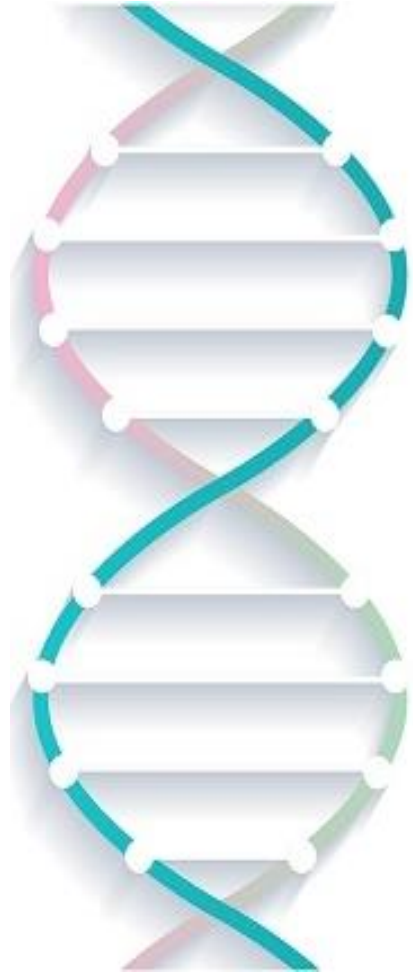


Ιατρική Γενετική- Κλινική Δυσμορφολογία



ΕΛΕΝΑ ΦΡΥΣΙΡΑ

Καθηγήτρια Κλινικής Ιατρικής Γενετικής, MD, MSc, PhD
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Τα τελευταία χρόνια: αλματώδης εξέλιξη Ιατρικής Γενετικής

- Εποχή νέας Γενετικής διαγνωστικής και έρευνας
- Γενωμικές έρευνες με στόχο τον άνθρωπο

Human Genome Project (συνίσταται από περίπου 6 δις λέξεις):

- άρχισε το 1984 ολοκληρώθηκε περίπου το 2003
- συνέβαλε στην αναγνώριση πολλών νέων γονιδίων και
- στην καλύτερη διαγνωστική προσπέλαση πολλών σπάνιων γενετικών νοσημάτων.



- Τι είναι κλινική γενετική?

Μελέτη της κληρονομικότητας, της αιτιολογίας, της παθογένειας των νοσημάτων μετά την ανίχνευση της γενετικής ανωμαλίας και την αντιμετώπιση των διαφόρων προβλημάτων που δημιουργούνται στους ασθενείς

- Τι είναι γενωμική ιατρική? Μελέτη γονιδίων και λειτουργίας τους

- Εφαρμογή αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) στη διάγνωση γενετικών ανωμαλιών και
- Χρήση βιομηχανοποιημένων μεθόδων απόκτησης και ανάλυσης δεδομένων (artificial intelligence, AI)

Ποιός ο ρόλος του Κλινικού Γενετιστή?

Παρέχει ολοκληρωμένες υπηρεσίες διάγνωσης και αντιμετώπισης γενετικών διαταραχών.

Σωστή αξιολόγηση κλινικών συμπτωμάτων αποτελεί τη βάση για σωστό γενετικό εργαστηριακό έλεγχο.

Για ορισμένα σύνδρομα η διάγνωση γίνεται μόνο από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά (**Κλινική Δυσμορφολογία**).

Σκοπός Κλινικής Γενετικής είναι να βοηθήσει τα άτομα που πάσχουν ή που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν γενετικές ανωμαλίες, να ζήσουν και να τεκνοποιήσουν με όσο το δυνατό φυσικότερο τρόπο.



Ο Ιατρός Γενετιστής αξιολογεί οικογενειακό /ατομικό ιστορικό, φαινότυπο ασθενούς, και αξιοποιεί νέες τεχνολογίες προσφέροντας:



Στην αντιμετώπισή των Γενετικών παθήσεων ο Ιατρός Γενετιστής αξιολογεί:

1. Στοιχεία του ιστορικού,
2. Κλινικά συμπτώματα, και ειδικό φαινότυπο των ασθενών,
3. Συνταγογραφεί εξειδικευμένες γενετικές εξετάσεις εδεδειγμένες για κάθε περίπτωση (χρήση νέων τεχνολογιών). Αξιολόγηση αποτελεσμάτων
4. Ποσοστό κινδύνου επανεμφάνισης μιας πάθησης,
5. Πρόγνωση της,
6. Παρακολούθηση ασθενών και πρόληψη εξέλιξή της πάθησης
7. Γενετική συμβουλευτική,
8. Επιλογές σε επίπεδο αναπαραγωγής, προγεννητικού – προεμφυτευτικού - προσυμπτωματικού ελέγχου,
9. Ιατρικές Βεβαιώσεις (Medical report), και
10. Θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι ασθενείς προέρχονται από όλες τις ηλικιακές ομάδες.

- Σημαντική η χρονικά σωστή γενετική διάγνωση:
 - Αποφυγή άσκοπων διαγνωστικών μεθόδων
 - Εφαρμογή κατάλληλων θεραπευτικών μεθόδων
 - Παροχή σωστής γενετικής συμβουλευτικής
-
- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ βοηθάει:
 - Στην κλινική διάγνωση
 - Στην κατανόηση της ασθένειας
 - Στην εξέλιξη της ασθένειας
 - Στην παρακολούθηση των ασθενών
 - Στην αντιμετώπιση των ασθενών και θεραπεία(γονιδιακή)

Σωστή Διαγνωστική προσέγγιση είναι αδιαμφισβήτητα ο πιο σημαντικός ρόλος του Ιατρού Γενετιστή

Λεπτομερής κλινική εξέταση σημαντική με ολοκληρωμένες κλινικές πληροφορίες + κατάλληλος γενετικός έλεγχος με αξιολόγηση αλλαγών από NGS = **good clinical practice**
Ενσωμάτωση γονοτύπου - φαινοτύπου

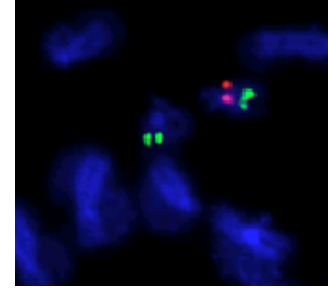
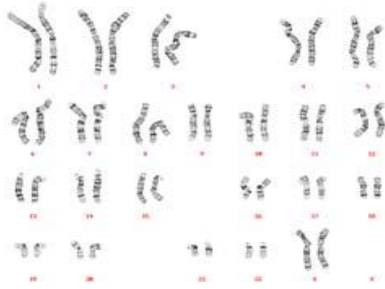
- Δυσκολίες Διαφορικής Διάγνωσης:
- Μεγάλος αριθμός γενετικών αλλαγών
- Αλληλοεπικάλυψη
- Διαφορετική έκφραση και βαρύτητα συμπτωμάτων (μεγάλη ετερογένεια)
- Σπανιότητα περισσότερων παθήσεων

Πίνακας μεθόδων κύτταρο-γενωμικής ανάλυσης

Μέθοδοι	Αναλυτική ικανότητα	Περιορισμοί
Καρυότυπος	5-10 Mb	Δεν ανιχνεύει: μικρές ανακατατάξεις μικρότερης ανάλυσης, αλλαγές νουκλεοτιδίων, μωσαικισμούς <10%, UPD
FISH	~100 kb	Περιορισμός ανάλογος του ανιχνευτή (στοχευμένη ανάλυση). Δεν ανιχνεύει: αλλαγές νουκλεοτιδίων, μωσαικισμούς <10%, UPD
a-CGH Χρωμοσωμικές μικροσυστοιχίες	~20-200 kb	Δεν ανιχνεύει: ισοζυγισμένες μεταθέσεις, ετεροχρωματικές περιοχές, μωσαικισμούς <10%
NGS- αλληλούχιση επόμενης γενιάς	100 bp (περιοχές εξονίων) ~150 kb (ολόκληρο το γονιδίωμα)	Δεν ανιχνεύει: ισοζυγισμένες μεταθέσεις, μωσαικισμούς <18%

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΥ Η/ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

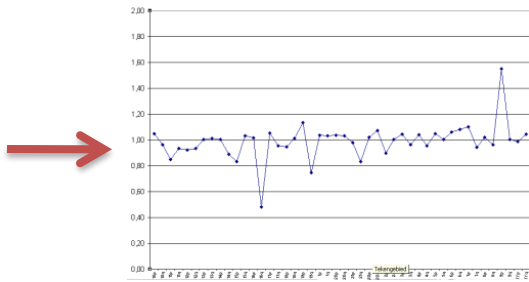
ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ
Η/ΚΑΙ **FISH**



ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΕΣ
ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
(~ 7%)

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ

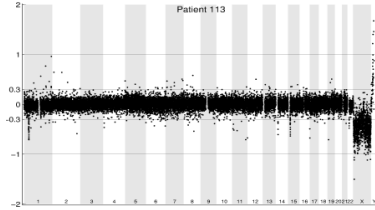
ΥΠΟΤΕΛΟΜΕΡΙΚΗ
ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕ **MLPA**



ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
(~5%)

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ

Array-CGH
ΑΝΑΛΥΣΗ



ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
(~10-15%)

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ
(~75%)

NGS: WES,WGS

ΠΑΡΑΛΛΗΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ :
FRA-X, RTT, PWS/AS

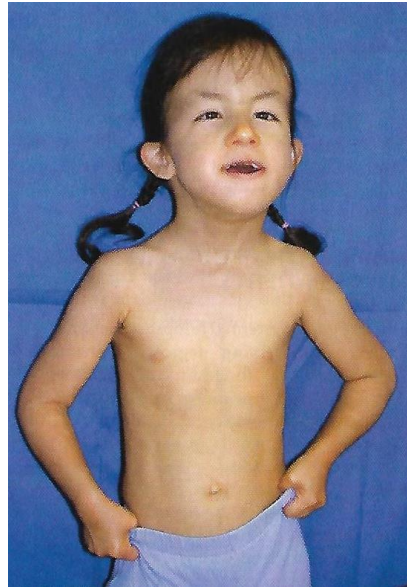
DA Koolen et al J Med Gen
2004

Ανίχνευση με απλό καρυότυπο

Τρισωμία 18



- Πολυδράμιο
- Νοητική υστέρηση
- Περιφερική υπέρταση
- μορφολογικές ανωμαλίες



Συνοπάρχουσες ανωμαλίες:

- Καρδιά
- Ουροποιογεννητικό
- σκελετό

Τρισωμία 13



- Νοητική υστέρηση, σπασμοί
- Μορφολογικές ανωμαλίες
- Ελλείμματα τριχωτού κεφαλής
- Διαφόρου βαθμού τύπου ολοπροσεγκεφαλίας



Figure 1. Tibial hemimelia with proximally placed preaxial polydactyly of the right foot in an infant born to a woman with poorly-controlled insulin dependent diabetes. Note the short and bowed lower extremity with a dimple around the knee (from Adam MP et al., *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:14, 2009).

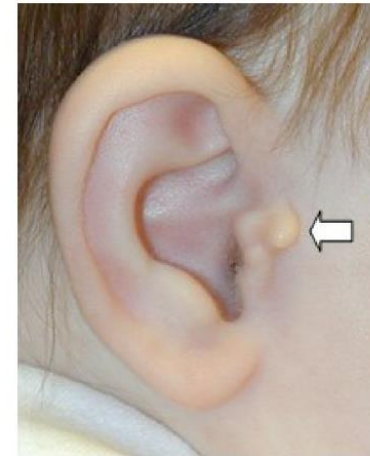


Figure 5. Arrow pointing to small isolated right preauricular skin tag (from Adam and Hudgins, *NeoReviews* 4:e99-e104, 2003).

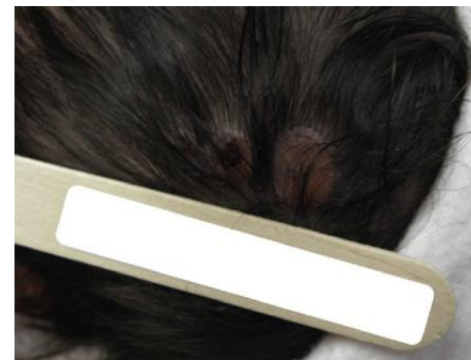
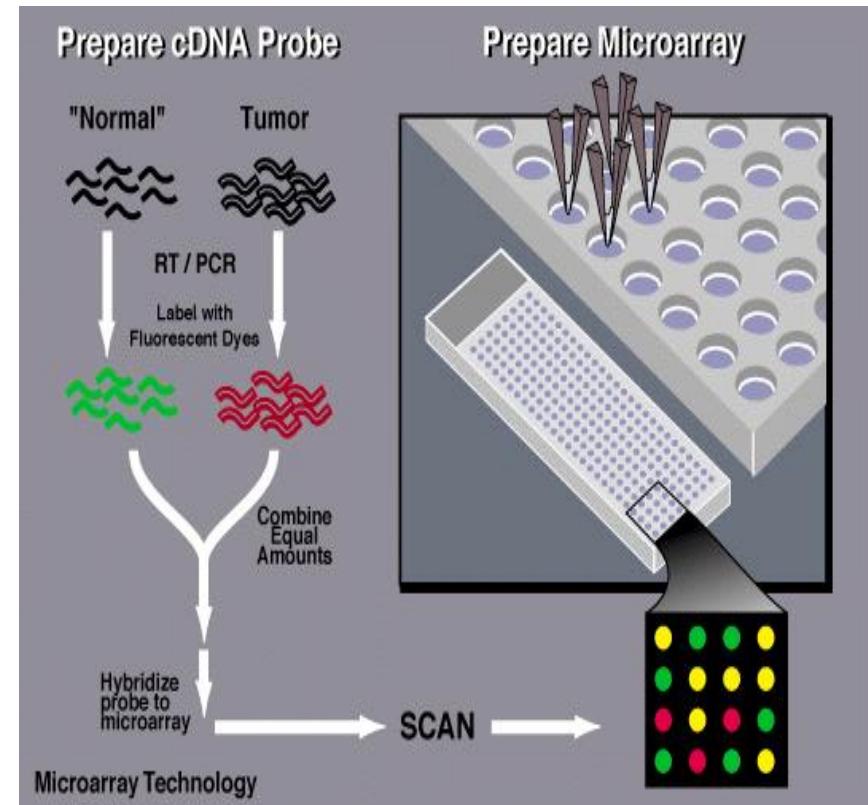


Figure 2. Arrows point to two small areas of cutis aplasia congenita on the scalp that have healed, demonstrating that no hair grows in the healed areas.

Μικροσυστοιχίες DNA (DNA array-CGH)- Μοριακός Καρυότυπος

Εξέταση όλου του γονιδιώματος

- Μικροελλείμματα-Μικροδιπλασιασμοί
- Μη ισοζυγισμένες μεταθέσεις
- Σημεία θραύσης (ακριβή όρια ελλείμματος-γονίδια που περιλαμβάνονται – η δραση των γονιδίων αυτών).
- Δυνατότητα σωστής γεν. συμβουλευτικής και σωστού προγεν.ελέγχου.
- Τμήματα DNA > 1kb σε μήκος



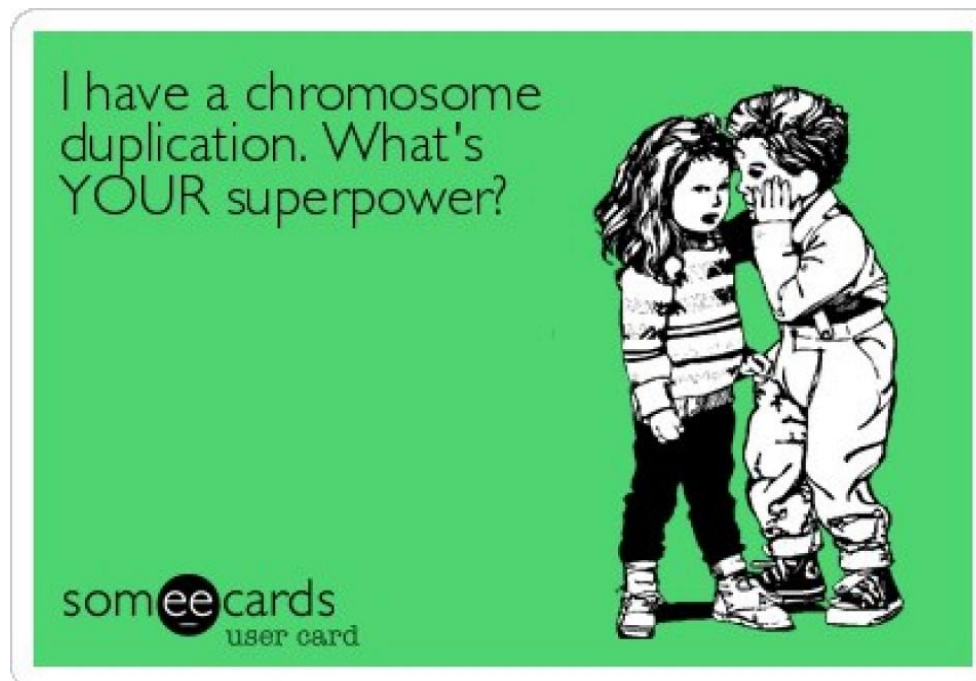
Μικροσυστοιχίες DNA (DNA array CGH)- Μοριακός Καρυότυπος

Εφαρμογές

- Ιδιοπαθής ΝΥ
- Αναπτυξιακή Καθυστέρηση
- Δυσμορφικά Χαρακτηριστικά
- Συγγενείς Ανωμαλίες
- Αυτισμός
- Σπασμοί

Περιορισμοί

- Ισοζυγισμένες μεταβολές γενετικού υλικού
- Μωσαϊκισμοί
- Προσοχή στην ερμηνεία των SNP's
- Trio Data



Next Generation Sequencing (NGS)



Massive amount
of sequence data

NGS machines

- Εκατοντάδες Mb και Gb - τεράστιος όγκος δεδομένων, αλληλούχιση όλων των τύπων σημειακών μεταλλάξεων πολλών γονιδίων σε ένα πείραμα (sequence reads in a single run)
- Μεγάλη εξοικονόμηση χρόνου και κόστους
- Στόχος η μείωση του κόστους
- Τελευταία:
Long Read Sequence

Whole Exome Sequencing (WES)



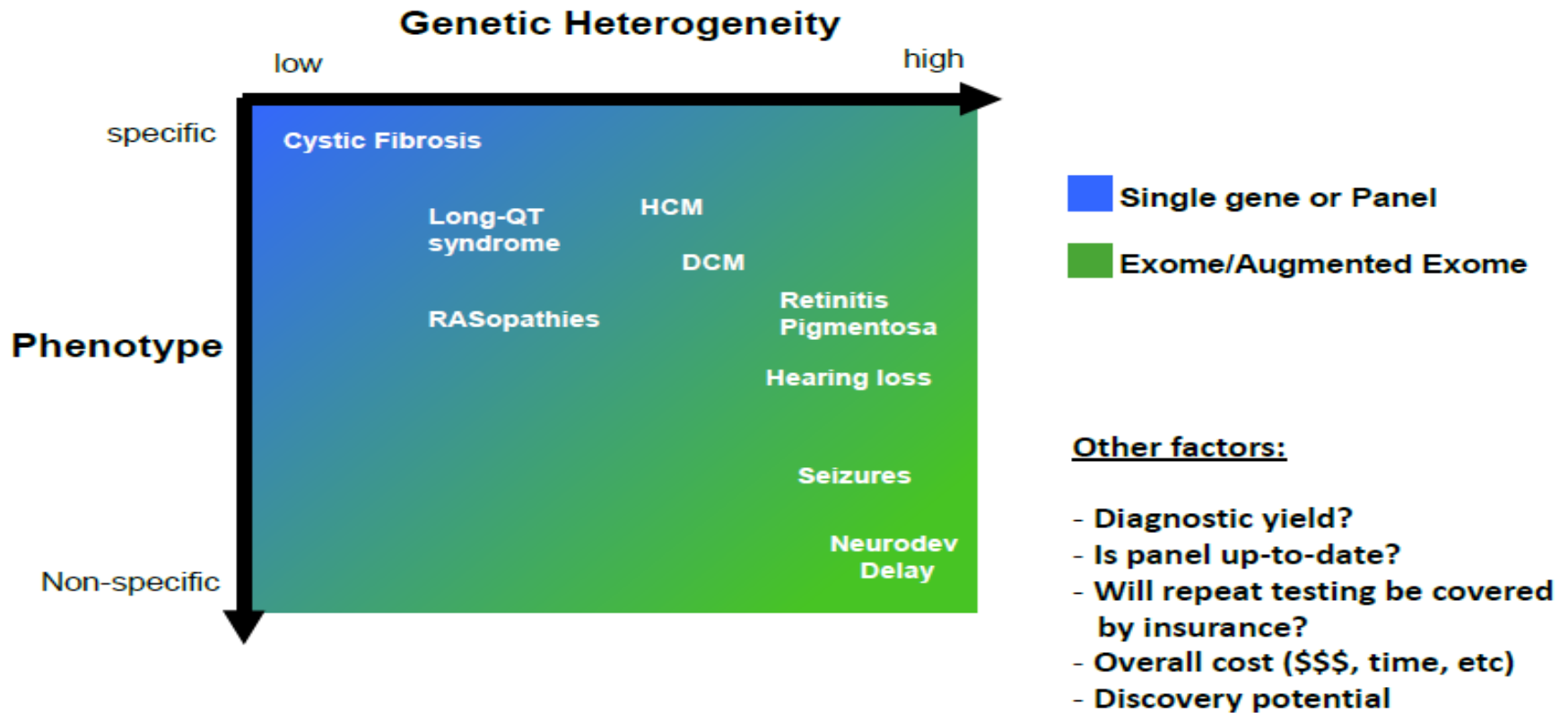
- Ανάλυση ~200.000 exons (κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος) σε ~20.000 διαφορετικά γονίδια στον άνθρωπο
- Κάλυψη ~90-95% των exons
- Διάγνωση γενετικού νοσήματος = ποσοστό 45%-50%
- Trio ανάλυση
- Τεχνικοί περιορισμοί ανίχνευσης (επεκτάσεις- CGG στο σ. Fr-X, deletions, duplications, μωσαϊκισμοί)
- Υπερέχει στη μελέτη μονογονιδιακών νοσημάτων με γενετική ετερογένεια όπως: τύφλωση/ βαρηκοΐα / κινητικές ανωμαλίες/ επιληψία/ μιτοχονδριακά νοσήματα

(Rabbani B et al, J Hum Genet 2014)
(Neveling K et al, Hum Mut 2013)



Στοχευμένος+NGS Panels vs WES/WGS

Πώς θα παραγγείλει ο Κλινικός Γενετιστής μία γενετική εξέταση ?



Ο φαινότυπος του ασθενούς οδηγεί τον Κλινικό Γενετιστή στην επιλογή Κατάλληλης Τεχνικής Αλληλούχησης (μείωση χρόνου και κόστους). **Phenotype Based Variant Analysis**

- **Γενετικό νόσημα** που οφείλεται σε μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο → Στοχευμένος μοριακός έλεγχος (αλληλούχηση) σε ένα γονίδιο → Single Gene Sequencing
- **Γενετικό Νόσημα** που οφείλεται σε μεταλλάξεις σε παραπάνω από 1 γονίδιο → Gene Panel / WES (**γενετική ετερογένεια**)
- **Γενετικό Νόσημα** με φαινότυπο όχι σαφή για συγκεκριμένο γενετικό νόσημα → WES (η ικανότητα και η εγκυρότητα του NGS αυξάνεται μετά από την μελέτη του φαινοτύπου)

Κορίτσι 13 χρονών προσήλθε για
γενετική εκτίμηση λόγω:

- ▶ Πολύ χαμηλού σωματικού βάρους (ΒΣ:
23kg)
- ▶ Εύκολης κόπωσης και μυϊκής αδυναμίας
- ▶ Σοβαρής Κυφοσκολίωσης

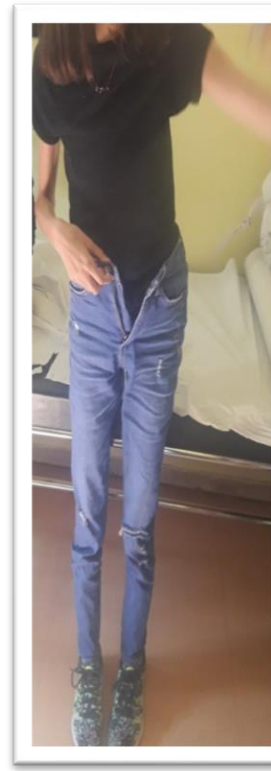
Διαφορική διάγνωση:
Λιποδυστροφία?
Νευρομυϊκό Νόσημα?
Σκελετική Δυσπλασία?

Whole Exome Sequencing (WES)

Μία νέα παραλλαγή (novel variant)
στο ιντρόνιο 12 του γονιδίου

TRIP4: c.1678+1_1678+2 insC
(splice site)

Συγγενής Μυϊκή Δυστροφία
τύπου Davignon-Chauveau (OMIM 617066)



Γενετικό νόσημα με ασαφή φαινότυπο

WES (Whole Exome Sequencing)

- Συγγενείς ανωμαλίες με ή χωρίς ΝΥ
- Σκελετικές δυσπλασίες
- Οφθαλμολογικά προβλήματα
- Σπάνια Νευρομυικά νοσήματα
- Σύμπλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες
- Νοητική Υστέρηση
- Αυτισμός
- Επιληψίες
- Ψυχιατρικά προβλήματα

Γιατί οι ασθενείς και οι οικογένειες ζητούν διάγνωση μέσω μοριακής ανάλυσης DNA?

- Τερματισμός ατελείωτων, δαπανηρών εξετάσεων και διαγνωστικής «Οδύσσειας»!!!
- Εξήγηση και ταυτοποίηση κλινικών ευρημάτων
- Πληροφορίες για το νόσημα – Καλύτερη κατανόηση υποκείμενων μηχανισμών
- Πρόληψη ή έγκαιρη ανίχνευση παθολογικών συμπτωμάτων (όπως η παχυσαρκία σε σ. Prader Willi κ.λπ.)
- Βελτίωση ιατρικής φροντίδας (π.χ. παρακολούθηση με US καρδιάς σε παθήσεις με συγγενείς καρδιοπάθειες)
- Πιθανή θεραπευτική αντιμετώπιση μέσω εξατομικευμένης ιατρικής ή Ιατρική ακριβείας
- Δυνατότητα εναλλακτικών μεθόδων αναπαραγωγής και προγραμματισμός μελλοντικών κυήσεων (Προγεννητικός έλεγχος ή προεμφυτευτικός έλεγχος)
- Γενετική συμβουλευτική για κίνδυνο επανεμφάνισης

- Η ταχεία ανάπτυξη της γενωμικής συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση παθογενετικών μηχανισμών μονογονιδιακών νοσημάτων (pathways)
- παρέχει δυνατότητες θεραπευτικής εφαρμογής στη γενικότερη υγεία των ανθρώπων μέσω της εξατομικευμένης Ιατρικής :
“Right drug at right dose to the right patient at the right time”
- Η μετάβαση από τη Γενετική στη Γενωμική δεν είναι εύκολη υπόθεση. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για επιβεβαιωμένα και έγκυρα επιστημονικά δεδομένα.
- Ενσωμάτωση και ανάλυση γενωμικών δεδομένων μέσω βιοπληροφορικής και τεχνητής νοημοσύνης(AI).



- Τι είναι Κλινική Δυσμορφολογία?
- Ποίοι οροι χρησιμοποιούνται στη Δυσμορφολογία καθημερινά
- Ποιές και τι Επιπτώσεις έχουν οι συγγενείς ανωμαλίες
- Διαφορές μεταξύ μειζόνων και ελασσόνων ανωμαλιών
- Πώς προσεγγίζουμε και πώς παρεμβαίνουμε

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Χρησιμοποιήθηκε από τον Dr. David Smith, USA, 1960
- Dysmorphic {"Dys" "Morph"} : άτομα με μη συνήθη φαινοτυπικά χαρακτηριστικά

Κλινική Δυσμορφολογία

Κλάδος της Ιατρικής Γενετικής που ασχολείται με τη μελέτη και εκτίμηση των μορφολογικών ανωμαλιών, των συγγενών ανωμαλιών, τη συσχέτισή τους και την αναγνώριση συγκεκριμένων συνδρόμων

❖ Εμβρυολογία

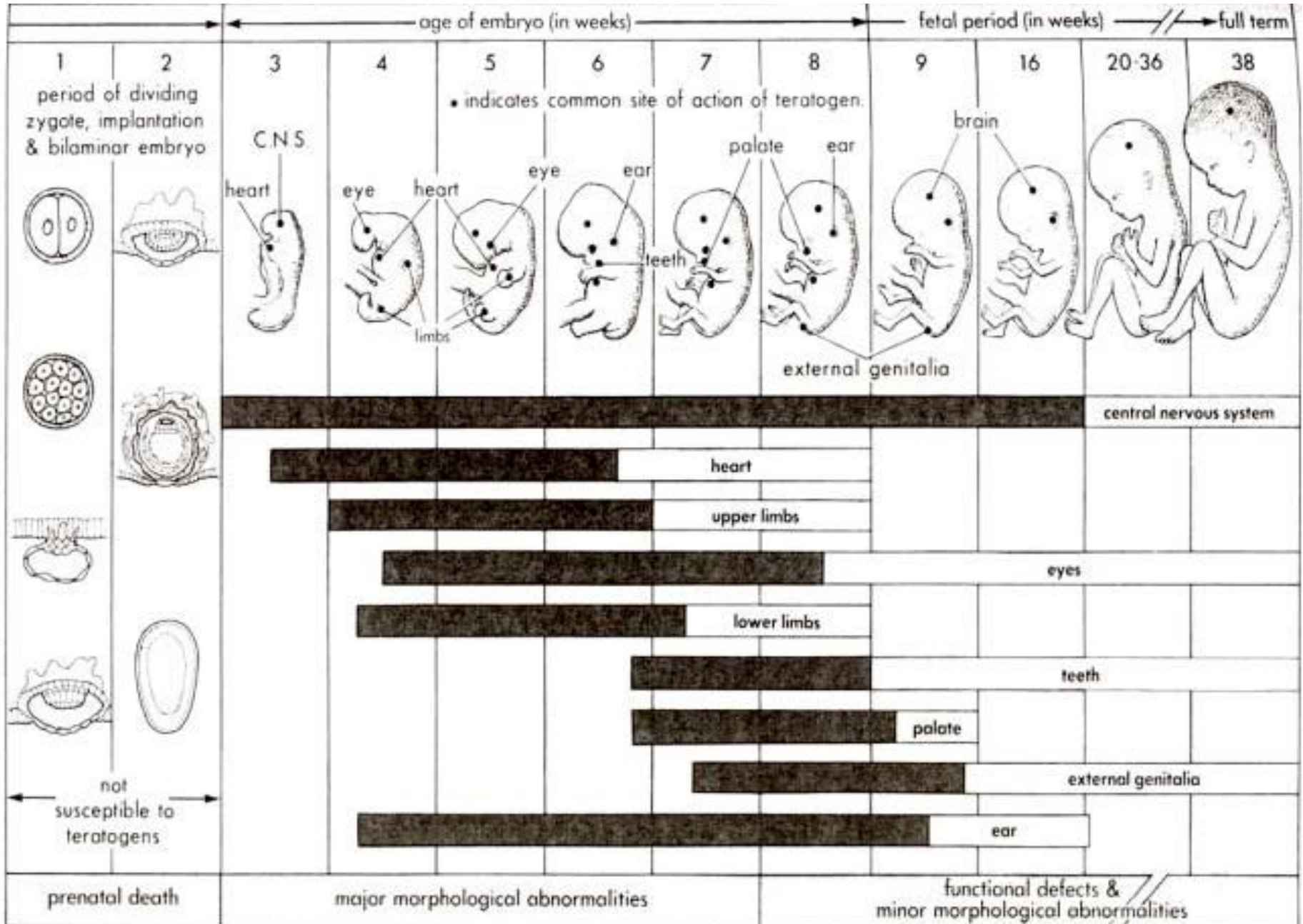
❖ Κλινική Γενετική

❖ Παιδιατρική

Κρίσιμη περίοδος ανάπτυξης οργάνων εμβρύου

Embryonic Stage (in weeks)								Fetal Stage (in weeks)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20 - TERM	
Pre-implantation Loss		Major Morphological Abnormalities						Functional Defects and Minor Morphological Abnormalities			
Fertilization	Implantation	Central Nervous System									
		Vertebrae/Cranium									
		Heart									
		Ears									
		Eyes									
		Upper Limbs									
		Lower Limbs									
		Gut									
		Renal/Urinary System									
		Palate									
External Genitalia											
3	4	5	6	7	8	9	10	11	18	22 - 38	
Dating From The Last Menstrual Period (in weeks)											

Κρίσιμη περίοδος ανάπτυξης οργάνων εμβρύου



ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- ❑ Ανωμαλίες που ανιχνεύονται κατά τη γέννηση ή αργότερα και είναι γενετικής ή μη αιτιολογίας (έκθεση σε τερατογόνα ή πολυπαραγοντικά)
- ❑ Οι Γενετικοί παράγοντες συνήθως αιτία συγγενών ανωμαλιών
- ❑ >8.000 διαφορετικές γνωστές ανωμαλίες από ελαφρές-σοβαρές με γενετική βάση
- ❑ Είναι αποτέλεσμα κάποιας διαμαρτίας στη διάπλαση του εμβρύου που μπορεί να συμβεί από την 6^η ημέρα μέχρι τέλος του 7^{ου} μήνα κύησης
- ❑ Σοβαρές ανωμαλίες οδηγούν σε νοητική ή φυσική αναπηρία
- ❑ Κύρια αιτία θνησιμότητας, νοσηρότητας και αναπηριών (20%-30% των θανάτων στην περιγεννητική περίοδο)

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

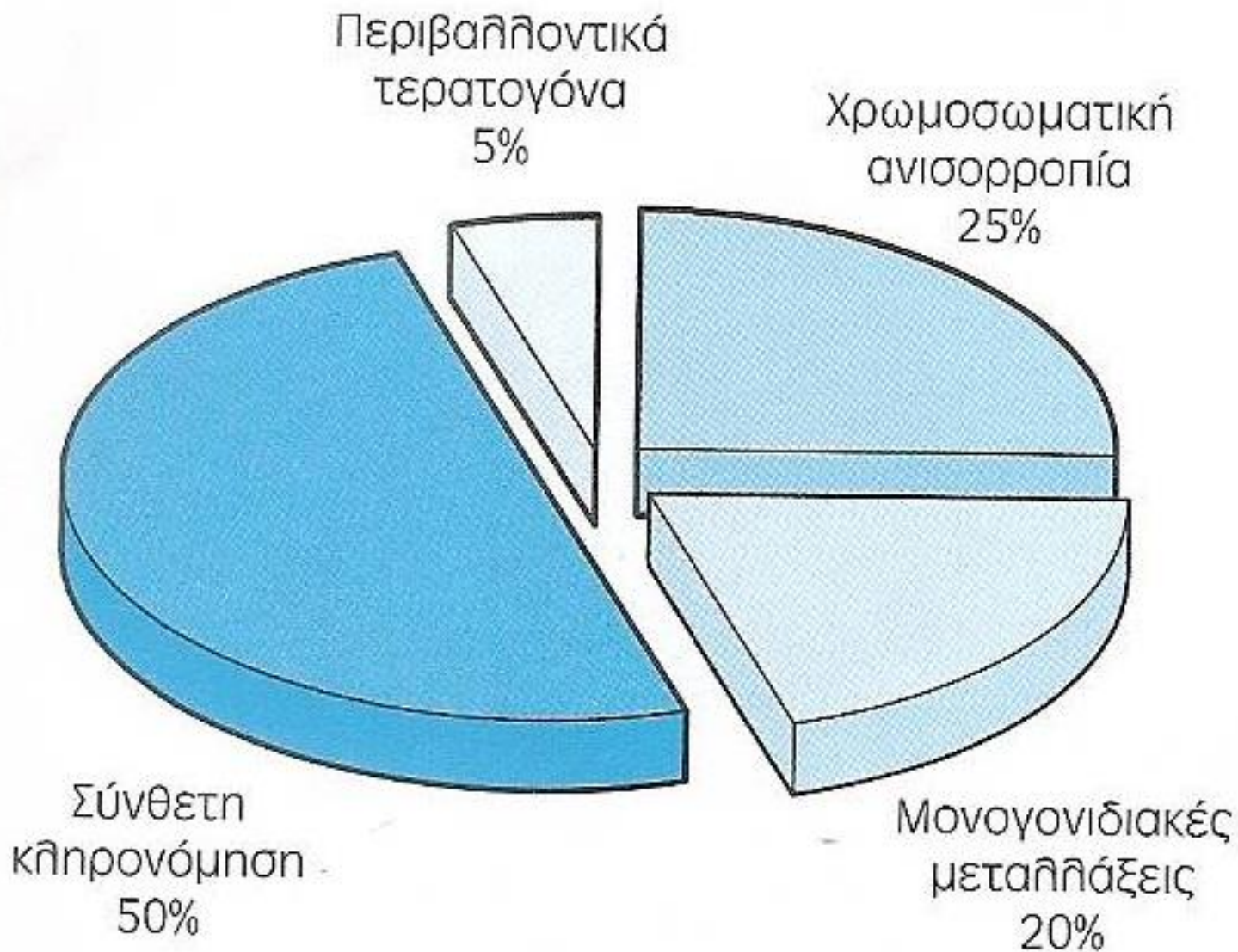
- 3-5% των τελειόμηνων νεογνών παρουσιάζουν κατά τη γέννησή τους σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες
- 35% των θανάτων της παιδικής ηλικίας οφείλονται σε γενετικές διαταραχές και συγγενείς ανωμαλίες
- Πρώτη αιτία θανάτου στη βρεφική ηλικία
- Δεύτερη μεταξύ 1-5 χρονών (μετά τα παιδικά ατυχήματα)
- Είναι υπεύθυνες περίπου 40% των εισαγωγών σε Παιδιατρικά Νοσοκομεία σύμφωνα με τον WHO

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

- Πολύδυμες κυήσεις
- Χαμηλό βάρος γέννησης (IUGR)ή αυξημένα σωματρικά
- Διαταραχές της κύησης
- Μεγάλη ηλικία της μητέρας
- Μεγάλη ηλικία του πατέρα
- Συγγένεια μεταξύ των γονέων

- Ανωμαλίες μη ανιχνεύσιμες σε νεογνά
- Έλεγχος για συνυπάρχουσες ανωμαλίες

Οι δυσπλασίες/συγγενείς ανωμαλίες οφείλονται σε πολλές αιτίες



ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ



- Μονήρεις δομικές ανωμαλίες
- Σύνδρομα πολλαπλών ανωμαλιών



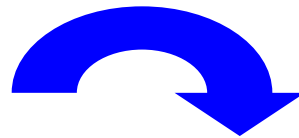
- Μείζονες
- Ελάσσονες



- Δυσμορφίες
- Παραμορφώσεις
- Διασπάσεις
- Δυσπλασίες

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

(ανάλογα με αριθμό)

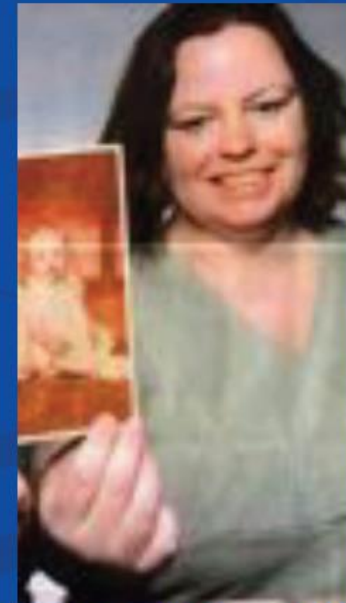
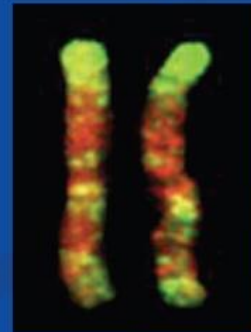
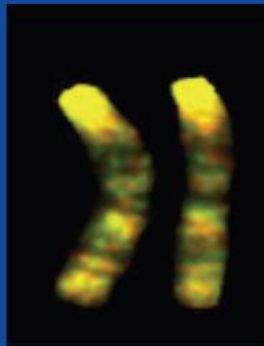


- Μονήρεις δομικές ανωμαλίες
- Σύνδρομα πολλαπλών ανωμαλιών

ΜΟΝΗΡΕΙΣ ΔΟΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- ① ΣΥΓΓΕΝΕΣ ΕΞΑΡΘΡΗΜΑ ΙΣΧΙΟΥ
- ② ΡΑΙΒΟΪΠΠΟΠΟΔΙΑ
- ③ ΣΧΙΣΤΙΕΣ (ΛΑΓΩΧΕΙΛΟΣ - ΛΥΚΟΣΤΟΜΑ)
- ④ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΜΕΣΟΚΟΛΠΙΚΟΥ - ΜΕΣΟΚΟΙΛΙΑΚΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ
- ⑤ ΠΥΛΩΡΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ
- ⑥ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

- Μονοζυγωτικά δίδυμα που φέρουν το ίδιο γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να μην εκδηλώνουν τα ίδια συμπτώματα



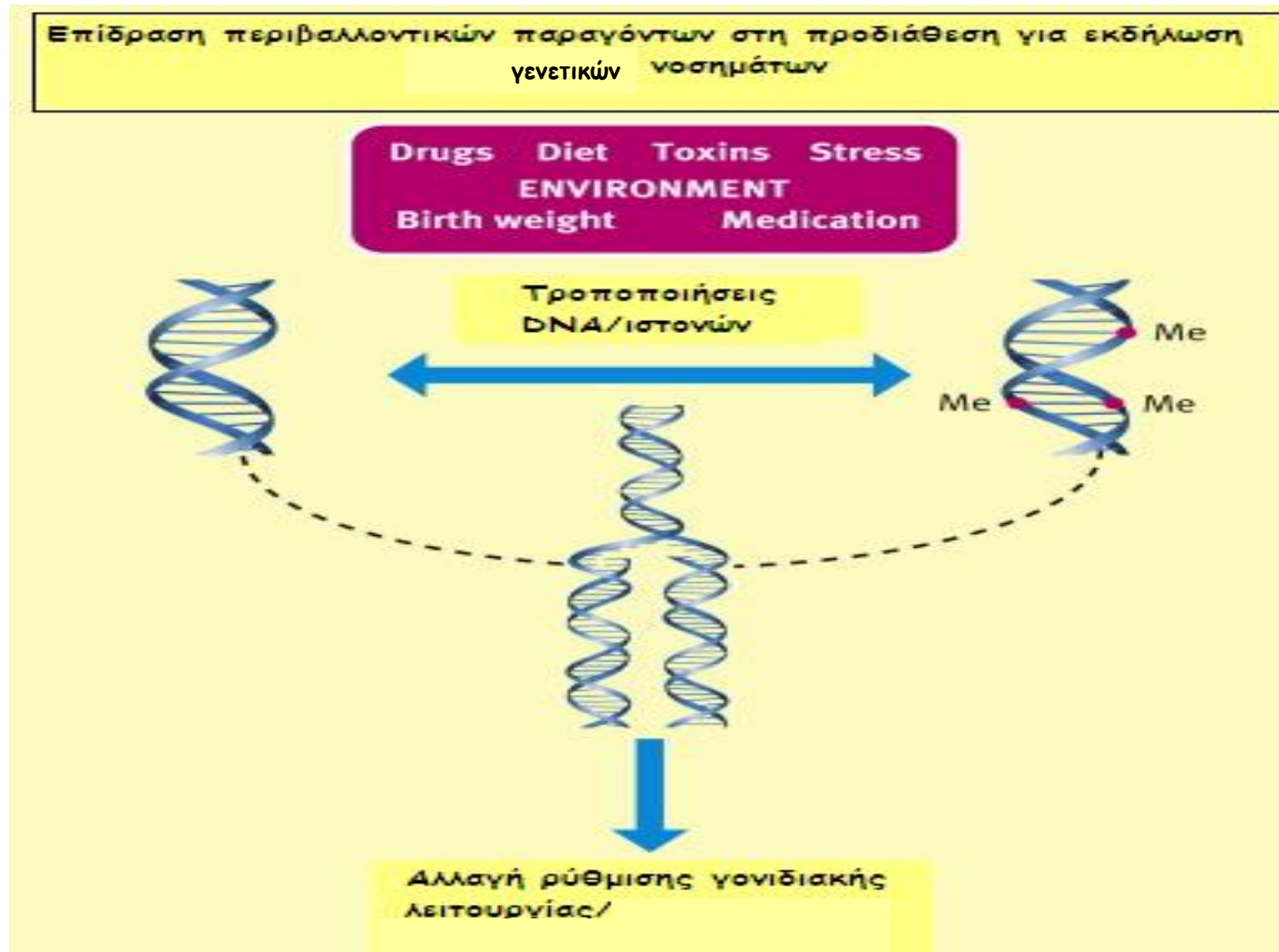
Fraga et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. PNAS 2005; 102(30):10604-10609

Η παρατήρηση ότι μονοζυγωτικοί δίδυμοι ενώ είναι επιγενετικά ταυτόσημοι τα πρώτα χρόνια της ζωής τους, αναπτύσσουν αργότερα σημαντικές διαφοροποιήσεις στο επιγενετικό τους προφίλ, αποδεικνύεται απο την σημασία επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων στη διαμόρφωση του φαινοτύπου.



Γενετικό Υπόβαθρο- Επιγενετική

Μπορεί το περιβάλλον να έχει κάποια συμμετοχή ?



ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ “ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ”

- ① ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
- ② ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
- ③ ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Αποτελούν το 6-7% του συνόλου των συγγενών ανωμαλιών
- 1% του πληθυσμού φέρει «σιωπηρή» χρωμοσωμική ανωμαλία
- 1/200 νεογνά: οι συγγενείς ανωμαλίες οφείλονται σε χρωμοσωμική ανωμαλία
- Ποσοστό >50% των αυτόματων αποβολών οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες

ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ο συνδυασμός **πολλών** ανωμαλιών που επαναλαμβάνονται κατά ένα σταθερό τρόπο και έχουν κοινό παθογενετικό μηχανισμό

Ακολουθία (sequence)

Υποδειλώνει ότι: Μετά από μία αρχική ανωμαλία λαμβάνουν χώρα **σειρά συμβάντων** (καταράκτης γεγονότων) και αυτό καταλήγει στην εμφάνιση δυσμορφιών, παραμορφώσεων ή διασπάσεων.

(Potter sequence)

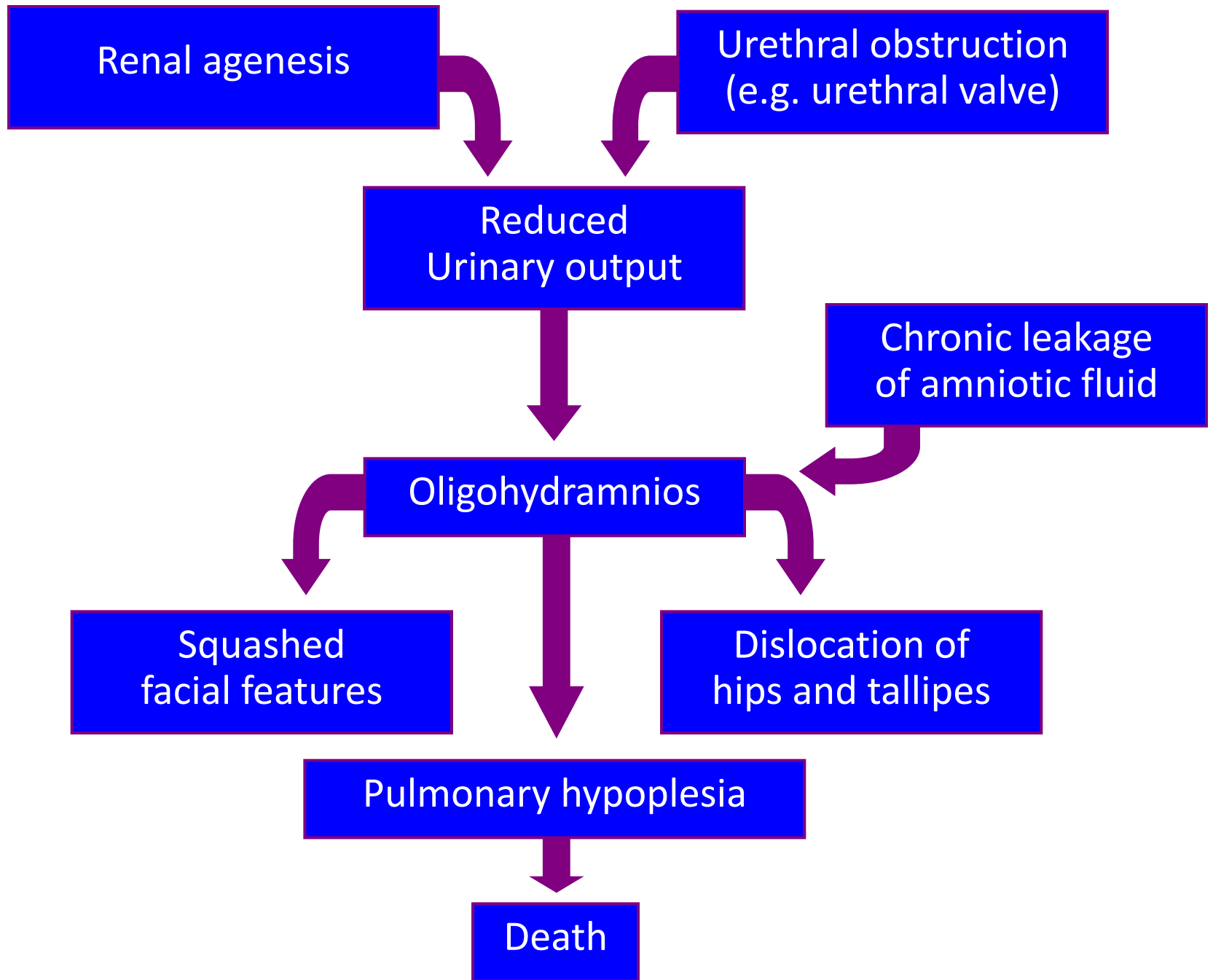
Συνδυασμός (association)

Υποδειλώνει ότι υπάρχει: Σταθερός συνδυασμός **ομάδας ανωμαλιών** με συχνότητα μεγαλύτερη σε σχέση με την τυχαία συνειρήσή τους και με κοινό παθογενετικό μηχανισμό.

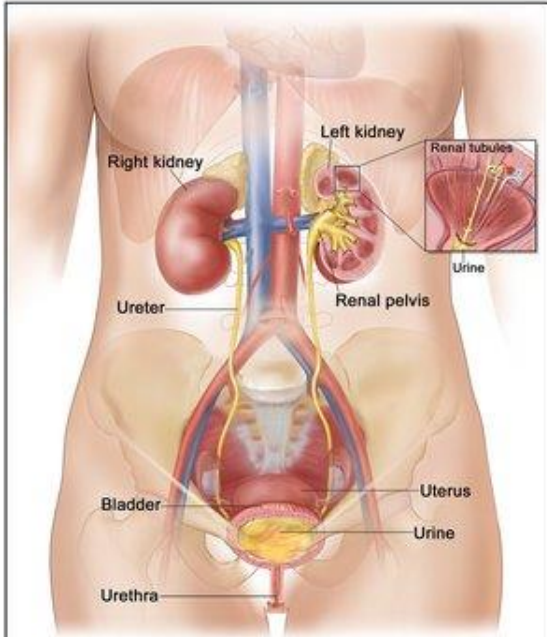
(VATER association)



Potter sequence



Vater association (Vacterl)



ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

(ανάλογα με βαρύτητα)

➔ Μείζονες
3-5%

➔ Ελάσσονες
<4%

- Φυσιολογική
παραλλαγή 4-50%

ΜΕΙΖΟΝΕΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

- Καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης
- Νοητική υστέρηση
- Αρθρογρύπωση - σκελετικές δυσπλασίες
- Αμφίβολα εξωτερικά γεννητικά όργανα





ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

- Φυσιολογικές παραλλαγές
- Ενδοκρινολογικά νοσήματα
- Σκελετικές δυσπλασίες
- Λυσοσωμιακά νοσήματα
- Σύνδρομα
- Χρόνια νοσήματα
- Υποσιτισμός

ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ

ΑΙΤΙΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	4-28%
Σύνδρομα	3-7%
Μονογονιδιακά νοσήματα	3-9%
Δυσπλαστικές ανωμαλίες ΚΝΣ	7-17%
Προωρότητα	2-10%
Βλαπτική επίδραση διαφόρων παραγόντων στο έμβρυο	5-13%
Οικογενειακό - ευρύτερο περιβάλλον	3-12%
Μεταβολικά νοσήματα - ενδοκρινολογικές διαταραχές	1-5%
Αδιευκρίνιστα αίτια	30-50%

- 
- ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ
 - ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ
 - ΠΟΛΥΔΥΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ
 - ΟΛΙΓΟΪΔΡΑΜΝΙΟ



ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΤΩΝ
ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΜΒΡΥΪΚΗ
ΠΕΡΙΟΔΟ



ΑΡΘΡΟΓΡΥΠΩΣΗ



ΑΜΦΙΒΟΛΑ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

- Ενδοκρινολογικές διαταραχές
- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
- Σύνδρομα πολλαπλών ανωμαλιών

ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ

ΚΡΑΝΙΟΥ	μακροκεφαλία, μικροκεφαλία
ΠΡΟΣΩΠΟΥ	υποπλασία μέσης γραμμής, στρογγυλό πρόσωπο
ΟΦΘΑΛΜΩΝ	επίκανθος, υπερτηλορισμός, μικρές βλεφαρικές σχισμές, προς τα άνω ή προς τα κάτω φθάρτων βλεφαρικών σχισμών
ΣΤΟΜΑΤΟΣ	μακρύ φίλτρο, θολωτή υπερώα, μεγάλη γλώσσα, γλώσσα με αύλακες
ΩΤΩΝ	χαμηλή πρόσφυση, ανώμαλη ελίκωση, απουσία λοβίου ωτός, πρωτειαία δερματικά επάρματα
ΤΡΙΧΩΤΟΥ ΚΕΦΑΛΗΣ	λεπτά, εύθραυστα δύσκολα στο χτένισμα μαλλιά, αλωπεκία
ΔΕΡΜΑΤΟΓΛΥΦΙΚΩΝ	μονήρης χειρομαντική γραμμή
ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ	κλινοδακτυλία 5 ^{ου} δακτύλου, δείκτης μεγαλύτερος του μέσου δακτύλου
ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ	συνδακτυλία δύο μέσων δακτύλων, 3 ^{ος} δάκτυλος μεγαλύτερος του 2 ^{ου} , μεγάλη απόσταση μεταξύ 1 ^{ου} και 2 ^{ου} δακτύλου
ΔΕΡΜΑΤΟΣ	κηλίδες, λακκάκια, εξανθήματα, αιμαγγειώματα

Ελάχιστον
ανωμαλίες

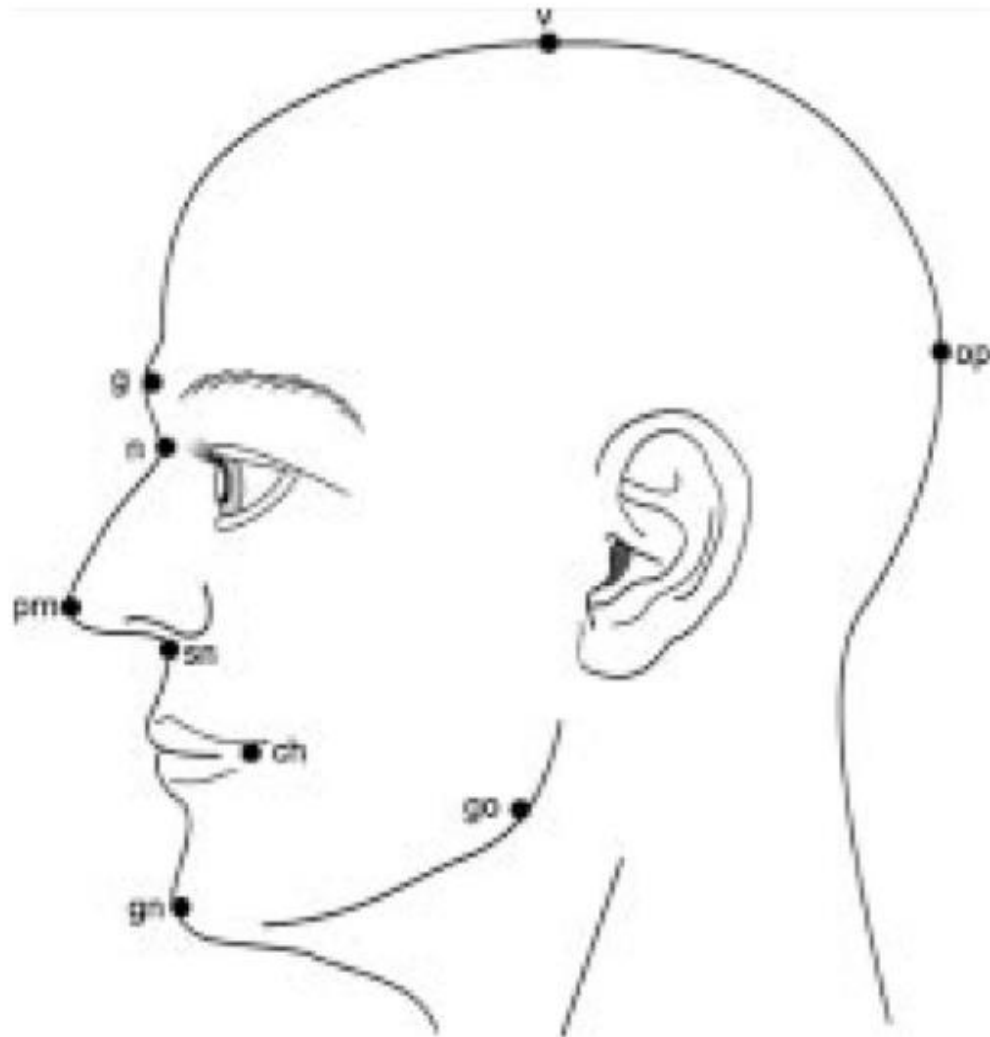
>3

Κίνδυνος εμφάνισης
μείζονος ανωμαλίας

9.6%

Ορολογία Δυσμορφολογίας

- Διεθνώς ειδική κοινή γλώσσα
- Οδηγεί σε :
 - Βελτίωση κατανόησης μηχανισμών μορφογένεσης
 - Βελτίωση διάγνωσης και κλινικής φροντίδας των ασθενών



Μορφολογικά σημεία ορόσημα προσώπου





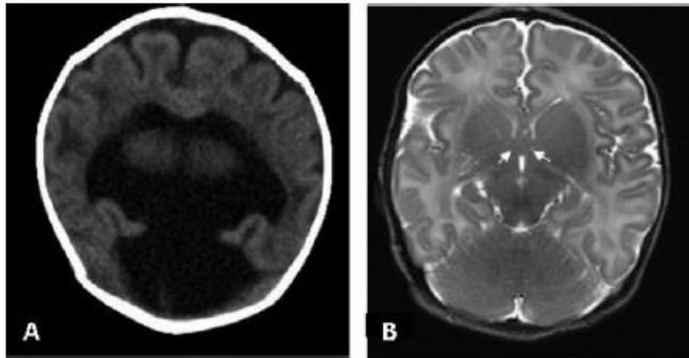


Figure 3.
 (A) Brain MRI image of an infant with alobar holoprosencephaly, the most severe form of holoprosencephaly, demonstrating a single large ventricle. (B) Brain MRI image of an infant with a milder form of holoprosencephaly in which there is subtle fusion of the thalami (arrows).

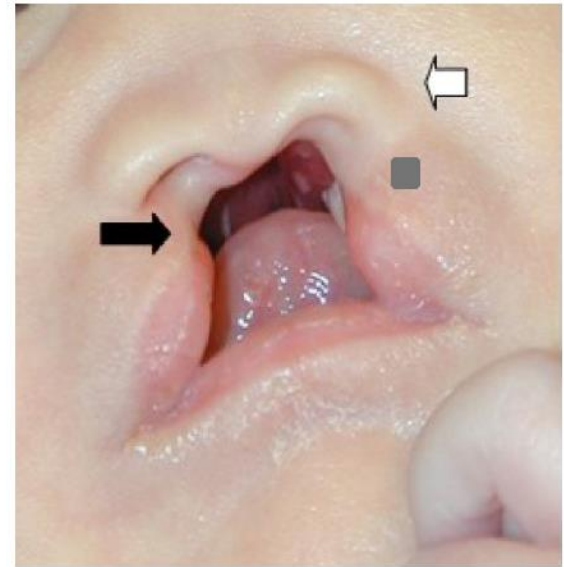
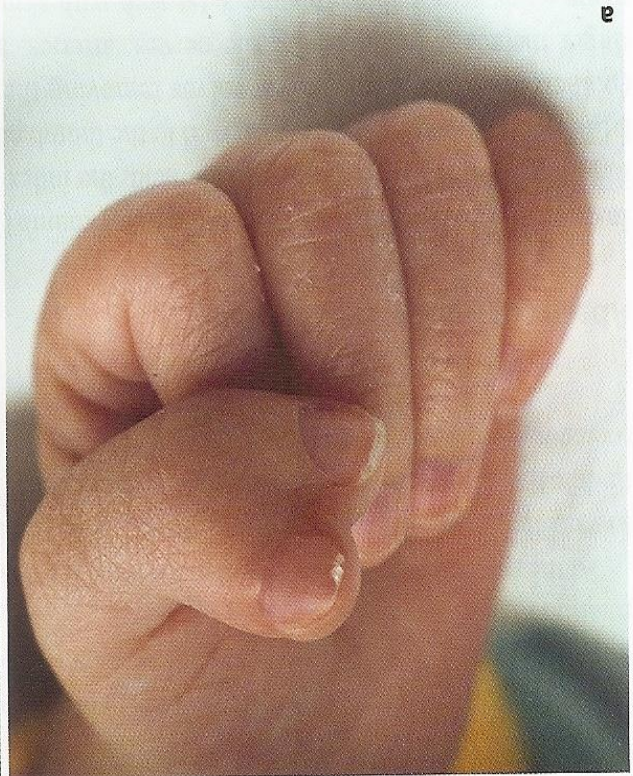


Figure 4.
 This infant with holoprosencephaly has microcephaly, hypotelorism, a hypoplastic nose, and a midline cleft of the lip and palate. The white arrow points to hypoplastic nares and the black arrow points to the large midline cleft lip and palate.







Right hand of patient, rash is opposed to the left hand.

Left hand

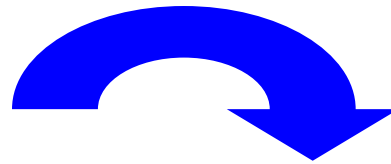


ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΛΛΑΣΟΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ

- Ενδεικτικές διαταραχές στη μορφογένεση
- Συμβάλλουν στη διάγνωση μιας ειδικού τύπου ανωμαλίας
- 14% των νεογνών δυνατόν να εμφανίζουν μία ελάσσονα ανωμαλία

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

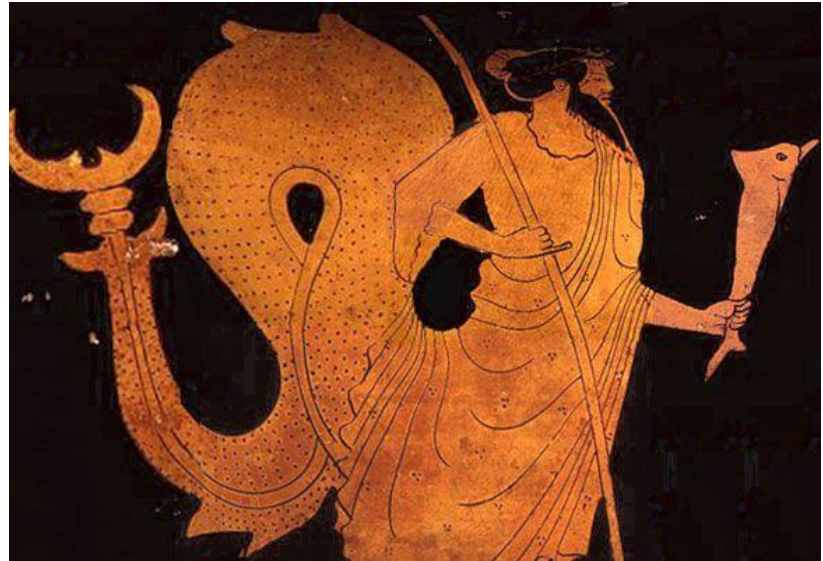
(ανάλογα με αίτιο+στάδιο)



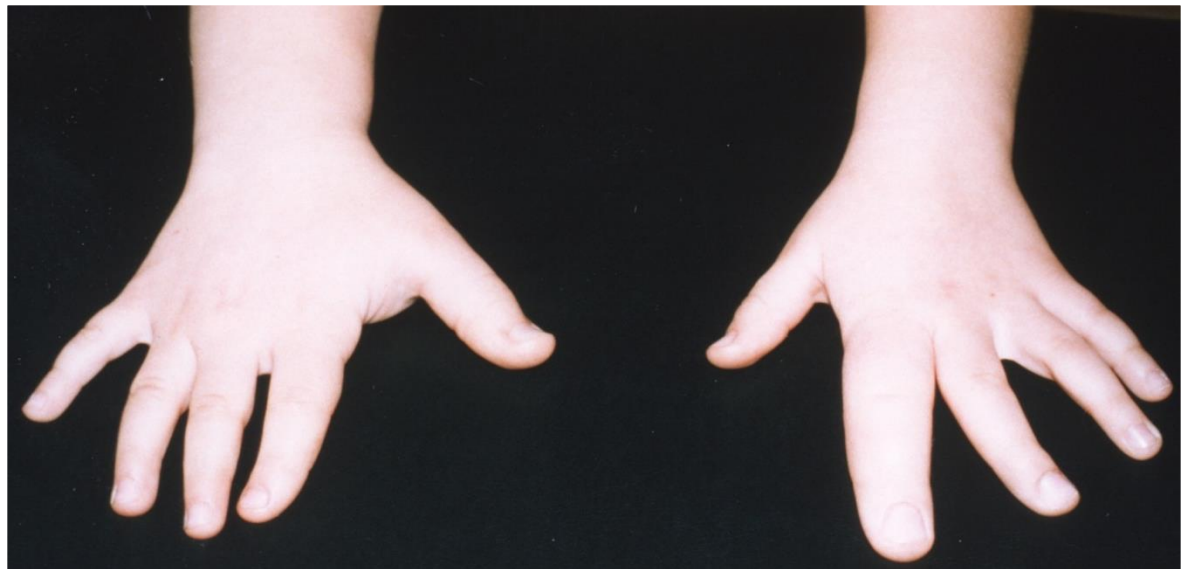
- Δυσμορφίες
- Παραμορφώσεις
- Διασπάσεις
- Δυσπλασίες

ΔΥΣΜΟΡΦΙΕΣ (malformation)

- Πρωτοπαθής κατασκευαστική βλάβη ενός οργάνου ή τμήματος οργάνου ως αποτέλεσμα **βασικής βλάβης** κατά την εμβρυογένεση (π.χ. σ.Down,σχιστία χείλους-υπερώας, αγενεσία άκρων κ.λ.π.)
- Συνήθως συμβαίνει πριν την 10^η εβδομάδα κύησης



Proteus s.



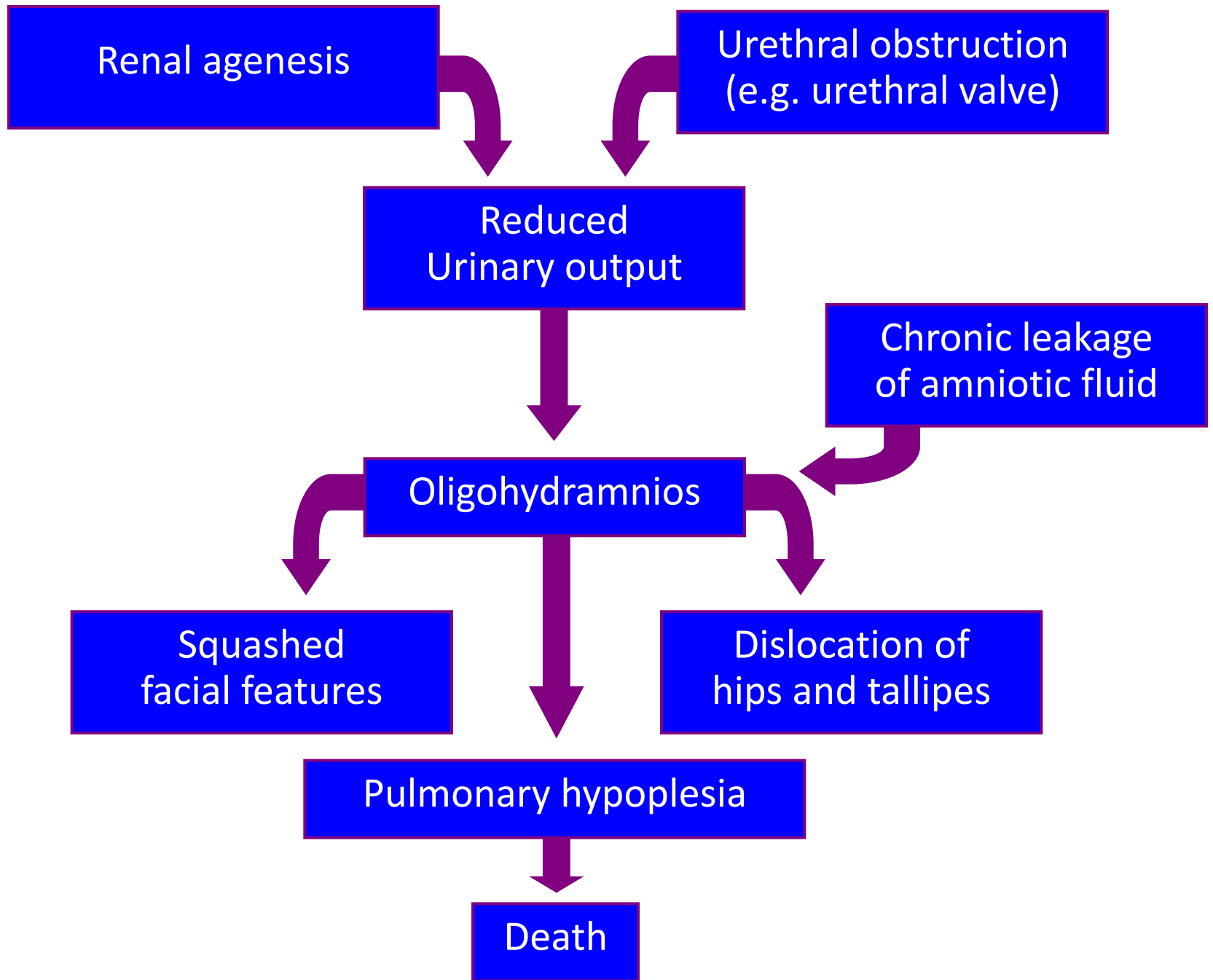
ΠΑΡΑΜΟΡΦΩΣΕΙΣ (deformation)

- Ενδομήτρια δράση μηχανικών δυνάμεων που παραμορφώνουν μία φυσιολογική ανάπτυξη.

Οφείλονται σε ανωμαλίες μήτρας, δίδυμο κύηση ή ολιγοϋδράμνιο (π.χ. σ. Potter, ραιβοϊπποποδία, συγγενή νευρομυϊκά προβλήματα κ.λ.π.)



Potter sequence

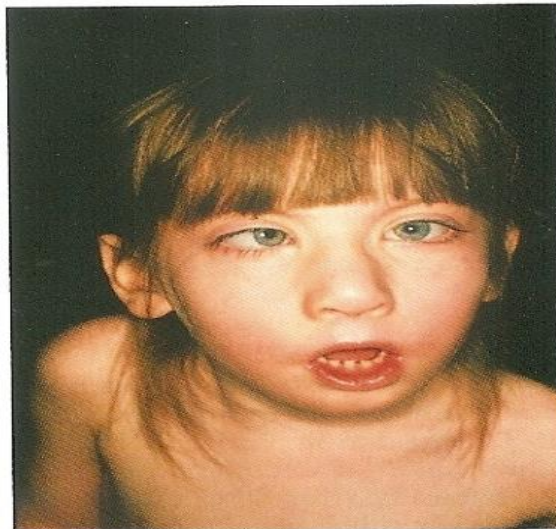




A



B



C

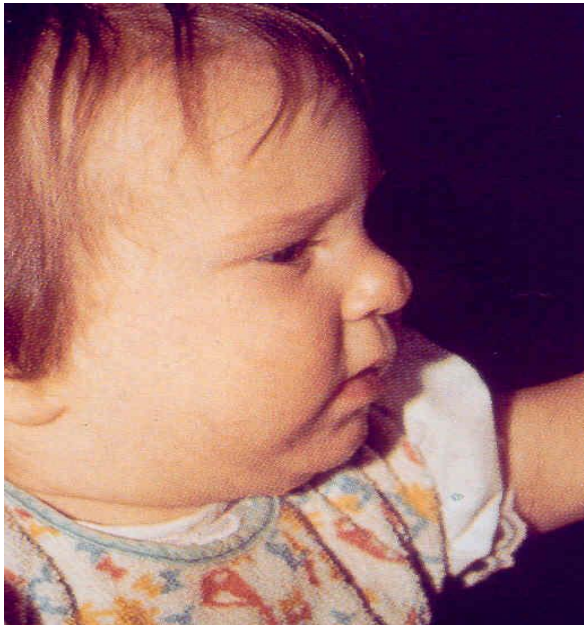


D

FIGURE 1-3. The overall pattern of intrinsic deformation due to neuromuscular insufficiency is quite similar for both congenital myotonic dystrophy (A), an autosomal dominant disorder with a 50% recurrence risk, and Pena-Shokeir syndrome (B), an autosomal recessive disorder with a 25% recurrence risk. In C, note the facial effects of intrinsic deformation due to Möbius sequence (deficient cranial nerve VI and VII function), which differ from the extrinsic facial deformations seen in D, in which prolonged oligohydramnios and a persistent transverse lie resulted in marked facial compression.

ΔΙΑΣΠΑΣΕΙΣ (disruption)

- Συνέπεια δράσης εξωγενών βλαπτικών παραγόντων που διαταράσσουν το αρχικά φυσιολογικά ανεπτυγμένο έμβρυο (π.χ. πρώιμη ρήξη αμνιακών μεμβρανών)



ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ (dysplasias)

- Ανώμαλη οργάνωση των κυττάρων στους ιστούς που καταλήγουν σε δομικές αλλαγές

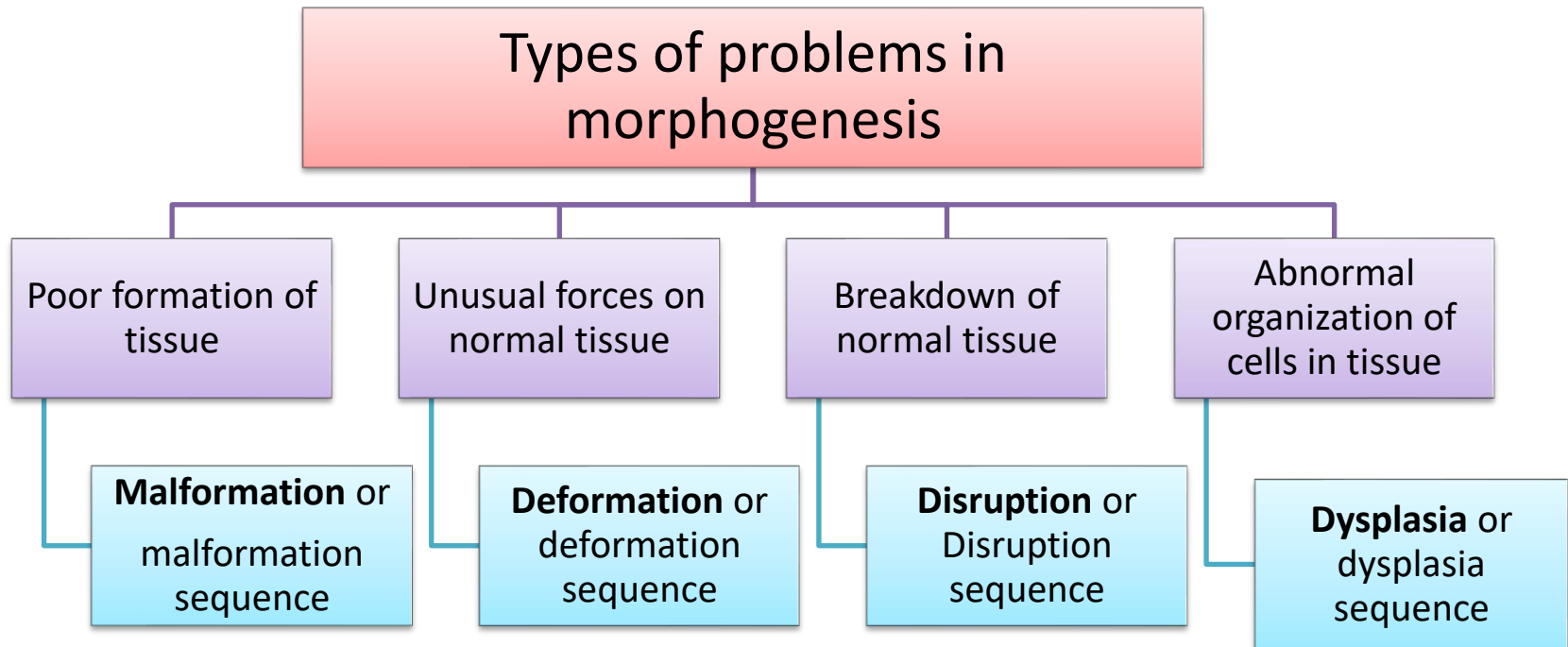
Γενικευμένες ανωμαλίες όπως:
εξωδερμικές δυσπλασίες,
διαταραχές συνδετικού ιστού,
σκελετικές δυσπλασίες

Αχονδροπλασία-Γονίδιο FGFR3



Spondylo-costal dysostosis:

Γονίδια : *DLL3, MESP2, LFNG, HES7, RIPPLY2, TBX6*



Four types of structural defects that can result in a chain of defects (sequence) by the time of birth

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Σωστή λήψη Ιστορικού
- Λεπτομερής Κλινική εξέταση
- Εργαστηριακός έλεγχος

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Γενεαλογικό δένδρο
- Οικογενειακό ιστορικό
- Προγεννητικό ιστορικό
- Περιγεννητικό ιστορικό
- Αναπτυξιακό ιστορικό

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Έκφραση του προσώπου
- Θέση / στάση του σώματος / μυϊκός τόνος
- Κινήσεις και συμπεριφορά του ατόμου
- Ανίχνευση μειζόνων και ελασσόνων μορφολογικών ανωμαλιών

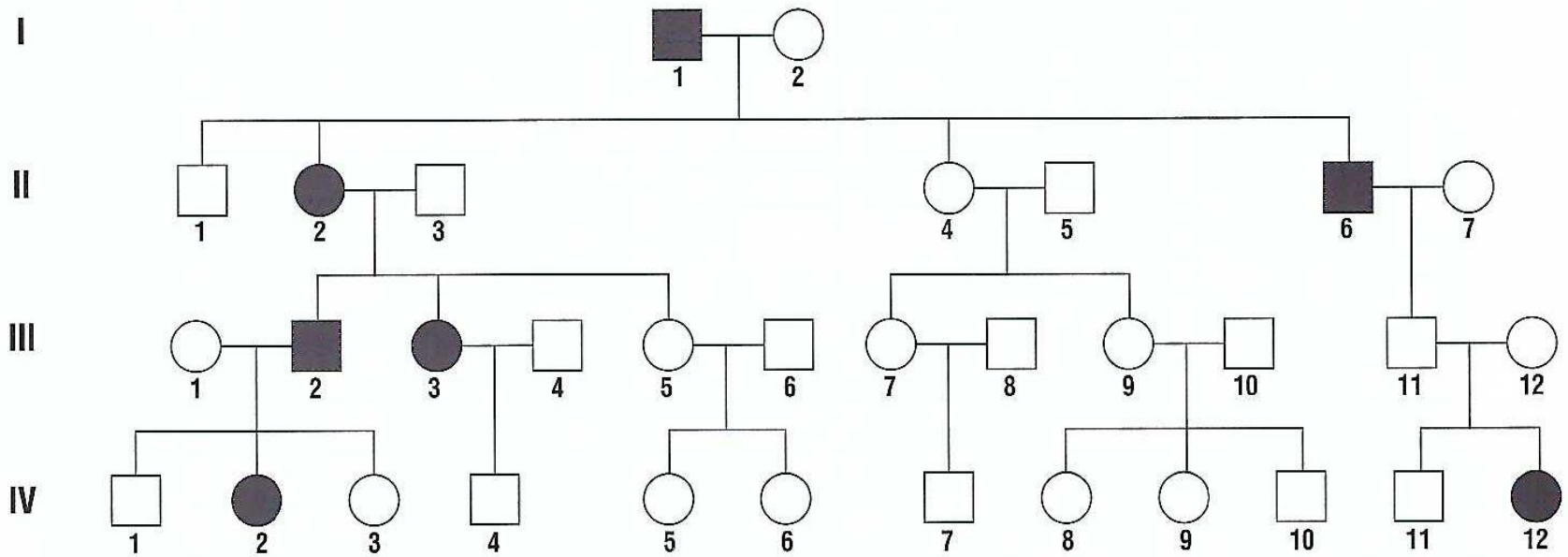
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Βιοχημικός
- Ορολογικός
- Ενζυμικός
- Ακτινολογικός
- Χρωμοσωμικός
- Μοριακός

Παγίδες στην αξιολόγηση αποτελεσμάτων + γενετική συμβουλευτική: Γενετική Ετερογένεια

Διεισδυτικότητα: συχνότητα εμφάνισης ή μή πασχόντων ατόμων με όμοιο γονότυπο και συγκεκριμένες ανωμαλίες δηλ. όλοι οι φορείς μπορεί να μην νοσούν – reduce / non penetrance.
Skip generation

Εκφραστικότητα: ασθενείς που δεν εμφανίζουν τα πλήρη συμπτώματα μιας πάθησης (διαφορετικής βαρύτητας - ποικιλομορφία) - variable expressivity



Εικόνα 1.14 - Γενεαλογικό δένδρο πάθησης αυτοσωματικού επικρατητικού τύπου κληρονομικότητας με μειωμένη διεισδυτικότητα.

B.O.R- brachio-oto-renal anomalies

- Οικογένεια:
- Μητέρα: πρωτιαία επάρματα και οπές,ελαφρά βαρηνκία
- Παιδί : υποπλαστικούς νεφρούς-νεφρική ανεπάρκεια
- Αδελφός μητέρας: πρωτιαία επάρματα +βραγχιική κύστη.
Η σύζυγος έγκυος. Ελεγχος γονιδιακός = αλλαγή στο γονίδιο *EYA1*

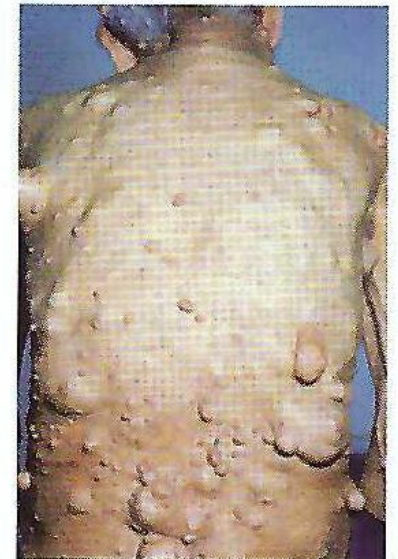
Ασθενείς με NF1



(α)



(β)

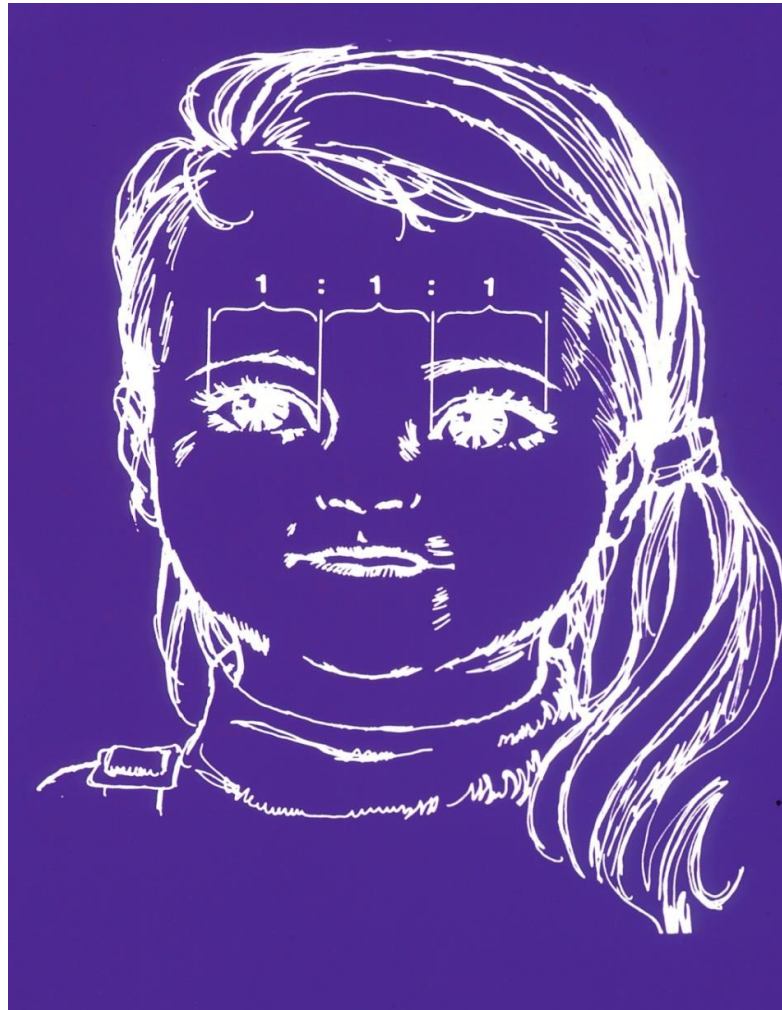


(γ)

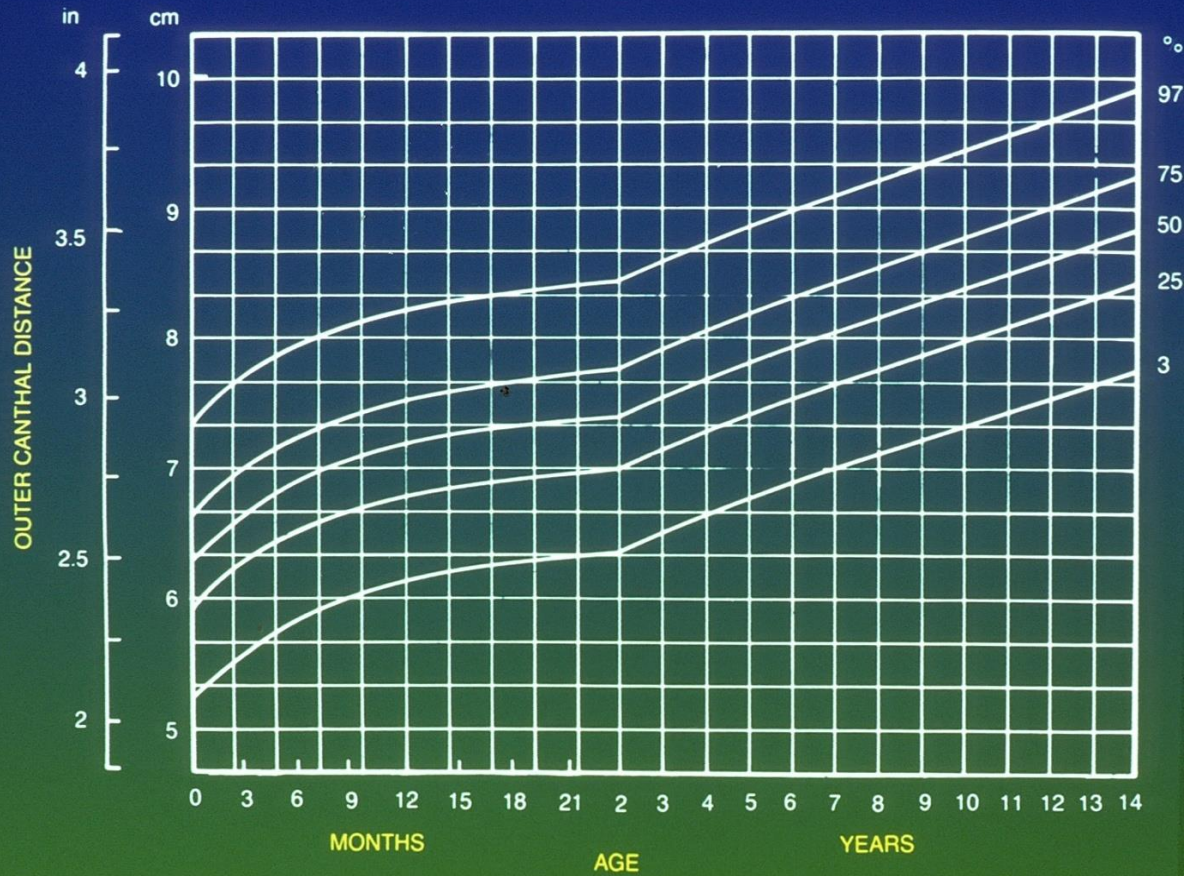
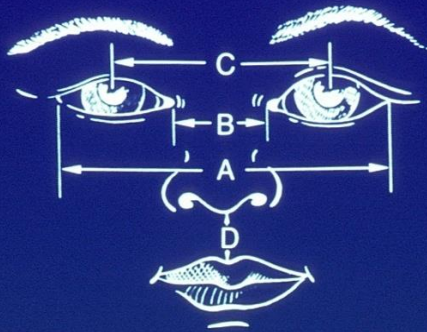
Διαφορετική εκφραστικότητα

Σωματομετρικές μετρήσεις

Η κλινική εκτίμηση κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών βασίζεται σε υποκειμενικά κριτήρια, αλλά και αντικειμενικές μετρήσεις



FACIAL MEASUREMENTS



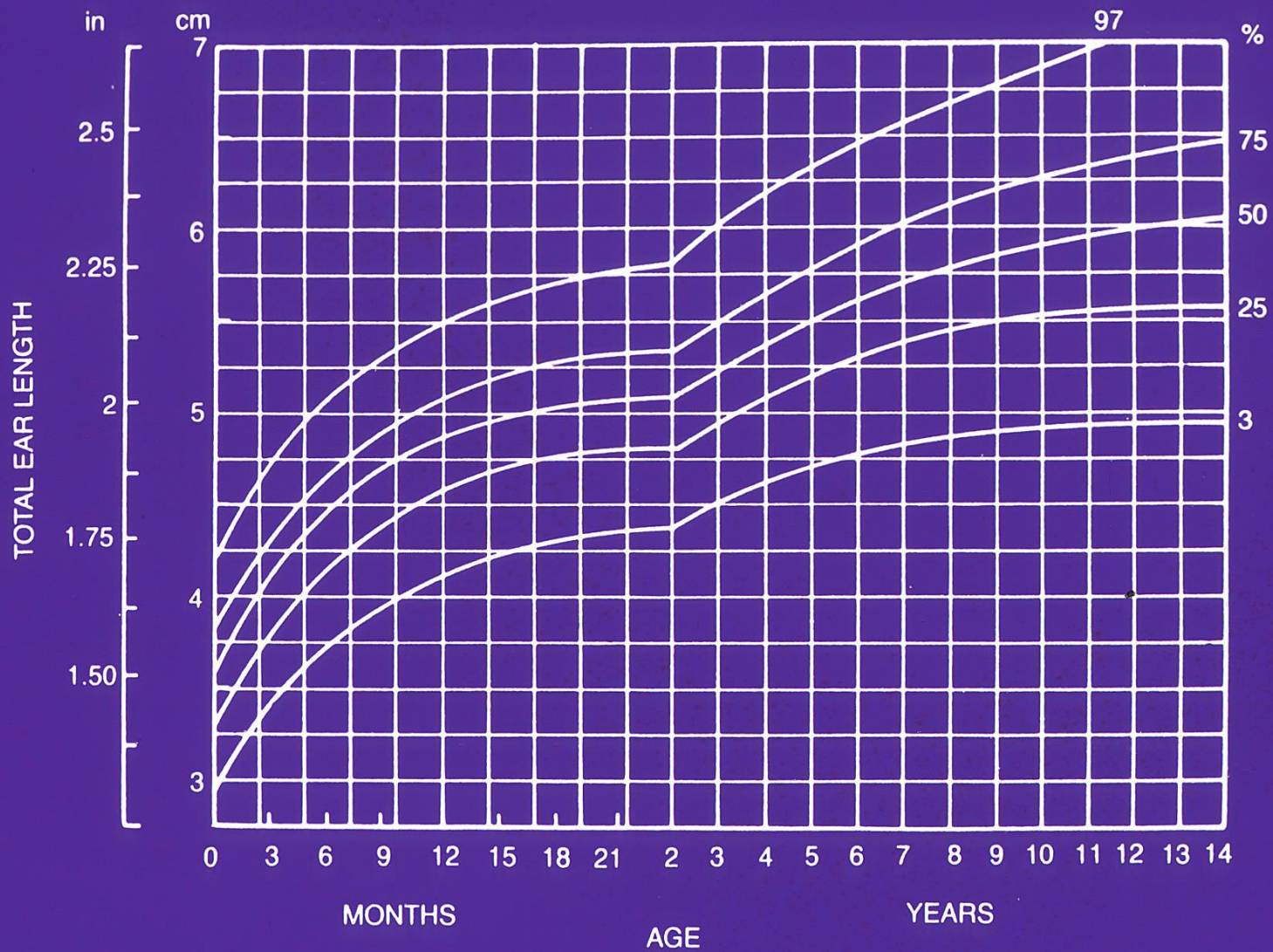


A



B

EAR LENGTH





A



B

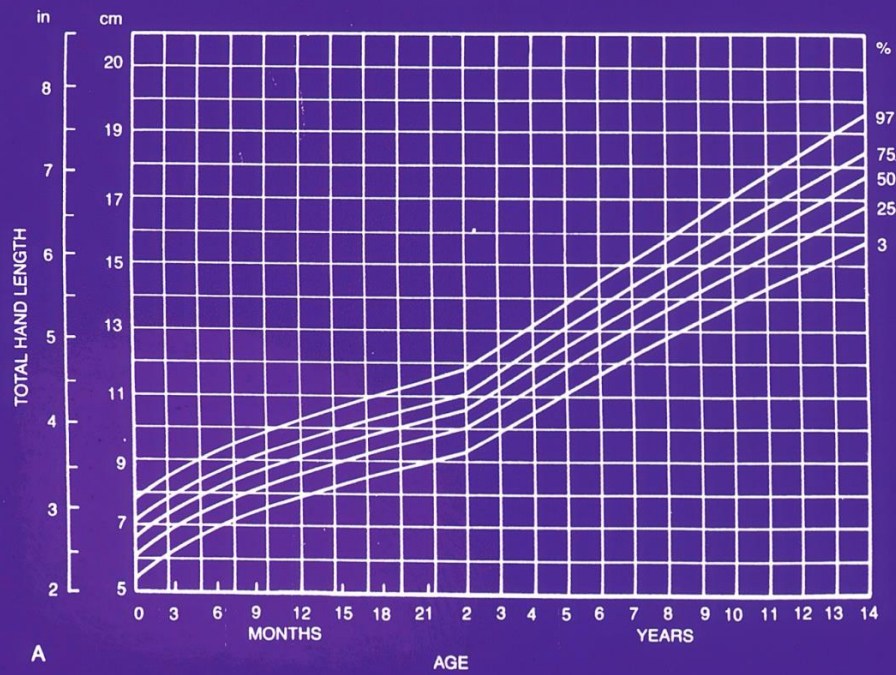
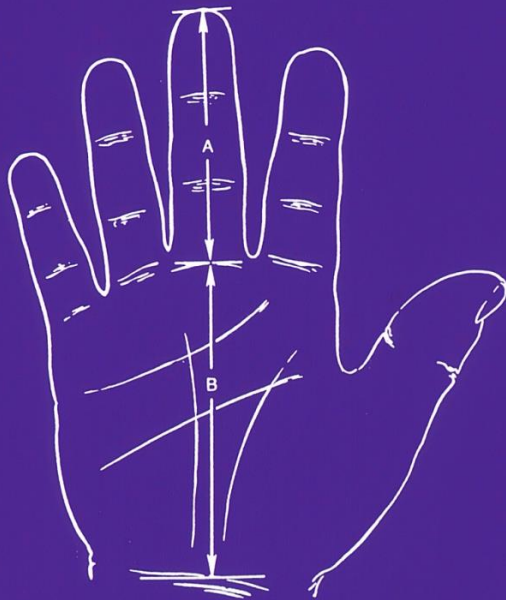


C



D

HAND MEASUREMENTS



A

- Φωτογραφίες
- Επανεξέταση (ηλικία, βαρύτητα, αγχος γονέων)
- Ηλεκτρονική βάση δεδομένων

Χρήσιμες βάσεις δεδομένων

- **OMIM:** Online Mendelian Inheritance in Man, Centre for Medical Genetics, Johns-Hopkins University (Baltimore, M.D.)
National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, M.D.). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>.
- Face2gene
- **LMD:** London Medical Databases by Winter R & Baraitser M.
info@lmdatabases.com
- **POSSUM:** Murdoch Childrens Research Institute.
<http://www.possum.net.au/>

Cranio-fronto-nasal dysplasia s.
Γονίδιο *EFNB1*

microcephaly



Smith- Lemli- Opitz s.

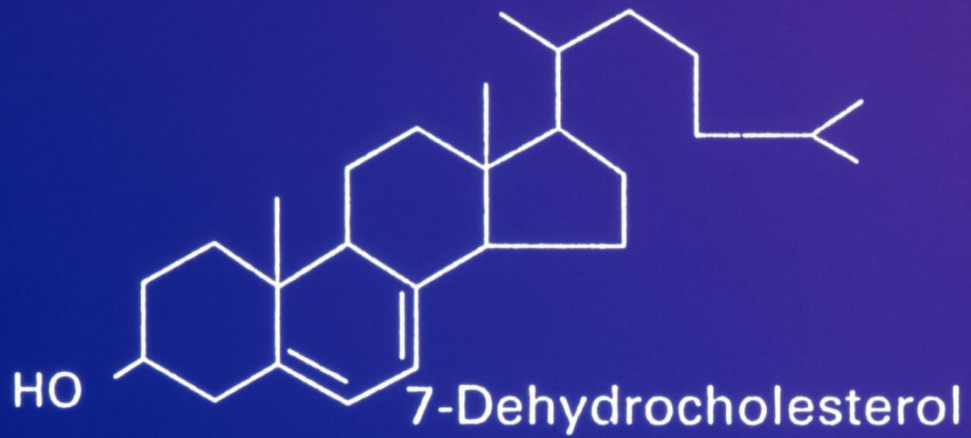


σ. Smith - Lemli - Opitz

☞ Γενετική ανωμαλία:

γονίδιο 7-DHCR

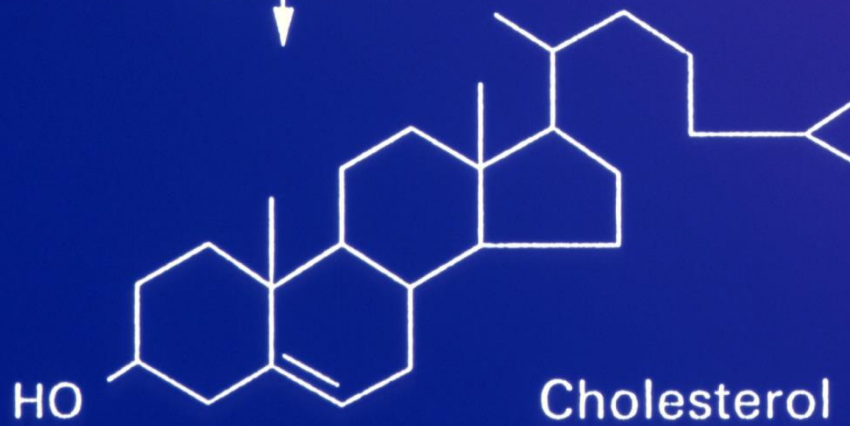
☞ θέση: χρωμόσωμα 11q13



③



AY-9944
BM 15,766



BPE syndrome: γονίδιο *FOXL2*

Tricho-rhino- phalangeal s.

Type I,II,III γονίδιο *TRIS1+ EXT1*, protein exostosin



Microphthalmia- anophthalmia

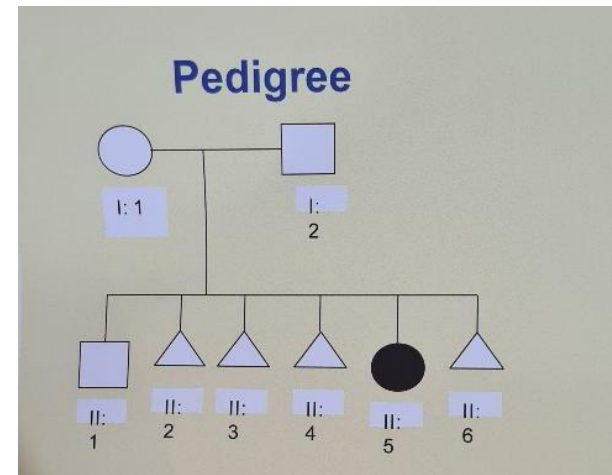


(Κρανιο-εκτοδερμική δυσπλασία)

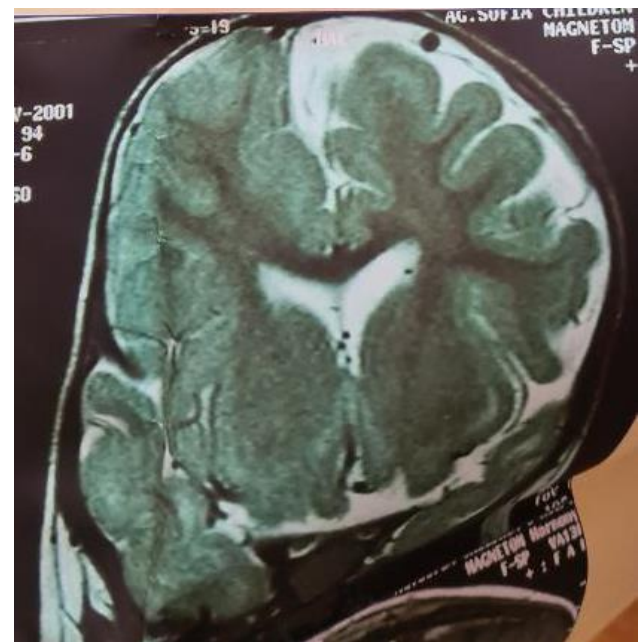
CED

- ακρομεσομελική δυσόστωση, κρανιοσυνοστέωση, δυστροφία, δυσμορφικά χαρακτηριστικά προσώπου, διαταραχές από το εξώδερμα
- IFT οδός

Γονίδια: *IFT122*, *WDR35*, *WDR19*, *IFT43*, *NPHP1*



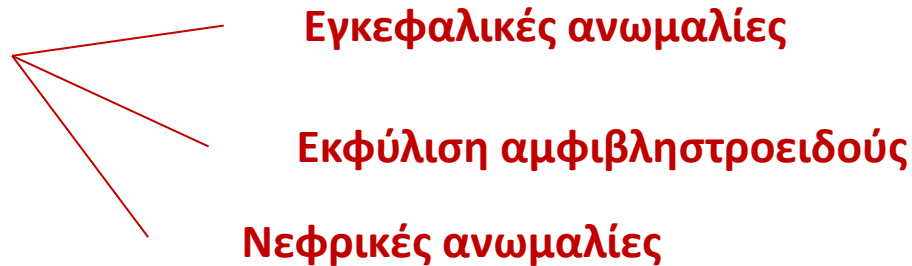
ΚΡΑΝΙΟ-ΕΚΤΟΔΕΡΜΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ



Κροσσοπάθειες (Ciliopathies)

- Ομάδα διαταραχών που έχουν ως βάση τον ανώμαλο σχηματισμό ή και τη λειτουργία των κροσσών των κυττάρων

- Κλινική τριάδα



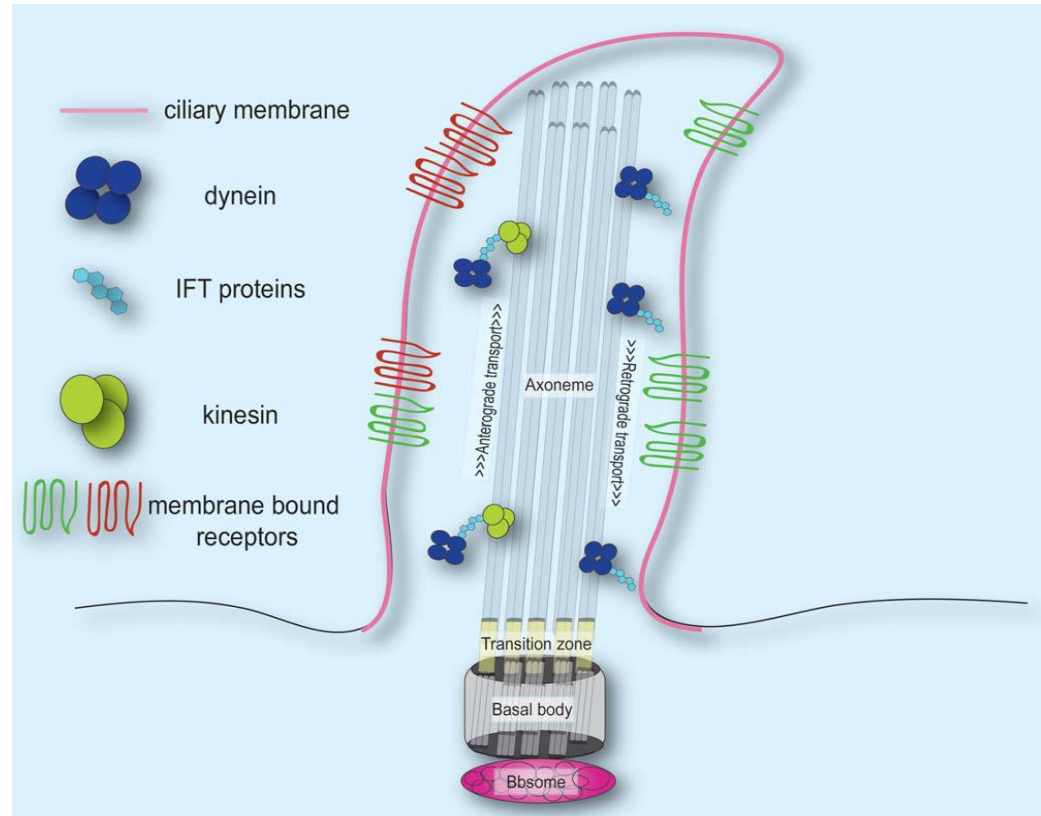
- Επίσης: -σκελετικές δυσπλασίες-πολυδακτυλία
-συγγενής ινοκυστική νόσος ήπατος
-ΣΔ
-Παχυσαρκία
- Ciliary proteome: >1000 πολυπεπίδια
89 γονίδια
23 σύνδρομα

(Waters AM, *Pediatr Nephrol* 2011)

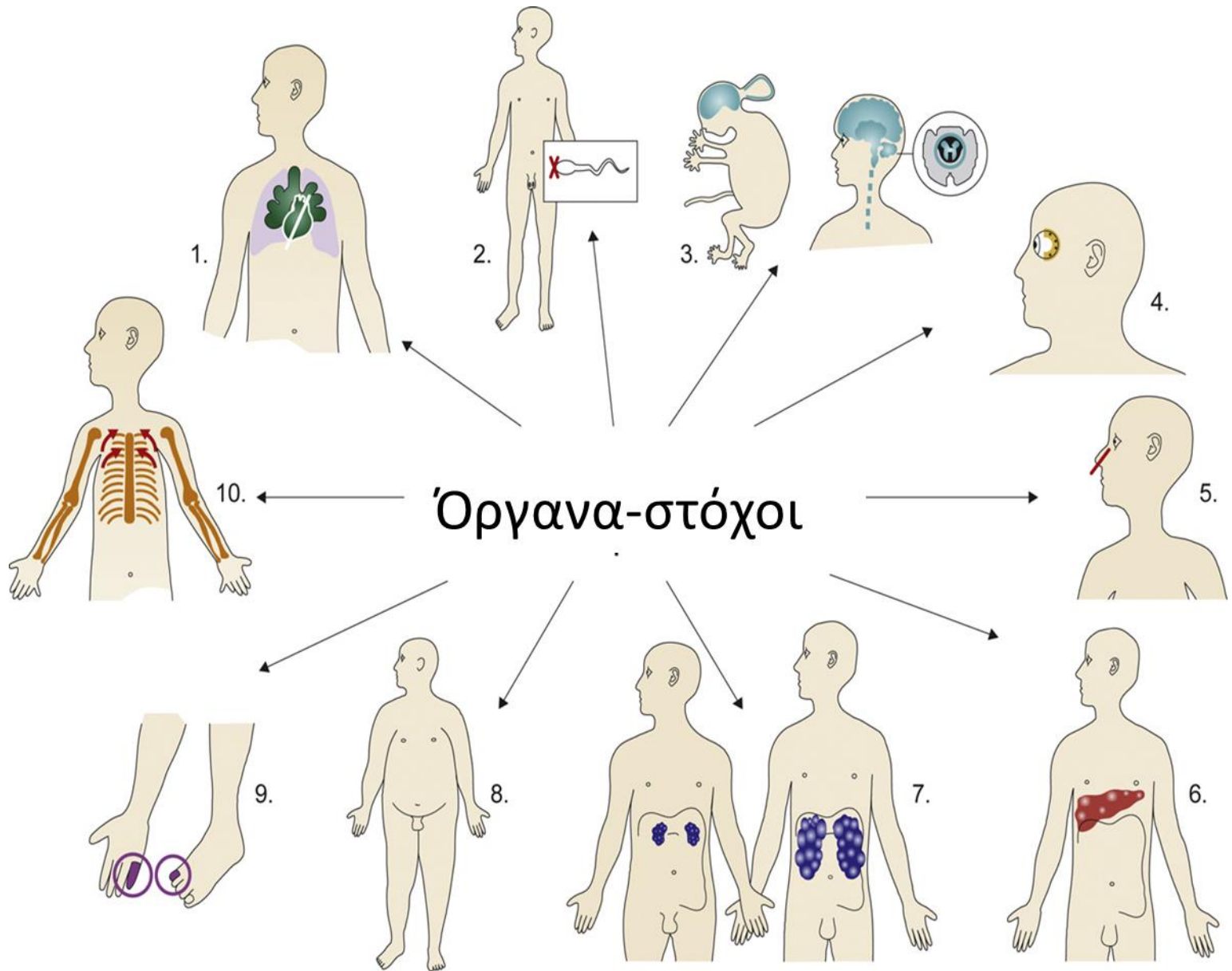
Πρωτογενείς ή ακίνητοι κροσσοί (Primary or immotile cilia)

Λειτουργίες:

- Κυτταρικός πολλαπλασιασμός
- Κυτταρική διαφοροποίηση
- Προσανατολισμός μιτωτικής ατράκτου
- Οργάνωση και συντήρηση ιστών
- Οργανογένεση



Zaghloul N, *Genesis* 49:231–246 (2011)

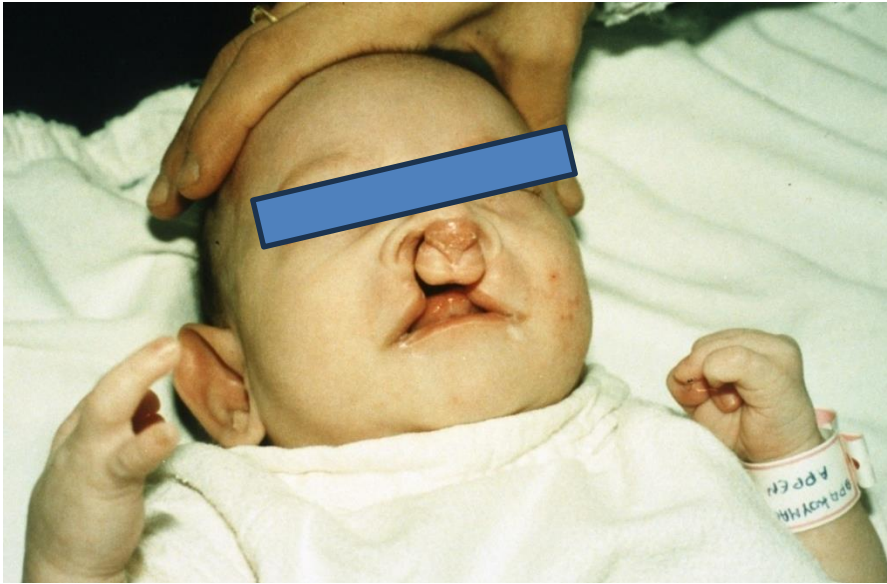


A. Mockel et al. / Progress in Retinal and Eye Research 30 (2011) 258e274

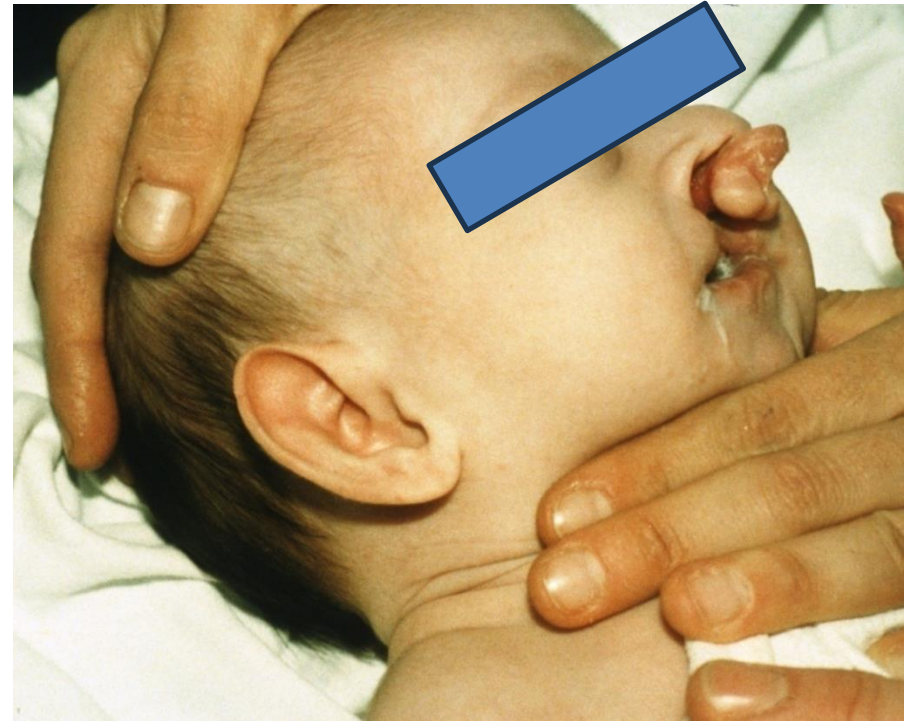
Cofs s. type1,2,3,4,5 (γονίδιο *ERCC6*)

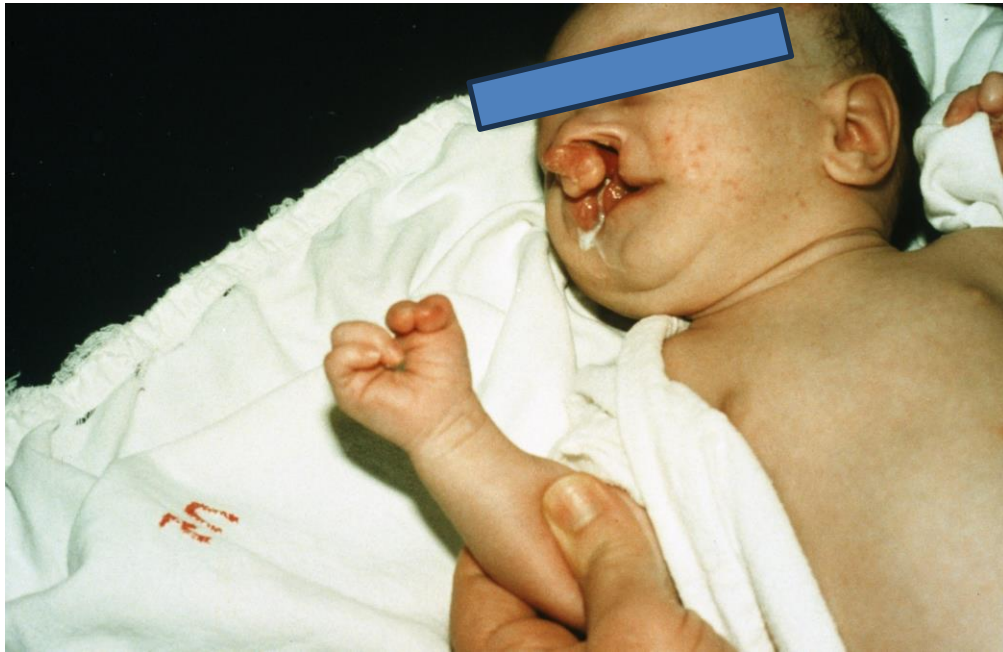


Ε.Ε.С τύπος 1,3 syndr: γονίδιο *TP63*



Ectodermal Dysplasia
Ectrodactyly
Clefting





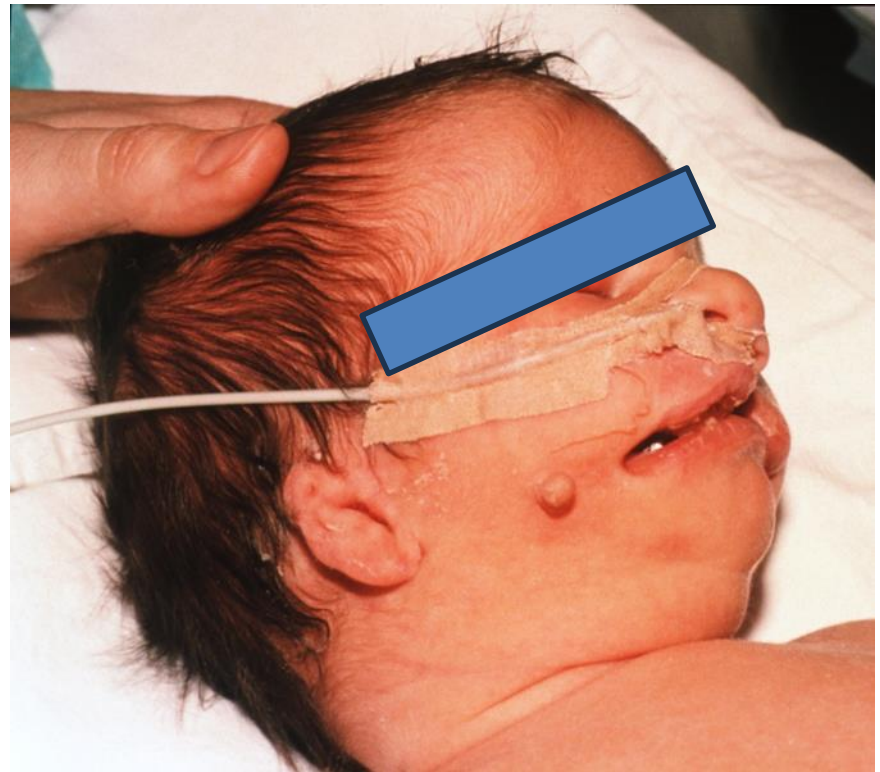
Ε.Ε.С τύπος 1,3 syndr: γονίδιο *TP63*

Goldenhar s. (oculo-auriculo-vertebral spectrum)

(Hemifacial microsomia)

1st+ 2nd branchial arches anomalies

Goldenhar s.



Kabuki s.: γονίδια

KMT2D(MLL2), KDM6A

Cantú s. (MIM 239850) (γονίδιο ABCC9)

Κορίτσι 5 χρόνων:

- Περιγεννητικό ιστορικό: πολυϋδράμνιο
- Καρυότυπος 46,XX
- MRI εγκεφάλου = φυσιολογικό
- MRI άνω + κάτω κοιλίας = άμφω απουσία ωοθηκών
- U/S καρδιάς = ήπια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας

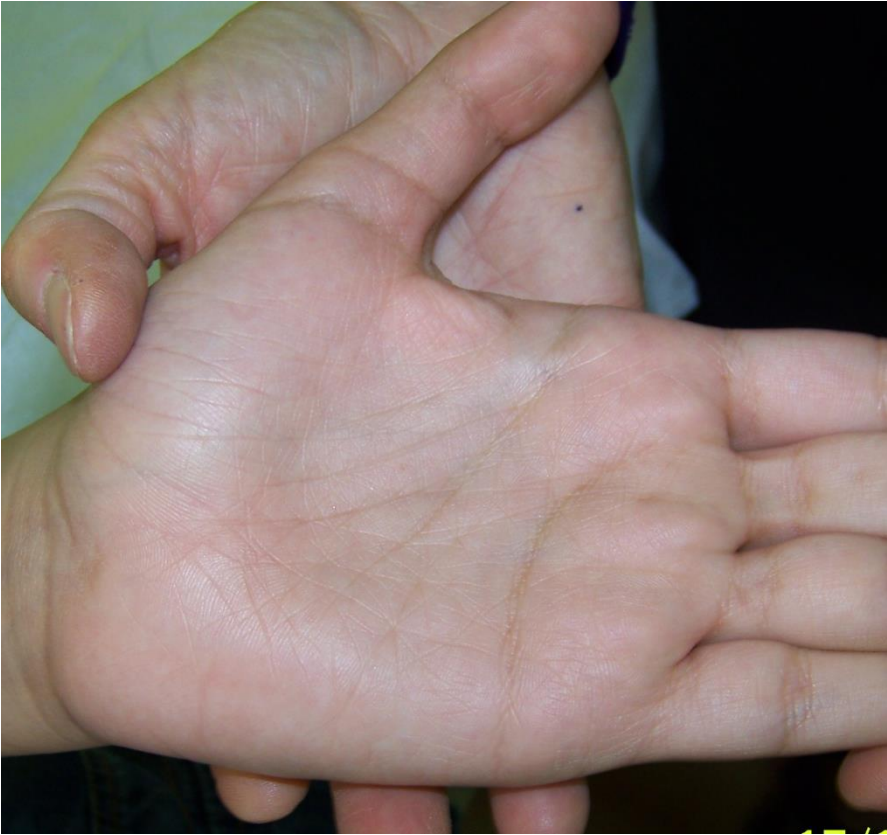


Leopard s.: γονίδιο *PTPN11*
(ανήκει στην ομάδα του συν.Noonan)

Leopard s.



Leopard s.

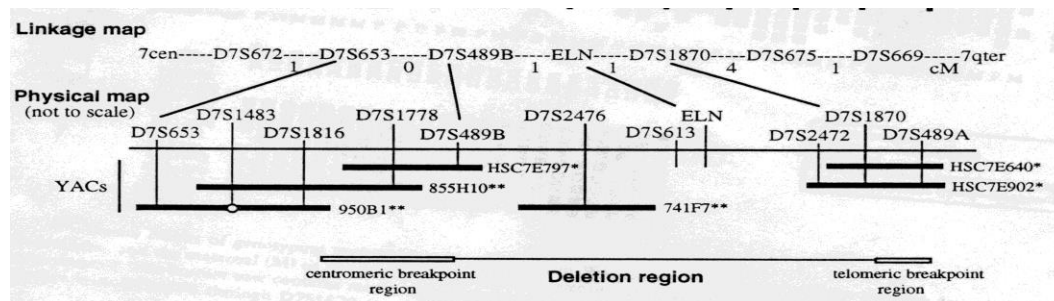
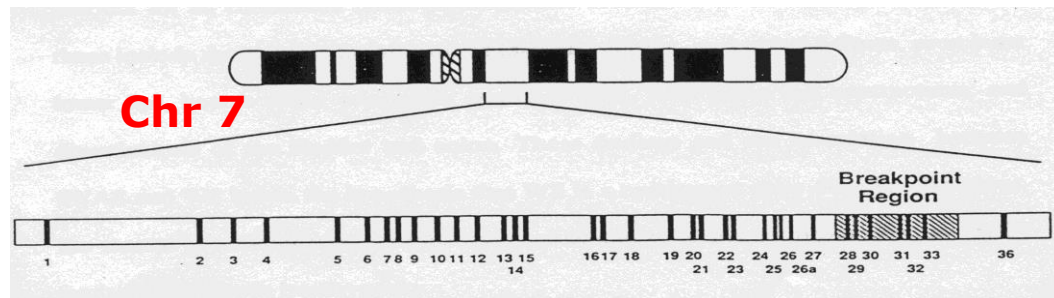


Noonan- like syndrome with Loose- Anagen-Hair (LAH)

μακροκεφαλία-μεγάλο μέτωπο
αραιά, εύθραυστα μαλλιά
καθίζηση ρινός
βλεφαρόπτωση
σοβαρή καθυστέρηση ανάπτυξης (έλλειψη
αυξητικής ορμόνης)
διάχυτη υπέρχρωση δέρματος
Βαλβιδική στένωση πνευμονικής
Γνωσιακά+συμπεριφορικά προβλήματα
κρυσορχία



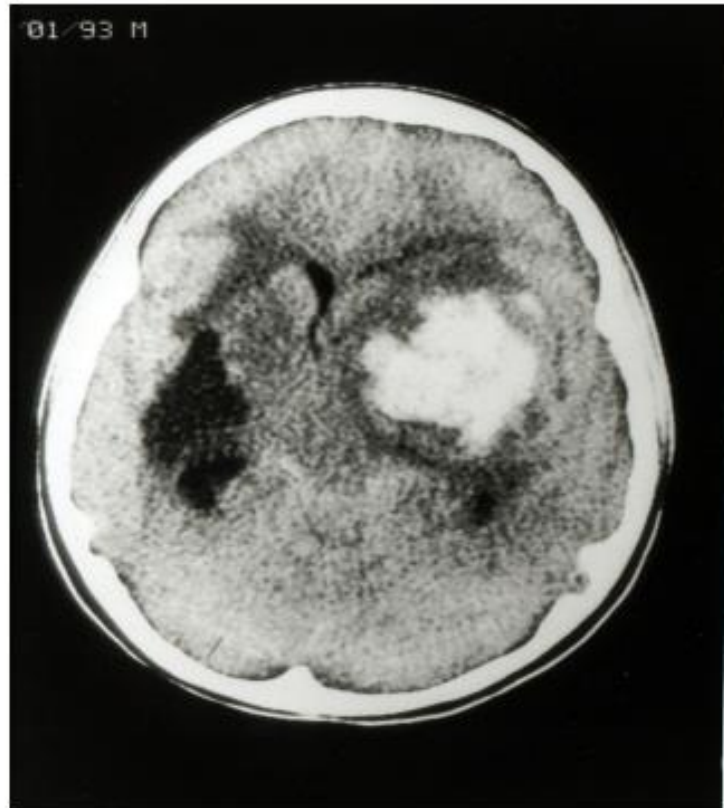
Mazzanti et al 2003



Σύνδρομο Williams

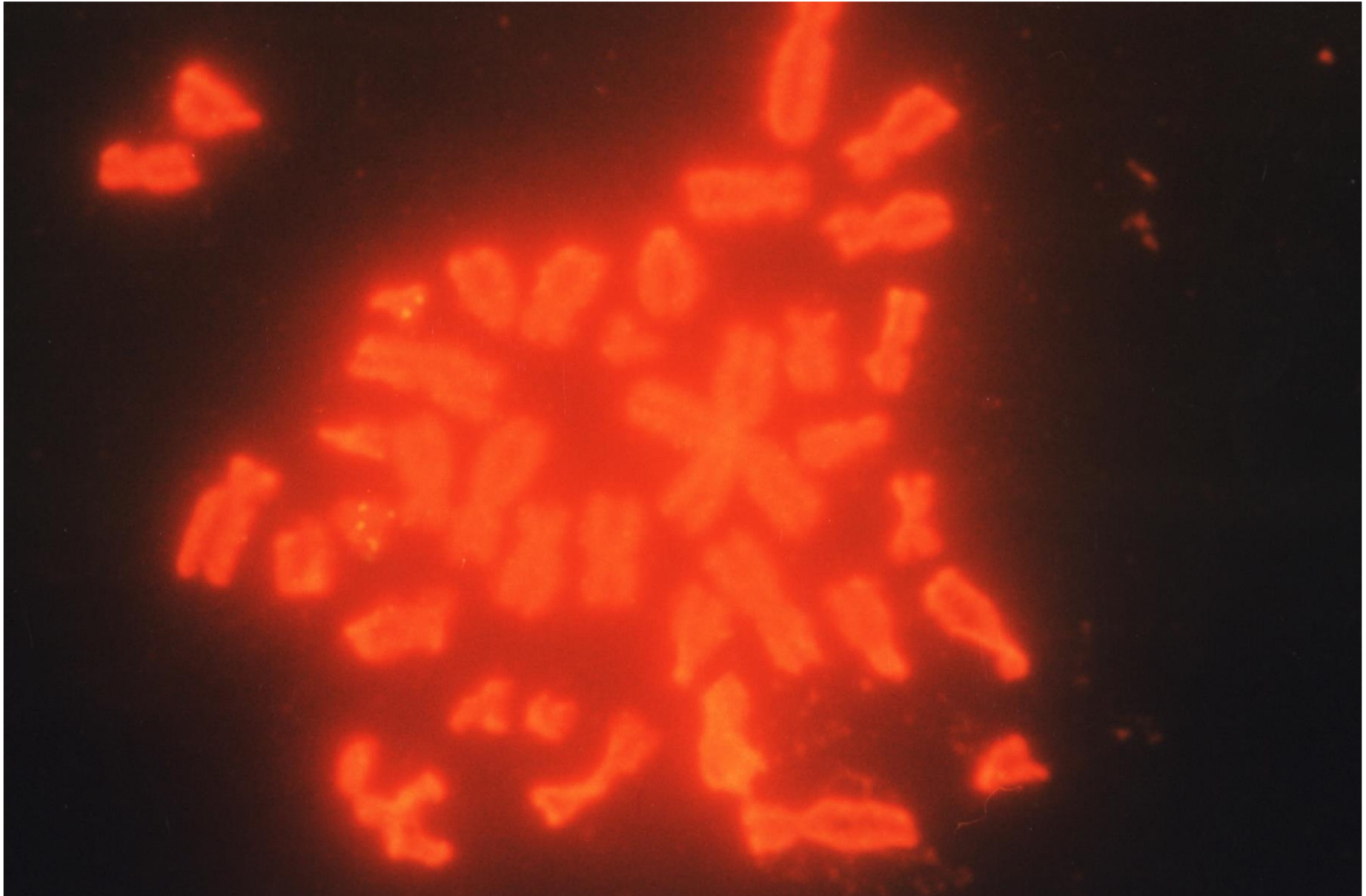
(Χρωμοσωμικό Ελλείμμα 7q11.23)
Γονίδιο Ελαστίνης

**Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε παιδί 5
χρ. με σ. Williams**

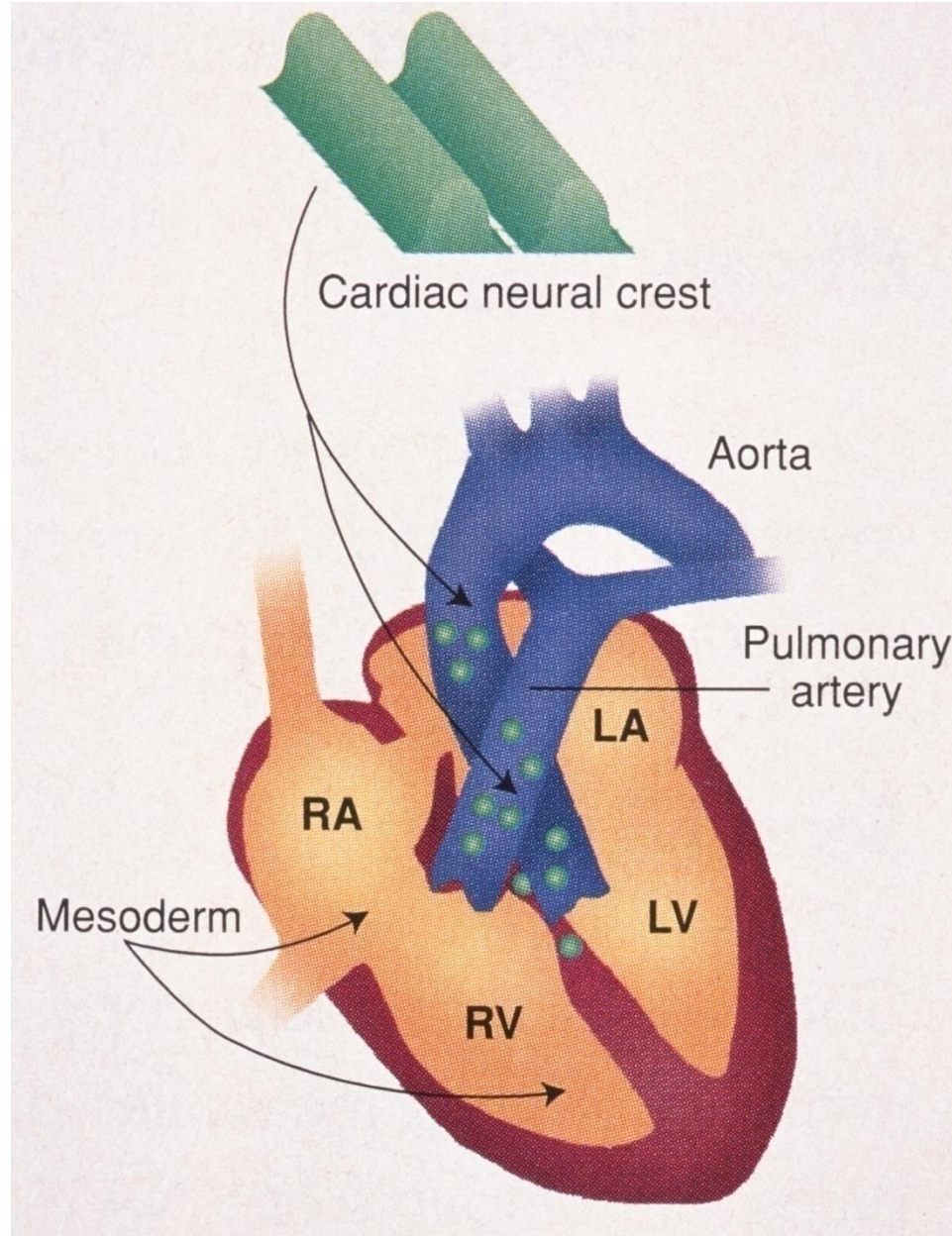


Τεχνική FISH

Di George syndr.



Del 22 s.



Ψυχιατρικά προβλήματα

❖ Σχιζοφρένεια

❖ Ψύχωση

❖ Διπολικές διαταραχές



Γονίδιο *TBX* + άλλα

Γονίδιο *COMT*

(κατεχολ- O- μεθυλτρανσφεράση)

↓
Χαμηλής
δραστικότητας
αλληλόμορφα

↓
Υψηλής
δραστικότητας
αλληλόμορφα

COMT: Κωδικοποιεί ένζυμο για μεταβολισμό κατεχολαμινών και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο

- Πολλές έρευνες και νεότερα δεδομένα :συσχέτιση μεταξύ ελλατωματικής προσοχής+υπερκινητικότητας και ψυχωσικών συμπτωμάτων.
- Εμπλοκή νευρο-φλεγμονής (πιθανόν ύπαρξη νευροβιολογικού μηχανισμού)
- MRI εγκεφάλου = λέπτυνση φλοιού σε 22q del και ψύχωση

ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΕΙΣ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ

Grouzon

Apert

Pfeiffer

Jackson-Weiss

Saethre-Chotzen

Beare Stevenson

Γονιδιακή βλάβη: FGFR_{1,2,3}, TWIST



A



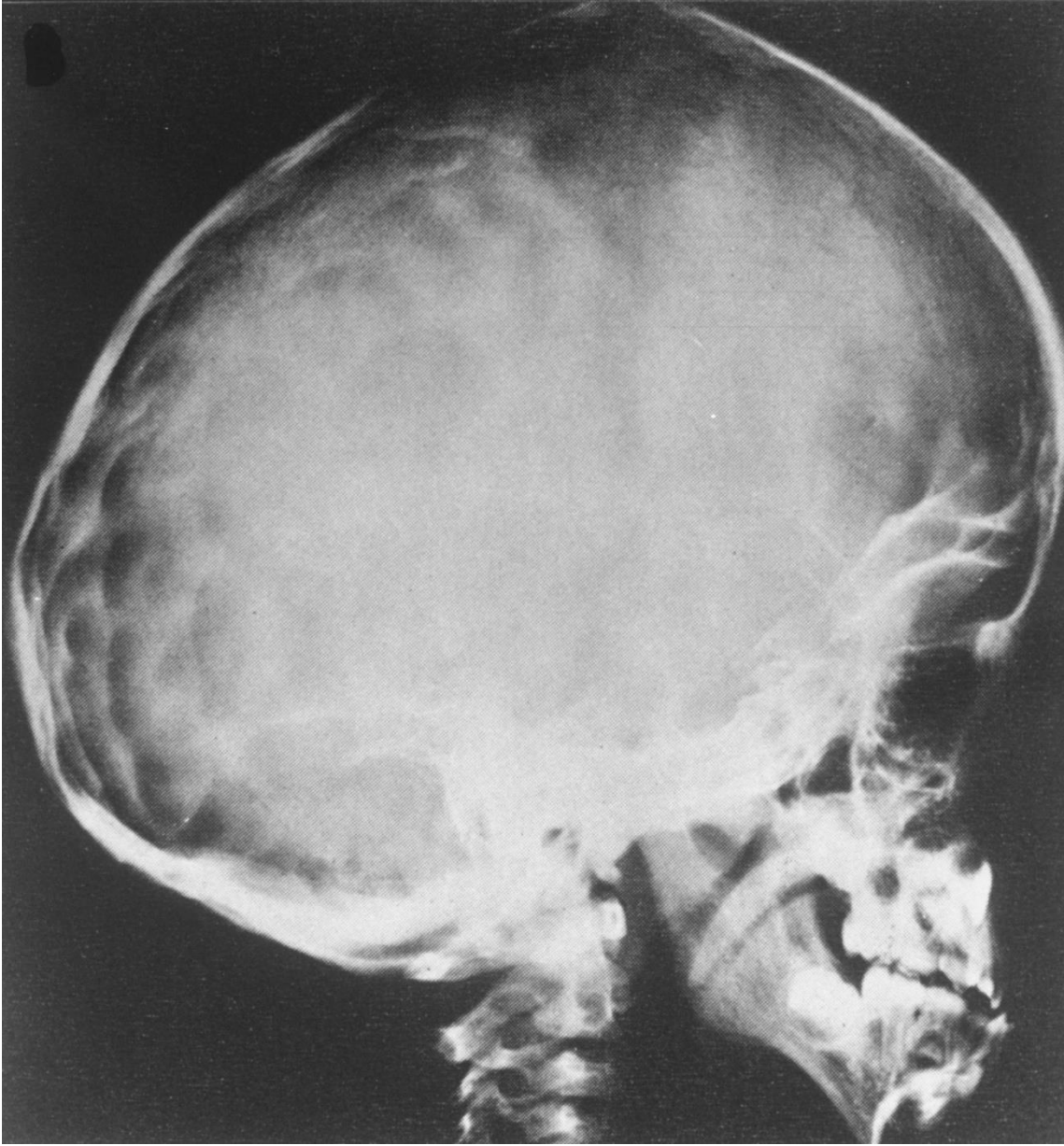
B



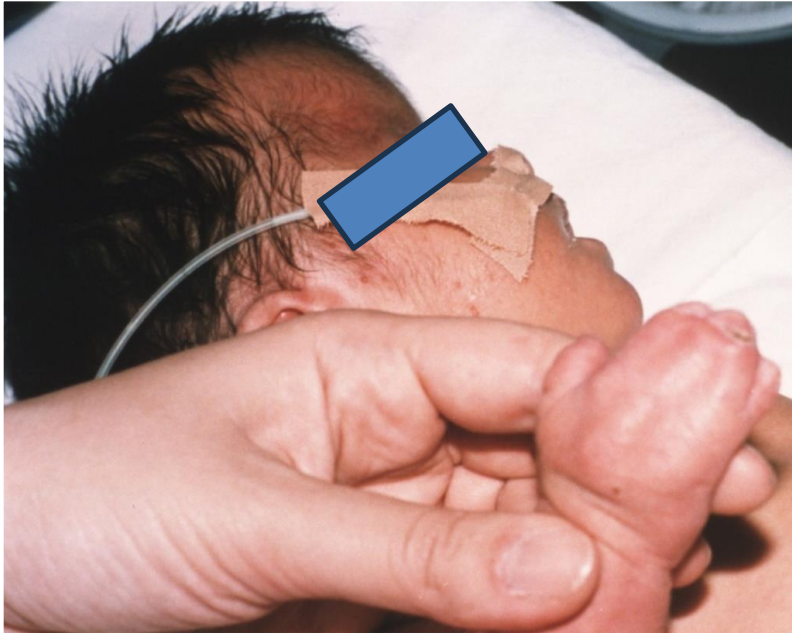
C



D



Apert s.





Pfeiffer s. (acrocephalosyndactyly)



Είναι δυνατή ανάλυση με νέες τεχνολογίες στην προγεννητική διάγνωση?



- Τέτοιου είδους ανάλυση έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται στον μη επεμβατικό έλεγχο (NIPT).
- Αυξάνεται η πληροφορία τόσο της γνωστής όσο και της άγνωστης κλινικής σημασίας (VUS).
- Screening νεογνών ειδικά σε βαρεια νεογνά

Προγεννητικός έλεγχος Συγγενών ανωμαλιών (Αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS))

- ❖ Σημαντικοί περιορισμοί (χρονοβόρα τεχνική)
- ❖ Υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών/αρνητικών αποτελεσμάτων
- ❖ Ανίχνευση αλλαγών αγνώστου κλινικής σημασίας (VUS) στην προγεννητική διάγνωση (σε μεγαλύτερο ποσοστό συγκριτικά με το μοριακό καρυότυπο)

Πώς μπορεί να διαχειρισθεί ο κλινικός γενετιστής την πληροφορία από μία ανάλυση NGS προγεννητικά?

Προγεννητικός - Rapid NGS (trio analysis)

- Κυήσεις με ευρύ φάσμα συγγενών ανωμαλιών – θετικά υπερηχογραφικά ευρήματα όπως:
- Σκελετικές ανωμαλίες
- Σοβαρές διάφορες συγγενείς ανωμαλίες
- Κατασκευαστικές ανωμαλίες ΚΝΣ

Διαγνωστικά αποτελέσματα = περίπου στο 33%

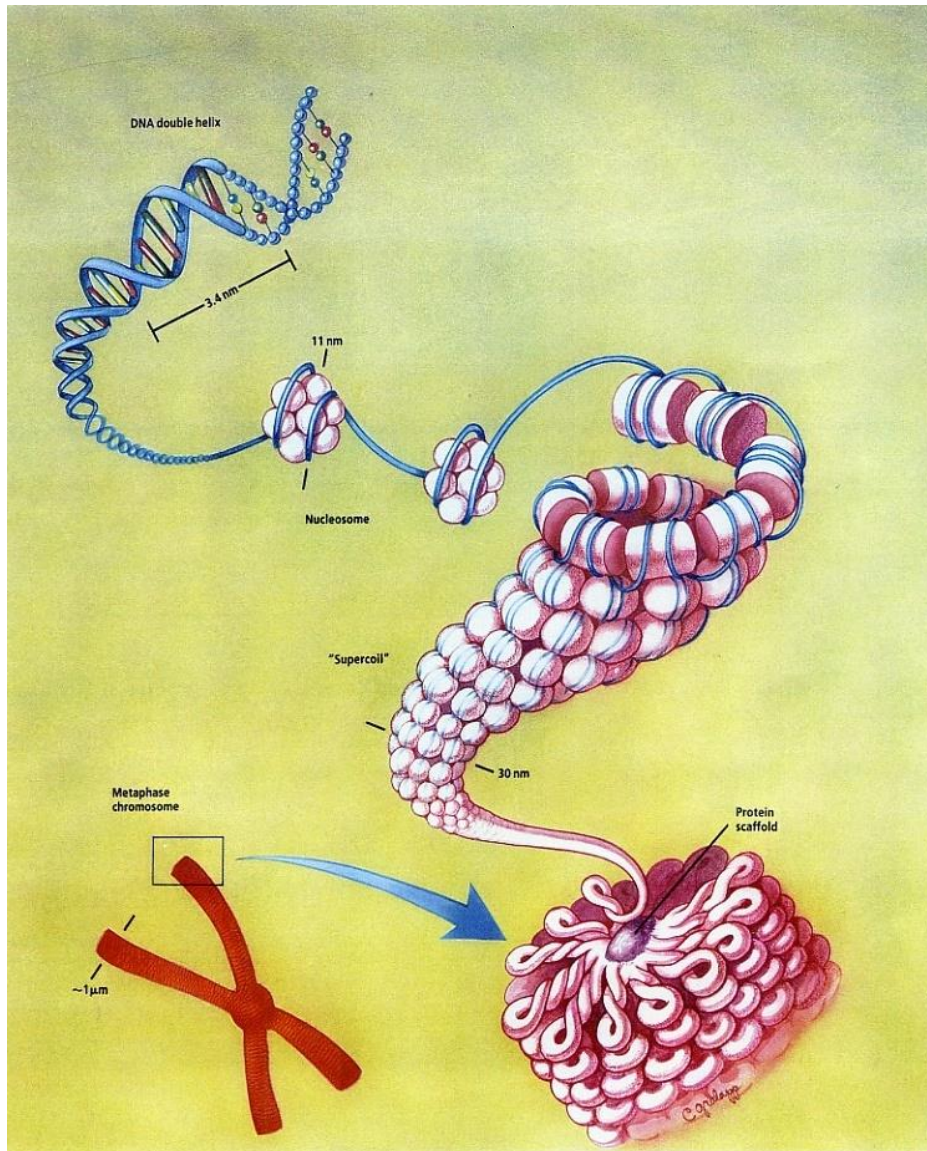
Λήψη αποφάσεων για έκβαση κύησης

Συμπεράσματα

Η διάγνωση στην κλινική γενετική και δυσμορφολογία είναι δύσκολη:

- Μεγάλος αριθμός συνδρόμων
- Αλματώδης εξέλιξη της νέας γενετικής
- Σπανιότητα των περισσότερων συνδρόμων
- Μεγάλη ετερογένεια

Σωστή κλινική αξιολόγηση = σωστή διάγνωση + κατάλληλο (στοχευμένο) μοριακό έλεγχο



Ευχαριστώ πολύ!