

Kada posumnjati na genetičku bolest?

Bernarda Lozić^{1,2}, Ante Tavra¹, Dora Knezović¹, Marin Ogorevc³, Tomislav Smoljo⁴

Sustavno prikupljanje podataka iz osobne i obiteljske anamneze, kliničkog pregleda i dijagnostičke obrade omogućuje postavljanje ili isključivanje sumnje na genetičku etiologiju bolesti. Anamnestički pokazatelji genetičke bolesti uključuju istodobnu prisutnost više nepovezanih dijagnoza, ranu pojavu bolesti, bilateralnu ili multifokalnu manifestaciju, ponavljane spontane pobačaje, nepostojanje jasne dijagnoze unatoč opsežnoj obradi, više zahvaćenih članova obitelji, krvno srodstvo roditelja, brakove unutar ograničenih zajednica te pripadnost određenim etničkim i geografskim skupinama. Klinički i dijagnostički pokazatelji genetičke etiologije obuhvaćaju dismorfne značajke, poremećaje rasta i somatskog razvoja, anomalije udova i mišićno-koštanog sustava, osobito šaka i stopala, neurološke i neurokognitivne manifestacije (razvojno kašnjenje, intelektualni poremećaji, epilepsija, poremećaji učenja i pažnje, bihevioralni i emocionalni poremećaji, hipotonija, ataksija, tremor te poremećaji fine i grube motorike), kao i dodatne somatske znakove poput poremećaja kose, zuba, pigmentacije kože i znojenja. Integracijom anamneze, kliničkog pregleda i dijagnostičke obrade moguće je posumnjati na specifičnu genetičku bolest ili užu skupinu bolesti, čime se omogućuje ciljano usmjeravanje daljnje dijagnostike te, u slučaju potvrde, procjena individualnog i obiteljskog rizika.

Ključne riječi: GENETSKE BOLESTI, UROĐENE; UZIMANJE MEDICINSKE ANAMNEZE; KONGENITALNE ABNORMALNOSTI; POREMEĆAJI RASTA; NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI

UVOD

Sumnja na postojanje genetičke bolesti kod pojedinca temelji se na integraciji podataka prikupljenih iz osobne i obiteljske anamneze te nalaza kliničke i dijagnostičke obrade (1). Sustavna procjena navedenih elemenata omogućuje pravodobno prepoznavanje genetičke etiologije bolesti, usmjeravanje daljnje dijagnostike te procjenu individualnog i obiteljskog rizika.

ANAMNEZA

Osobna anamneza

Osobna anamneza jedan je od glavnih elemenata kliničke genetike jer uzimanjem detaljne osobne anamneze može se postaviti sumnja na genetičku podlogu stanja pacijenta. Detaljna osobna anamneza bi trebala uključivati prenatalnu anamnezu (tijek trudnoće, pretrage tijekom trudnoće, izloženost mogućim teratogenim čimbenicima), peri-

¹Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Šoltanska 2A, 21000 Split, Hrvatska

³Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

⁴Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split

natalnu anamnezu (porod, Apgar bodovna ljestvica, podaci o porođajnoj dužini, masi i opsegu glave, potreba za potporom), anamnezu somatskog rasta i razvoja (krivulje rasta) te anamnezu neurološkog razvoja i ponašanja (miljokazi razvoja). Određene informacije iz osobne anamneze pacijenta mogu ukazivati na moguću genetičku etiologiju.

Istodobna prisutnost više klinički nepovezanih medicinskih dijagnoza kod jednog pacijenta, osobito u odsutnosti poznatih čimbenika rizika, povećava vjerojatnost postojanja zajedničke, sustavne genetičke etiologije (2). Pojava bolesti u dobi znatno ranijoj od očekivane u općoj populaciji često upućuje na genetičku osnovu. Osobito je značajna pojava malignih bolesti u mlađoj životnoj dobi, poput premenopausalnog karcinoma dojke, koji je snažno povezan s nasljednim sindromima uzrokovanim varijantama u genima *BRCA1* i *BRCA2* (3). Bilateralna ili multifokalna manifestacija bolesti, osobito u parnim organima, snažno upućuje na nasljednu predispoziciju. Klasičan primjer je retinoblastom, pri čemu su unilateralni oblici najčešće sporadični, dok je bilateralna prezentacija tipična za nasljedni oblik bolesti (4). Ponavljani spontani pobačaji predstavljaju važnu indikaciju za genetičku evaluaciju. U približno 70 % slučajeva identificira se kromosomska abnormalnost, najčešće numerička ili strukturna, u jednog od roditelja ili fetusa. Takve aberacije mogu rezultirati ponavljanim pobačajima, mrtvorodenošću ili rađanjem djeteta s genetičkim poremećajem (5). Medicinska stanja kod kojih je provedena opsežna dijagnostička obrada bez postavljanja jasne dijagnoze mogu upućivati na genetičku etiologiju bolesti. U bolesnika s rijetkim ili klinički neobjašnjivim simptomima procjenjuje se da vjerojatnost postojanja temeljne genetičke etiologije može doseći i do 80 %, što opravdava primjenu naprednih metoda molekularno-genetičke dijagnostike (6).

Obiteljska anamneza

Obiteljska anamneza predstavlja još jedan ključan element kliničke genetike jer omogućuje uvid u zdravstveno stanje većeg broja biološki povezanih osoba, čime nadopunjuje podatke dobivene izravno od ispitanika. Iako su takvi podaci relevantni i za ostale članove obitelji, njihova uporaba u klinič-

kom radu strogo je ograničena na dijagnostičke i terapijske potrebe pacijenta, uz poštivanje etičkih načela i zaštite povjerljivosti zdravstvenih podataka (7). Navođenje poznate genetičke dijagnoze u obitelji omogućuje bržu i precizniju kliničku procjenu te ciljano planiranje dijagnostičkih postupaka. Međutim, u većini slučajeva pacijenti ne raspolažu točnim nazivom bolesti. U takvim okolnostima analiza obiteljske anamneze omogućuje prepoznavanje osnovnog obrasca nasljeđivanja, što može upućivati na multifaktorske (kompleksne) poremećaje, kromosomske aberacije (numeričke i strukturne, uključujući delecije, duplikacije i translokacije), mitohondrijske poremećaje te monogenske poremećaje (autosomno dominantne, autosomno recesivne i X-vezane). Prisutnost više zahvaćenih članova obitelji često upućuje na monogeni poremećaj koji slijedi klasične Mendelove obrasce nasljeđivanja. Autosomno dominantni poremećaji najčešće se očituju u više generacija, autosomno recesivni u potomaka klinički zdravih nositelja, dok X-vezani poremećaji predominantno zahvaćaju muški spol. Prepoznavanje obrasca nasljeđivanja ključno je za daljnju dijagnostičku obradu, procjenu genetičkog rizika i kliničko odlučivanje (8). Bitno je naglasiti da negativna obiteljska anamneza ne isključuje mogućnost genetičkih bolesti jer je velik dio uzrokovan novonastalim (*de novo*) genetskim varijantama.

Krvno srodstvo (konsangvinitet) roditelja te brakovi između pojedinaca unutar ograničenih zajednica (endogamija) značajno povećavaju rizik za autosomno recesivne poremećaje zbog veće vjerojatnosti da oba roditelja nose istu patogenu varijantu. U populacijama s povišenom razinom homozigotnosti povećan je rizik nasljeđivanja dviju identičnih kopija recesivnog alela, što može rezultirati teškim razvojnim anomalijama, intrauterinim letalitetom ili rođenjem djeteta s kliničkom slikom genetičke bolesti koja zahvaća više organskih sustava (9). Primjerice, učestalost kongenitalnih malformacija je otprilike dva do tri puta veća kod djece prvih rođaka nego kod nesrodnih parova iz iste populacije (10).

Etnički i geografski podaci

Određeni genetički poremećaji učestaliji su u specifičnim etničkim i geografskim skupinama zbog

povijesno povećane prevalencije određenih patogenih varijanti. Primjeri uključuju anemiju srpastih stanica u populacijama afričkog podrijetla, talasemiju u populacijama mediteranskog bazena, bliskog istoka i istočne Azije (11) te cističnu fibrozu u sjevernoeuropskim populacijama, s incidencijom od približno 1 : 2500–3000 živorođene djece. Procjenjuje se da je približno 1 od 25 osoba nositelj patogene varijante u genu *CFTR* (12).

NALAZI KLINIČKE I DIJAGNOSTIČKE OBRADJE KAO INDIKATORI GENETIČKE ETIOLOGIJE

Nalazi kliničke i dijagnostičke obrade predstavljaju temeljne indikatore u prepoznavanju genetičke etiologije bolesti. Sustavna fenotipska evaluacija omogućuje identifikaciju poremećaja razvoja, funkcije organskih sustava te osnovnih patogenetskih mehanizama nasljednih i rijetkih bolesti, u skladu s preporukama međunarodnih genetičkih baza podataka poput *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) i Orphanet.

Dizmorfne značajke

Dizmorfne značajke definiraju se kao morfološke varijacije koje odstupaju od očekivanog fenotipa populacije, a nastaju kao posljedica poremećaja embrionalnog razvoja (13). One uključuju *minor* (kozmetičke) i *major* (poremećena funkcija zahvaćene strukture) kongenitalne anomalije, osobito u području kraniofacijalnih struktura, poput očiju, ušiju i crta lica. U procjeni genetičkih sindroma posebna se važnost pridaje razlikovanju patoloških anomalija od benignih obiteljskih ili etničkih varijanti, što je u skladu s OMIM-ovim pristupom fenotipskom opisivanju. Usporedba fenotipskih obilježja među članovima obitelji stoga predstavlja ključni dio kliničke evaluacije (14). Mnogi genetički sindromi imaju karakteristične obrasce dizmorfije lica (tzv. *facial gestalt*). Sukladno suvremenim smjernicama, sve se češće primjenjuju digitalni alati za fenotipsko prepoznavanje lica, koji omogućuju standardiziranu analizu facijalnih obilježja i njihovu usporedbu s poznatim sindromskim fenotipovima (15). Takvi alati doprinose preciznijoj diferencijalnoj dijagnozi te boljoj korelaciji kliničkog fenotipa s genomskim varijantama (16, 17).

Poremećaji rasta

Abnormalnosti rasta, uključujući nizak rast, visoki rast, asimetrični rast i disproporcionalni rast, česti su fenotipski pokazatelji genetičkih poremećaja. Procjena tjelesne visine, mase, opsega glave (mikrocefalija i makrocefalija) te odnosa segmenata tijela treba se temeljiti na standardiziranim antropometrijskim mjerjenjima i longitudinalnom praćenju rasta, uz obaveznu usporedbu s obiteljskim fenotipom (14). Ovakav pristup usklađen je s Orphanet smjernicama te omogućuje razlikovanje normalnih varijanti rasta od fenotipa povezanih s genetičkim sindromima.

Anomalije udova i mišićno-koštanog sustava

Složene interakcije gena i signalnih puteva koji upravljaju embrionalnim razvojem udova još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, a pogreške u tim signalnim kaskadama povezane su s kongenitalnim anomalijama udova (18). Anomalije šaka i stopala su osobito česte te su nekad indikativne za specifične genetske ili metaboličke poremećaje (19). Stoga anomalije udova i mišićno-koštanog sustava predstavljaju važne fenotipske markere brojnih genetičkih sindroma. One uključuju polidaktiliju, sindaktiliju, brahidaktiliju, hipoplaziju ili aplaziju udova, urođene kontrakture, skoliozu te druge vertebralne anomalije. Ove manifestacije odražavaju poremećaje u razvoju kostiju, mišića i vezivnog tkiva, te su često ključne za sindromsku klasifikaciju prema OMIM-u i Orphanetu (20).

Neurološke i neurokognitivne manifestacije

Neurološke i neurokognitivne manifestacije česte su u genetičkim poremećajima te se u OMIM i Orphanet bazama opisuju pod pojmom neurorazvojnih poremećaja (engl. *neurodevelopmental disorders*) (21). One mogu nastati uslijed strukturalnih malformacija središnjeg živčanog sustava, poremećaja stanične signalizacije te urođenih pogrešaka metabolizma. Klinička slika može uključivati globalno razvojno kašnjenje, intelektualni razvojni poremećaj, epilepsiju, poremećaje učenja, poremećaje pažnje, kao i bihevioralne i emocionalne poremećaje. Motorički simptomi, poput hipotonije, ataksije, tremora te poremećaja fine i grube motorike, također su česti i dijagnostički relevantni (22).

Ostali somatski znakovi

Dodatni somatski znakovi često imaju dijagnostičku vrijednost, osobito u kontekstu rijetkih bolesti. Oni uključuju anomalije kose (rijetka, lomljiva ili strukturno abnormalna kosa), poremećaje zuba (hipodoncija, oligodoncija, supernumerarni zubi), poremećaje pigmentacije kože te abnormalnosti znojenja. Posebnu skupinu čine ektodermalne displazije, heterogena skupina nasljednih poremećaja definirana zahvaćanjem dviju ili više struktura ektodermalnog podrijetla, uključujući kosu, zube, nokte i žlijezde znojnice. Budući da ektoderm sudjeluje i u razvoju melanocita, vanjskog uha, mliječnih žlijezda, rožnice, konjunktive, suznog aparata te središnjeg živčanog sustava, klinička prezentacija ektodermalnih displazija često je multisistemska i fenotipski heterogena, što je u skladu s Orphanet klasifikacijom (23).

ZAKLJUČAK

Uzimanjem detaljne osobne i obiteljske anamneze, temeljitim kliničkim pregledom te uvidom u provedenu dijagnostičku obradu moguće je postaviti ili isključiti sumnju na genetičku etiologiju bolesti. Posebnu pozornost potrebno je usmjeriti na specifične anamnestičke i kliničke pokazatelje koji su visoko indikativni za genetičke poremećaje. Pravodobno prepoznavanje moguće genetičke etiologije omogućuje ciljano usmjeravanje daljnje dijagnostičke obrade te, u slučaju potvrde genetičke bolesti, procjenu individualnog i obiteljskog rizika.

Skraćenice:

OMIM – engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*

LITERATURA

- Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006.
- Gimeno AF, Tinker RJ, Furuta Y, Phillips JA, 3rd. Prevalence of Individuals With Multiple Diagnosed Genetic Diseases in the Undiagnosed Diseases Network. *Am J Med Genet A* 2025;197:e63888.
- Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1398/>
- Kaur K, Patel BC. Retinoblastoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545276/>
- Ndjapa-Ndamkou C, Govender L, Chauke L. Role of genetic factors in recurrent miscarriages - A review. *Afr J Reprod Health* 2022;26:72-82.
- Neustadt A, Owczarzak J, Mu W, Cohen JS, Erby L. Adult patients with undiagnosed conditions and their responses to unresolved uncertainty from exome sequencing. *J Genet Couns* 2020;29:992-1003.
- Henrich VC, Orlando LA. Family health history: an essential starting point for personalized risk assessment and disease prevention. *Per Med* 2016;13:499-510.
- Genetic Alliance; District of Columbia Department of Health. *Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals*. Washington (DC): Genetic Alliance. 2010.
- Prem P, Muneshwar KN, Agrawal S, Jaiswal A. The Impact of Increased Homozygosity on Human Fertility: A Comprehensive Review. *Cureus* 2023;15:e49000.
- Sagi-Dain L, Weissman I, Cohen-Kfir N, Kalfon L, Edri N, Shasha Lavski H, et al. Genetic counseling of high-risk isolated populations: A worldwide challenge. *Birth Defects Res* 2020;112:316-20.
- Musallam KM, Lombard L, Kistler KD, Arregui M, Gilroy KS, Chamberlain C, et al. Epidemiology of clinically significant forms of alpha- and beta-thalassemia: A global map of evidence and gaps. *Am J Hematol* 2023;98:1436-51.
- Ioannou L, McClaren BJ, Massie J, Lewis S, Metcalfe SA, Forrest L, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis: a systematic review of 23 years of research. *Genet Med* 2014;16:207-16.
- Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ* 2002;167:367-72.
- Solomon BD, Muenke M. When to suspect a genetic syndrome. *Am Fam Physician* 2012;86:826-33.
- Roosenboom J, Hens G, Mattern BC, Shriver MD, Claes P. Exploring the Underlying Genetics of Craniofacial Morphology through Various Sources of Knowledge. *Biomed Res Int* 2016;2016:3054578.
- Hong D, Zheng YY, Xin Y, Sun L, Yang H, Lin MY, et al. Genetic syndromes screening by facial recognition technology: VGG-16 screening model construction and evaluation. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:344.
- Hurst ACE. Facial recognition software in clinical dysmorphology. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:701-6.
- Barham G, Clarke NM. Genetic regulation of embryological limb development with relation to congenital limb deformity in humans. *J Child Orthop* 2008;2:1-9.

19. Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (N Y)*. 2011; 6:18–26.
20. A J. Investigating Anatomical Anomalies a Comprehensive Review and Analysis. *Int J Anat Var* 2024;17:530–1.
21. Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:2–9.
22. Belanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health* 2018;23:403–19.
23. Majmundar VD, Baxi K. Ectodermal Dysplasia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023- [cited 2025 Dec 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563130/>

Autor za dopisivanje:

izv. prof. dr. sc. **Bernarda Lozić**, dr. med.
Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska
Tel: +385 21 556 500
E-mail: bernarda.lozic@kbsplit.hr