	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění srdce	
European Reference Network on diseases of the heart (ERN GUARD-HEART) Evropská referenční síť pro vzácná onemocnění srdce	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, IČ: 00023001	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dědičná metabolická onemocnění	
European Reference Network on hereditary metabolic disorders (MetabERN) Evropská referenční síť pro vzácná dědičná metabolická onemocnění	
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2, IČ: 0064165	
Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dětská hemato-onkologická onemocnění	
European Reference Network on paediatric cancer (haemato-oncology) (ERN PaedCan) Evropská referenční síť pro vzácná dětská hemato-onkologická onemocnění	
Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, IČ: 00064203	
Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno, IČ: 65269705	



Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP

Zvýšení dostupnosti cílené prevence a včasné diagnostiky specifických přenosných a nepřenositelných onemocnění ve vybraných sociálně vyloučených lokalitách s romskými komunitami“, reg. č. projektu: ZD-ZDOVA2-001



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY





Název publikace: VZÁCNÁ GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ V ROMSKÉ POPULACI: JEJICH DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Seznam autorů:

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA
Bc. Petra Hátlová
MUDr. Markéta Havlovicová
doc. MUDr. Dana Šafka Brožková, Ph.D.
Priv. Doz. MUDr. Dana Thomasová, Ph.D.
prof. MUDr. Petra Lišková, MD, Ph.D.
MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.
prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA
prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
Mgr. Helena Petrová

Vydavatel: Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84,
150 06 Praha 5 – Motol

Rok vydání: 2024

Vydání: 1. vydání

ISBN: 978-80-87347-46-1

Copyright © Fakultní nemocnice v Motole, 2024

Editor: prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

Redakční zpracování: Bc. Petra Hátlová

Jazyková korektura: Mgr. Olga Štajnrtová

Grafická úprava a zpracování: David Černý, M.A.

Tisk: BossCan Reprostudio, s. r. o., Školská 36, 110 00 Praha 1

Místo vydání: Praha

Kontaktní informace: <https://nf.ublg.cz>

Tato publikace byla vytvořena v rámci projektu ZD-ZDOVA2-001 – *Zvýšení dostupnosti cílené prevence a včasné diagnostiky specifických přenosných a nepřenositelných onemocnění ve vybraných sociálně vyloučených lokalitách s romskými komunitami*, podpořeného Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP.

