

Genetické vyšetřování PHHI

praktické informace pro lékaře

Tento dokument si můžete v aktuální verzi stáhnout na <http://www.lmg.cz/>

Koho k vyšetření PHHI indikovat:

K vyšetření PHHI genů jsou indikováni pacienti mající

- hypoglykémii (<2,5-3mmol/l) ověřenou alespoň 2 odběry krve
- Neadekvátně vysokou hladinu inzulínu při hypoglykémii (nad 2 mIU/l)
- Absenci ketolátek v moči

a podpurnými kritérii jsou kterákoli z následujících:

- a) Potřeba dodávky glukózy víc než 8mg/kg/hod i.v. v kontinuální infuzi ke korekci glykémie
- b) pozitivní rodinnou anamnézu diabetu nebo hypoglykémii
- c) velká porodní hmotnost
- d) malá porodní hmotnost

Jak odebírat:

Prosíme Vás o to, abyste nám v **jedné** zásilce odeslali:

1) vyplněný dotazník (žádanku) zahrnující i jednoduchý rodokmen. Stačí 1x pro 1 rodinu.

2) odebrané vzorky

- dvě běžné odběrové zkumavky s **EDTA** označené jménem i rodným číslem.
- množství krve: 2x min. 5 ml, či u kojenců a batolat 2x 1ml, u novorozenců 1x min. 0,2 ml.
- používejte pouze plastové zkumavky (vydrží bez úhony zamražení).
- krev pořádně promíchejte obrácením zkumavky po dobu min. 10 sekund.
- Zabalte zkumavky tak, aby krev nemohla ohrozit personál pošty infekcí: nejméně dvě vrstvy obalu uvnitř s buničinou nebo savým papírovým ručníkem tak, aby při netěsnosti nebo rozbití zkumavky absorboval veškerou krev.
- Poslat ihned; nejlepší je to v pondělí nebo úterý. Pokud nelze hned poslat, je možné krev skladovat v lednici při cca 4-8°C. V lednici vydrží bez úhony cca týden.

3) Podepsané informované souhlasy

- pacient nebo zákonný zástupce podepíše informovaný souhlas s odběrem a pak dokument přiložte do zásilky pro nás.
- výtisk poučení a kopii souhlasu prosím nechte pacientovi

4) Nahlašte neprodleně odesílání vzorku laboratoři: 224 432 026

Vše odešlete na adresu:

Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK, V Úvalu 84, Praha 5-Motol, 150 06

Děkují a srdečně zdraví,

MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.
pruhova@seznam.cz

Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Jan.Lubl@Lfmotol.cuni.cz

MUDr. Klára Roženková
Klara.Rozenkova@seznam.cz

RNDr. Petra Dušátková, PhD.
petra.dusatkova@Lfmotol.cuni.cz

PHHI: dotazník / průvodka

Odešlete prosím se vzorky. Stačí jednou pro celou rodinu.

Proband

Odesílající lékař

Jm. a příjmení: _____
 Rodné číslo: _____
 Adresa domů: _____

 Telefon: _____

Otiskněte razítko nebo napište kontakt + tel.

E-mail:

Datum, podpis:

Má proband ?

- NE, ANO, ? hypoglykémii (<2,5-3mmol/l) ověřenou alespoň 2 odběry krve
- NE, ANO, ? Neadekvátně vysokou hladinu inzulínu při hypoglykémii (nad 2 mIU/l)
- NE, ANO, ? Absenci ketolátů v moči
- NE, ANO, ? Potřeba dodávky glukózy víc než 8mg/kg/hod. i.v. v kontinuální infuzi ke korekci glykémie

Těhotenství: rizikové fyziologické dvojčata
Porod: vaginální záhlavím vaginální KP sekci
 Gestační věk při porodutýdnů těhotenství
 Porodní hmotnost.....kg porodní délka.....cm
 Apgar skóre 1 minuta..... 5 minut..... 10 minut.....
 Poruchy porodní adaptace – jaké.....

Věk při prvním záchytu hypoglykémie.....
 Okolnosti záchytu hypoglykémie....., symptomatická ANO NE

Laboratorní výsledky z odběru v okamžiku hypoglykémie:

Glykémie mmol/l	Inzulín mIU/l	C-peptid pmol/l	Kortizon mmol/l	STH (GH)

Ketolátky v moči: ANO..... NE Neodebrány
 Amoniak v krvi
 Jiné.....

Léčba probanda (od kdy, změny léčby).

terapie po zjištění hypoglykémie: _____
 i.v. glukoza v dávce..... jak dlouho.....
 Diazoxid (Proglycem).....
 Octreotid (Sandostatin).....

- nynější terapie: _____
- další poznámky k terapii: _____

Přejete-li si, připojte **další informace** o pacientově diabetu a průběhu sledování, které považujete za důležité, ale dotazník se na ně neptá.

Rodina.

VPRAVO PROSÍM NAKRESLETE RODOKMEN.

Je jedno, jaké značky použijete.

Zajímá nás co nejšířší rodina, o níž jsou údaje.

Probanda označte šipkou.

U jednotlivých osob v rodokmenu uvádějte:

- **jméno (!)**, abychom osobu našli v tabulce.
- **rok narození**
- **má/nemá diabetes nebo hypoglykémie**

pokud má, pak:

- věk diagnózy
- nynější léčbu

Detaily pak uveďte v tabulce, popř. připojte další listy.

Příbuzenský vztah k probandovi:	Matka	Otec	Sourozenec 1				
Jméno a příjmení							
R. č. (či rok nar.)							
Je nyní odeslán vzorek a souhlas?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO
Žije?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
- rok úmrtí, příčina							
Má / měl diabetes?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
Má / měl nediabetické hypoglykémie	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?	<input type="checkbox"/> NE, <input type="checkbox"/> ANO, <input type="checkbox"/> ?
- nynější výška / váha	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg	_____ cm / _____ kg
Vlastní děti - počet							

Informace pro pacienta nebo jiné osoby vyšetřované na výskyt genetické příčiny PHHI

Vážená paní, vážený pane,
vážení rodiče, milá slečno, milý pane,

před vyšetřením si, prosíme, přečtěte pozorně následující informace, které Vám mají pomoci se orientovat v problematice geneticky podmíněné hyperinzulinemické hypoglykémie.

Perzistentní hyperinzulinemická hypoglykémie (PHHI)

Perzistentní hyperinzulinemická hypoglykémie je geneticky podmíněné onemocnění způsobené mutací (změnou) jednoho genu. Tato mutace vede k neregulovanému uvolňování inzulínu z beta buněk slinivky břišní, což má za následek nepřírozené snížení hladiny cukru v krvi. Neléčená hypoglykémie u kojenců může vést ke křečím, vývojovému opoždění a následně k nevratnému poškození mozku. Genů zapojených do vývoje onemocnění je několik. U velké části pacientů je možné tuto genetickou poruchu v konkrétním genu najít a charakterizovat. Časná identifikace a správný přístup k léčbě těchto pacientů jsou nezbytné k prevenci neurologického poškození.

Význam znalosti genetické poruchy (mutace), která způsobila perzistentní hyperinzulinemickou hypoglykémii

Praktický význam znalosti genové poruchy způsobující PHHI je trojí:

- Určení prognózy a vývoje onemocnění. Mutace v rozdílných genech, stejně jako rozdílné mutace ve stejných genech zodpovědných za vznik perzistentní hyperinzulinemické hypoglykémie vedou ke klinicky odlišně se projevujícím onemocnění. Znalost konkrétní mutace nám může pomoci odhadnout průběh a prognózu onemocnění.
- Rozhodování o průběhu diagnostiky a léčby. Stejně jako různé mutace vedou k různým klinickým projevům onemocnění, stejně tak jsou pro různé klinické typy onemocnění vhodné jiné diagnostické a léčebné postupy. Znalost mutace nám pomůže například rozhodnout, zda je pro daného pacienta vhodnější léčba farmakologická nebo chirurgická.
- Taková znalost umožní poměrně jednoduchým vyšetřením zjistit další nositele mutace (genetické poruchy) v rodině. To dále slouží ke genetickému poradenství v rodině a k určení rizika onemocnění pro potomky. Např. u de-novo dominantní mutace je malá pravděpodobnost opakování při těžkém průběhu, riziko pro potomky je 50%. Naopak u recesivní mutace je riziko pro další děti rodičů 30%.

Postup vyšetřování a potenciální prospěch z vyšetření pro pacienta a jeho rodinu

Váš ošetřující lékař se podle charakteru Vašeho onemocnění domnívá, že by se u Vašeho dítěte (Vás) mohlo jednat o perzistentní hyperinzulinemickou hypoglykémii. Indikoval proto u Vás genetické vyšetření. Vyšetření proběhne ze vzorku žilní krve nebo ze vzorku slin odebraných do speciální nádoby. Ze vzorku získáme DNA, která je nositelem genetické informace. Tuto DNA uschováme na dobu neurčitou. Vzorek DNA budeme testovat, zda se v genech vyskytují mutace, o nichž se ví, že způsobují perzistentní hyperinzulinemickou hypoglykémii.

Pokud mutaci nalezneme, nejprve uvědomíme lékaře, který genetické vyšetření indikoval a doporučíme nejvhodnější postup léčby podle genetického výsledku. Budete pozváni Vaším lékařem nebo námi do ambulance, kde Vám bude objasněn charakter nálezu a navrženy další možné kroky. Je velmi

pravděpodobné, že bude třeba vyšetřit další členy rodiny ke stanovení rizika opakování nemoci v rodině a u dalších potomků.

U poměrně velké části pacientů nenalezneme žádnou mutaci v genech, o nichž se ví, že mohou způsobovat perzistentní hyperinzulinemickou hypoglykémii. Je tomu tak zejména proto, že ne všechny takové geny jsou dosud známy. Pro takovéto pacienty je důležité, že jejich DNA bude uschována v laboratoři pro další vyšetřování. Kdykoli se objeví další gen s předpokládaným nebo potvrzeným vlivem na vznik nemoci, budou tito pacienti testováni jako první. O tom, že jsme zatím nenašli mutaci v žádném známém genu, pacienty uvědomíme a pokud budou mít zájem, budeme je pravidelně informovat o pokroku v našem vyšetřování. Tento pokrok může být dosažen jen rozsáhlou mezinárodní spoluprací včetně výměny vzorků se zahraničními laboratořemi. Pokud budou vzorky odesílány do jiných laboratoří, bude se tak vždy dít pod anonymními kódy, takže nikomu nebudou známy osobní údaje.

Rizika plynoucí z vyšetření

Neexistují žádná podstatná zdravotní rizika vyšetření, pouze nepodstatná rizika související s běžným odběrem krve v množství dvou zkumavek (modřina, bolest v místě vpichu, mdloby u citlivějších jedinců).

Rizikem může být, že v některých rodinách nalezneme informace, které Vy nebo členové vaší rodiny nevíte nebo byste si nepřáli vědět. V některých rodinách nemusí být biologický otec ten, kdo byl za otce pokládán, v jiných rodinách je potomek adoptován, aniž o tom ví. Nalezení netypického vzorce dědičnosti budeme konzultovat s Vaším ošetřujícím lékařem a Vám jej sdělíme pouze, pokud lékař spolehlivě ví, že skutečnost je v rodině již známa. Vy máte vždy možnost nás kontaktovat, na podobnou skutečnost předem upozornit a domluvit se konkrétně na postupu, který Vám bude vyhovovat.

Kontakt na tým provádějící genetická vyšetření

Svoje dotazy prosím směřujte na následující členy týmu:

MUDr. Štěpánka **Průhová**, Ph.D.
pruhova@seznam.cz

MUDr. Klára Roženková
Klara.Rozenkova@seznam.cz

Prof. MUDr. Jan **Lebl**, CSc.
Jan.Lebl@Lfmotol.cuni.cz

RNDr. Petra **Dušátková**, **PhD.**
petra.dusatkova@Lfmotol.cuni.cz

Pediatrická klinika

Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

V Úvalu 84

150 06 Praha 5 - Motol

Telefon: 224 432 026, 224 432 028

Fax: 224 432 020

Souhlas pacienta nebo jiné osoby vyšetřované na výskyt genetické příčiny PHHI

Níže stvrzuji svým podpisem, že

- jsem byl lékařem poučen o charakteru vyšetření, byly mi poskytnuty potřebné informace a měl jsem možnost pokládat otázky
- souhlasím s tím, že mně / mému dítěti bude odebrán vzorek krve či slin, ze kterého bude získána DNA. Ta bude poté skladována na dobu neurčitou a zkoumána s cílem odhalit genetický podklad hyperinzulinemické hypoglykémie u mne nebo v mé rodině.
- souhlasím s tím, že poskytnu informace o svém zdravotním stavu a stavu svých rodinných příslušníků.
- souhlasím s transportem své DNA (bez osobních informací) do laboratoří, které pracují na obdobných genetických testech a které pomohou s odhalením genetické podstaty hyperinzulinemické hypoglykémie u mne nebo mé rodiny. Adresu laboratoří sdělíme na požádání.
- jsem si vědom, že informace o mně a mé rodině organizátoři projektu budou považovat za přísně důvěrné.
- jsem si vědom, že na mou žádost v průběhu projektu bude zničen vzorek krve nebo slin, který mi byl odebrán a vymazány veškeré osobní informace tak, aby nebylo dále dohledatelné, od koho DNA ze vzorku získaná pochází.
- jsem si vědom, že odmítnutí odběru vzorku nebo odmítnutí dalšího vyšetřování nebo změny léčby nebude mít vliv na běžnou léčebnou péči, které se mi dostává.

Podepsán*: _____ (jméno a příjmení)

_____ (rodné číslo)

Podpis: _____

Datum: _____

Jako*: sám pacient nebo sám jeho rodinný příslušník

zákonný zástupce dítěte (doplňte):

_____ (jméno a příjmení)

_____ (rodné číslo)

*) Pokud se jedná o vyšetření pacienta pod patnáct let věku, musíme vyžadovat vždy souhlas zákonného zástupce, každý z rodičů podepisuje samostatný formulář.

Podpis lékaře, který informace poskytl: _____