



Łódź, maj, 2015

P. T.

Lekarze Specjaliści

współuczestniczący w realizacji Projektu jak opisano poniżej

Szanowni Państwo,

Zakład Genetyki Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi rozpoczyna realizację projektu badawczego „Zastosowanie nowoczesnych technologii w typowaniu i dalszej analizie nowych markerów genetycznych w przypadkach zaburzeń rozwoju lub funkcji układu płciowego, z utworzeniem ich ogólnopolskiego rejestru”. Jest to projekt finansowany przez NCN w ramach konkursu OPUS.

Za realizację Projektu odpowiadają:

1. dr n. med. Agnieszka Gach – kierownik Projektu; e-mail: agagach@o2.pl
2. dr hab. n. med., prof. nadzw. Lucjusz Jakubowski – kierownik Zakładu Genetyki ICZMP w Łodzi; e-mail: jakubowski@iczmp.edu.pl

Dane adresowe:

Zakład Genetyki

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289

tel.: 42 271 12 71; fax: 42 271 12 70

Główną technologią badawczą w projekcie będzie jedna z platform systemu sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Zakładane podejście metodyczne pozwoli nam na autorskie zaplanowanie panelu zarówno genów o ugruntowanym związku z zaburzeniami rozwoju płciowego u człowieka, opisanych w dostępnych doniesieniach, a także genów mogących mieć znaczenie w procesie determinacji i funkcjonalnego dojrzewania gonad na podstawie sugestii wynikających z badań na modelach zwierzęcych i badań funkcjonalnych *in vitro*. Takie podejście gwarantuje nowatorski charakter projektu.

Zapraszamy do współpracy specjalistów w dziedzinach neonatologii, pediatrii, endokrynologii i endokrynologii dziecięcej, ginekologii i położnictwa, andrologii, urologii, chirurgii dziecięcej lub innych lekarzy mających do czynienia z zaburzeniami rozwoju lub funkcji układu płciowego. **Z lekarzami współpracującymi zostaną uzgodnione zasady partycypacji w publikacjach związanych z wynikami prowadzonych badań.**

Grupy pacjentów będących podmiotem naszych zainteresowań wyodrębniono zgodnie z obowiązującymi obecnie zasadami nomenklatury w zakresie nieprawidłowości rozwoju płciowego (*Disorders of Sex Development*; DSD – proponujemy pozostanie przy tym skrótce na wzór stosowania wielu skrótów angielskich w innych dziedzinach klinicznych i diagnostycznych). W Tabeli I wymieniono również inne sytuacje kliniczne, w których pacjenci mogą być włączeni do grupy badanej. **Zgłaszać można zarówno przypadki nowe jak i archiwalne, w których nie ustalono jednoznacznie etiopatogenezy zaburzeń, a chorzy ci pozostają nadal pod opieką lekarską lub istnieje możliwość nawiązania z nimi kontaktu.**

Zakładany algorytm postępowania klinicznego i diagnostycznego przedstawiono na Rycinie 1.

Do algorytmu dołączono arkusz zgłoszenia pacjentki/pacjenta do Projektu oraz wzór zgody pacjenta na udział w projekcie zgodnie z decyzją Komisji Bioetycznej przy ICZMP w Łodzi. Załączony arkusz zgłoszenia i druk zgody można kserować lub przesłać ich wzory poprzez e-mail do wydrukowania.

W arkuszu identyfikacyjnym należy wpisać dane osobowe pacjenta (będą one chronione zgodnie z Ustawą o ochronie danych osobowych), podstawowe informacje z badania podmiotowego i przedmiotowego, wstępne i/lub końcowe rozpoznanie kliniczne oraz wyniki badań uwzględnionych w algorytmie postępowania diagnostycznego.

Podstawą klasyfikacji DSD jest wynik badania cytogenetycznego (kariotypu), niezależnie od cech fenotypu pacjentki lub pacjenta. Dla oceny fenotypu w wybranych przypadkach istotne może być nie tylko badanie przedmiotowe pod kątem opisu zewnętrznych narządów lub innych cech płciowych, ale również ocena rozwoju anatomicznego wewnętrznych narządów płciowych przy pomocy technik diagnostyki obrazowej. Zakres badań hormonalnych zależy jest od oceny sytuacji klinicznej pacjenta oraz od kierunku postępowania różnicującego. Dla w pełni miarodajnego rozpoznania końcowego niezbędne może być badanie histopatologiczne gonad czego klasycznym przykładem są *ovotesticular DSD*, odpowiadające niezależnie od fenotypu oraz wyniku badania cytogenetycznego dawnemu pojęciu hermafrodytyzmu prawdziwego. Realizacja wszystkich tych elementów może być przedmiotem uzgodnień między lekarzem zgłaszającym pacjenta a realizatorami Projektu.

Brak wyników poszczególnych typów badań nie powinien zniechęcać przed zgłoszeniem pacjentki lub pacjenta do Projektu. Niezbędny zakres badań postaramy się uzupełnić w ramach Projektu. Pacjent wymagający dodatkowej diagnostyki może być kierowany do Poradni Genetycznej Zakładu Genetyki I CZMP w Łodzi, po wcześniejszym uzgodnieniu telefonicznym wizyty z dr A. Gach lub prof. L. Jakubowskim.

Możliwe jest również przesłanie (adres j. w.) materiału pochodzącego od pacjenta:

1. 5 ml pełnej krwi żyłnej obwodowej pobranej na heparynę (najlepiej w systemie zamkniętym) jeśli konieczna jest analiza kariotypu pacjenta.

i/lub

2. 10 ml (2 x 5 ml) pełnej krwi obwodowej pobranej na EDTA (najlepiej w systemie zamkniętym) celem wykonania badań molekularnych uwzględnionych w Projekcie.

Krew pobrana zarówno dla celów badań cytogenetycznych (p. 1) jak i molekularnych (p. 2) po dokładnym zmieszaniu z antykoagulantem i minimum dwugodzinnym czasie jej schłodzenia może być przesłana pocztą, zwykłą przesyłką priorytetową, po odpowiednim zabezpieczeniu próbek (np. owinięciu w folię z pęcherzykami powietrza). Najkorzystniejsze jest pobieranie i wysyłanie próbek w poniedziałki lub wtorki, gdyż docierają one wówczas do Zakładu Genetyki przed weekendami i mogą być szybciej odpowiednio zabezpieczone, bez przetrzymywania ich w oddziałach pocztowych.

W razie jakichkolwiek wątpliwości klinicznych i/lub diagnostycznych korzystniej jest skonsultować je z realizatorami Projektu przed podjęciem decyzji terapeutycznych mogących przez lata rzutować na dalsze losy pacjenta, również z punktu widzenia jego sytuacji formalno-prawnej. Dotyczy to szczególnie zabiegów chirurgicznych w zakresie korekt anatomicznych narządów płciowych. Podczas zabiegu lub tuż po nim może być także zabezpieczony cenny materiał badawczy lub diagnostyczny, co wskazuje na wartość i znaczenie planowania także takich kroków w porozumieniu z realizatorami Projektu.

Tabela I: Grupy pacjentów z DSD (disorders of sex development), włączonych do Projektu.

Numer grupy	Grupa rozpoznań	
1.	Zaburzenia determinacji gonad	w tym: całkowite dysgenезje gonad z kariotypem 46,XY (46,XY CGD) całkowite dysgenезje gonad z kariotypem 46,XX (46,XX CGD) mieszane dysgenезje gonad; różne warianty cytogenetyczne ovotesticular DSD (dawniej: hermafrodytyzm prawdziwy) – różne warianty cytogenetyczne mężczyźni z kariotypem 46,XX (46,XX testicular DSD) inne szczególne przypadki niezgodności między fenotypem, a składem chromosomów płciowych
2.	Wady rozwojowe narządów płciowych (z wyłączeniem zespołu Smith-Lemli-Opitz; SLOS)	w tym: 46,XY DSD (w tym także wady rozwojowe zależne od wrodzonych wad steroidogenezy) [dawniej rzekome obojnactwo męskie] 46,XX DSD (w tym także wady rozwojowe zależne od wrodzonych wad steroidogenezy)[dawniej rzekome obojnactwo żeńskie] Izolowane wady rozwojowe o niejasnej etiopatogenezie przy kariotypie 46,XY (w tym wnętrostwo, spodziewstwo, wady moszny) Izolowane wady rozwojowe o niejasnej etiopatogenezie przy kariotypie 46,XX (w tym wady pochwy, macicy, jajowodów)
3.	Hipogonadyzm hipogonadotropowy u kobiet	w tym: przypadki opóźnionego dojrzewania płciowego u dziewcząt wtórny brak miesiączek
4.	Przedwczesne wygasanie czynności jajników (POF)	
5.	Hipogonadyzm hipogonadotropowy u mężczyzn	w tym: zespół Kallmanna przypadki opóźnionego dojrzewania płciowego u chłopców
6.	Aberracje liczbowe i strukturalne chromosomów płciowych u fenotypowych chłopców	w tym: pacjenci bez identyfikowanego cytogenetycznie chromosomu Y
7.	Inne nietypowe zaburzenia rozwoju i funkcji układu płciowego	Po uzgodnieniu z realizatorami Projektu
8.	Zespół niewrażliwości na androgeny (AIS); postać całkowita (CAIS); postaci częściowe (PAIS)	Nie wchodzi na tym etapie w zakres realizacji Projektu