

Από το Ιατρείο Ιατρικής Γενετικής, του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, του Χωρέμειου Ερευνητικού Εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Διευθύντρια Ε. Φρυσίρα), και Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία».



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΘΕΜΑ:

“Σπάνιες σκελετικές δυσπλασίες: Κατάταξη- γενετική προσέγγιση και συσχέτιση γονότυπου φαινοτύπου.”

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑΣ:

Χριστοδούλου Μιχαήλ, Ορθοπαιδικός.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗ-
 ΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΔΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ
 ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΕ, ΝΑ ΤΗ-
 ΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΝ
 ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΟΝ ΠΟΥ
 ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΕΩ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ
 ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖ ΤΟΥ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑ-
 ΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΑΓΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟ-
 ΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΙΣΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙ-
 ΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ
 ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΔΩ ΜΕ ΠΑΡΑ-
 ΓΕΛΙΚΕΣ, ΟΔΗΓΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΠΩ-
 ΣΗΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ
 ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ
 ΤΡΑΠΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ
 ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΣΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΙΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ
 ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΩ ΤΟΥΣ ΠΑσχΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ
 ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΤΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ
 ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ
 ΚΑΝΕΙΝΑ, ΕΣΤΩ Κ' ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΣΗΤΗΣΕΙ, ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ
 ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ.
 ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ
 Ν' ΑΠΟΒΑΛΕΙ ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ
 ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΑΓΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ
 ΠΑσχΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΙΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ
 ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΕΔΙΚΟΥΕ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΣΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ
 ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑσχΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΥΓΟΝΤΑΣ
 ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ
 ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ
 ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΕΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ
 ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ Ή ΚΙ ΕΚΤΟΣ, ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝ-
 ΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΩ, ΝΑ ΣΙΩ-
 ΠΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΕΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ
 ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Μ' ΑΠΟΛΔΥΣΩ
 ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ
 ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑ' ΑΦΕ-
 ΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΤΟΥ

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΜΙΧΑΗΛ

Ορθοπαιδικού Χειρουργού

- Γεννήθηκα το 1978 στο νησί της Ρόδου. Μαθήτευσα στο δημοτικό και γυμνάσιο Γενναδίου και Α' Λύκειο Ρόδου.
- Έλαβα πτυχίο Ιατρικής το 2002 από το Πανεπιστήμιο GR.T.POPA, Ιάσιο Ρουμανίας.
- Κατόπιν εξετάσεων ΔΟΑΤΑΠ έλαβα αναγνώριση στην ελληνική επικράτεια.
- Το 2008 έως 2009 υπηρέτησα στο Αγαθονήσι υπηρεσία υπαίθρου.
- Το 2009 έως το 2011 γενική χειρουργική στο ΓΝ.Διδυμοτείχου
- Το 2011 έως το 2013 μέρος ειδικότητας Ορθοπαιδικής στο ΓΝ.Ρόδου
- Από 03/2013 έως 05/2013 συνέχισα την εκπαίδευση της Ορθοπαιδικής στο Morriston Hospital N. Ουαλία, Μ. Βρετανία.
- 2013 έως 2017 συνέχισα και ολοκλήρωσα την εκπαίδευσή μου στην Ορθοπαιδική στα νοσοκομεία Αττικών και Παίδων Η Αγία Σοφία.
- Το 2017 έλαβα τον τίτλο της Ορθοπαιδικής ειδικότητας με Αρ. Πρωτ. 13832/11/04/2017
- Το 2017 έως το 12/2019 εργάστηκα ως επικουρικός Επιμελητής στο Γ.Ν Κω
- Και από 19/02/2020 διατηρώ ιδιωτικό ιατρείο στο νησί της Ρόδου με Αριθμ.Αδείας 182/2020

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ονοματεπώνυμο: Μιχαήλ Χριστοδούλου

Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος

Ημερομηνία Γεννήσεως: 11 Μαΐου, 1978

Τόπος Γεννήσεως: Ρόδος

Διεύθυνση κατοικίας: Σαρικά Αναστάση, 1

Αρχάγγελος, Ρόδος, 85102

Τηλ. 2244022883

Κιν. 6938866386

Email: ChristodoulouMic@gmail.com

michaelc@med.uoa.gr

Πτυχίο Ιατρικής: 30/10/2022, No.105, series U 0051319, Βαθμός 8,64/10
University of Medicine and Pharmaceutics GR.T.POPA

ΔΟΑΤΑΠ: Αριθμ. Πράξης 10-266/2007

Άδεια άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος: 2835/ 20-03-2007

Ειδικότητα: Ορθοπαιδικός Χειρουργός: Αρ. Πρωτ. 13832/ 14-07-2017

Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 09/2009 : Advance Trauma Life Support πιστοποίηση στο νοσοκομείο στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Λάρισας ως ειδικευόμενος γενικής χειρουργικής.
- 26/03/2010 : Basic Surgical Skills Course (εκπαίδευση στις βασικές αρχές και ικανότητες της χειρουργικής) στο νοσοκομείο Queen Elizabeth, Αγγλία, ως ειδικευόμενος χειρουργικής.
- 25/09/2012: Operative skills in Orthopaedic surgery (Εκπαίδευση στις βασικές αρχές ορθοπαιδικής χειρουργικής και τεχνικές) στο νοσοκομείο Broadgreen, Liverpool, Αγγλία, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής.
- 25-27/10/2012: Συμμετοχή στο εργαστήριο μικροχειρουργικής (workshop) άκρας χειρός στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ιωαννίνων, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής.
- 05/04/2013: Συμμετοχή στο 5ο εκπαιδευτικό σεμινάριο διάγνωσης και θεραπείας δυσπλαστικού ισχίου νεογνών με την χρήση υπερήχων με την μέθοδο Graf, με εκπαιδευτή τον ίδιο τον εφευρέτη της τεχνικής καθηγητή Ορθοπαιδικής Κο R.Graf, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής.
- 11-13/03/2015: Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό κύκλο σεμιναρίων και workshop της Ευρωπαϊκής παιδορθοπαιδικής Εταιρείας, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής, Βιέννη, Αυστρία. (1/3)
- 07-09/10/2015: Συνέχιση εκπαιδευτικών σεμιναρίων και workshop Ευρωπαϊκής παιδορθοπαιδικής Εταιρείας, (2/3) ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής.
- 13/12/2015: APLS- Advanced Paediatric Life support, πιστοποίηση στην διαχείριση του τραύματος σε παιδιά και νεογνά, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής, Αθήνα.
- 05-07/10/2016: Ολοκλήρωση κύκλου σεμιναρίων και workshops Ευρωπαϊκής Παιδορθοπαιδικής Εταιρείας, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής, Βιέννη, Αυστρία. (3/3)
- 06/04/2016: Συμμετοχή σε Advanced course της Ευρωπαϊκής παιδορθοπαιδικής εταιρείας με θέμα την επιφυσιολίσθηση μηριαίας κεφαλής σε παιδιά, ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής, Ρώμη, Ιταλία.
- Συμμετοχή στην Ευρωπαϊκή Παιδορθοπαιδική εταιρεία ως υποψήφιο μέλος, (Candidate member), ως ειδικευόμενος ορθοπαιδικής.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ,

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- 14-15/05/2010 10ο Πανελλήνιο συνέδριο Χειρουργικής Ήπατος και χοληφόρων, Αλεξανδρούπολη. Δημοσίευση με θέμα : “Χειρουργική χοληφόρων, 20ετή εμπειρία σε περιφερειακό νοσοκομείο.”
- 24-27/11/2010 Πανελλήνιο συνέδριο χειρουργικής και διεθνές φόρουμ 2010, Αθήνα. Θέματα παρουσιάσεων: 1. Παγκρεατική ψευδοκύστη, θεραπεία σε περιφερειακό νοσοκομείο (ΕΑ.053) 2. Καρκίνος χοληδόχου κύστης (ΕΑ.324), (χειρουργική κλινική Διδυμοτείχου)
- 17-19/02/2011 6ο Πανελλήνιο συνέδριο τραύματος και επείγουσας χειρουργικής, Θεσσαλονίκη. Θέμα παρουσίασης: ‘Τραυματική διαφραγματοκήλη, παρουσίαση δύο περιστατικών.’
- 28/06/2014 “Reconstruction of the acetabulum in developmental dysplasia of the hip” The Archives of Bone and joint surgery, Manuscript ID: 1083-ABJS (R1) Δημοσίευση στο Περιοδικό: The Archives of Bone and joint surgery
- Συμμετοχή στην μεταφραστική ομάδα του βιβλίου: Clinical Tests for the Musculoskeletal System: Examinations - Signs - Phenomena (Clinical Sciences (Thieme))” by Author Klaus Buckup, ISBN-13: 978-3131367921 ISBN-10: 313136792X Edition: 2nd edition.
- 10/2014 Συνέδριο Μικροχειρουργικής, Αλεξανδρούπολη , Δημοσίευση με θέμα: “Χρήση Εξωτερικής οστεοσύνθεσης για την θεραπεία περιμηνοειδών εξάρθρωμάτων- καταγμάτων του καρπού”
- 27-29/05/2015 16 ο Συνέδριο EFORT (ευρωπαϊκή εταιρεία ορθοπαιδικής και τραύματος), Πράγα Ανακοίνωση με αριθμό #3717 Τύπος ανακοίνωσης: κλινικό περιστατικό Κατηγορία: Ορθοπαιδική Όγκοι μυοσκελετικού/ Καλοήθεις όγκοι Τίτλος: Ανευρυσματικοί όγκοι οστών σε 10 ετών αγόρι, σκληροθεραπεία με Αιθανόλη διαδερμικά.
- 17-20/06/2015 FEESH Congress, (Συνέδριο ευρωπαϊκής εταιρείας χειρουργικής χεριού), Μιλάνο, Ιταλία. Αριθμός Ανακοίνωσης: A-0502 Τίτλος: Διατομή διφυούς μέσου νεύρου και τενόντων στο ύψος του καρπού
- Άρθρο στο περιοδικό Orthopedics Θέμα: Χρήση ανθρώπινου αλλομοσχεύματος για μαζικές ρήξεις στροφικού πετάλου του ώμου. [Orthopedics. 2014; 37(12):e1108-e1116.]. Copyright 2014, SLACK Incorporated. DOI: 10.3928/01477447-20141124-59
- Δημοσίευση άρθρου με στοιχεία : 09/2014; 37(10-10):691. DOI: 10.3928/01477447-20140924-07 Και θέμα : ‘Διάσωση ισχίου μετά αποτυχημένη αρθροπλαστική με χρήση πρόθεσης αντικατάστασης εγγύς μηριαίου”

- 06-09/04/2016 35 ο Συνέδριο Ευρωπαϊκής Παιδορθοπαιδικής εταιρείας, Ρώμη, Ιταλία. Ομιλία και Πόστερ με αριθμό: OP46 και θέμα "Ακτινογραφική εκτίμηση ανάπτυξης και αναδόμησης εγγύς μηριαίου μετά θεραπεία επιφυσιολίσθησης είτε με κοχλία με σπείραμα είτε με λείες βελόνες Kirschner"
- 06-09/04/2016 35 ο Συνέδριο Ευρωπαϊκής Παιδορθοπαιδικής εταιρείας, Ρώμη, Ιταλία. Πόστερ με αριθ. OP46, και θέμα: " Οπίσθια γωνίωση ως παράγοντας πρόβλεψης αμφοτερόπλευρης επιφυσιολίσθησης κεφαλής μηριαίου"
- 11-14/04/2018 37 η ετήσια συνάντηση Ευρωπαϊκής Παιδορθοπαιδικής εταιρείας, Οσλο, Νορβηγία. Πόστερ με θέμα : "Ανάδρομη ήλωση αμφότερων οστών για την θεραπεία κατάγματος αντιβραχίου σε παιδιά με την χρήση ελαστικών ήλων"
- Christodoulou Michael., et al. "Novel In-Frame FLNB Deletion in Familial Larsen Syndrome. A Case Report". Acta Scientific Orthopaedics 4.4 (2021): 68-73.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Ν. 5343/32, άρθρο 202, παρ. 2).

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Έλενα Φρυσίρα

(επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Ομότιμη καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής,

τ. Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, του
Χωρέμειου Ερευνητικού Εργαστηρίου της Ιατρικής
Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία».

Σοφία Κίτσιου – Τζέλη

Ομότιμη καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

Βασίλειος Κοντογεωργάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής, ΠΓΝ. Αττικών

Έναρξης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής :
10/11/15

Σχετ: Βεβαίωση Γραμματείας Ιατρικής Σχολής Αθηνών
με Α.Π.: 1516007146/10-11-15

Περιεχόμενα

Σελ. 14	Ευχαριστίες
Σελ. 16	Περίληψη
Σελ.18	Εισαγωγή
Σελ. 45	Σκοπός διατριβής
Σελ.46	Υλικό Μελέτης
Σελ.182	Μέθοδοι χρωμοσωμικού και μοριακού ελέγχου DNA γονιδιώματος
Σελ. 185	Αποτελέσματα
Σελ. 213	Συζήτηση
Σελ. 220	Βιβλιογραφία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί ολοκλήρωση μιας μεγάλης προσωπικής προσπάθειας αλλά ταυτόχρονα και μιας συνεχούς συμπαράστασης από ανθρώπους τους οποίους και θα ήθελα να ευχαριστήσω προσωπικά για την ηθική, πνευματική και πρακτική τους υποστήριξη και να τους εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την συνδρομή τους.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου κα Φρυσίρα-Κανιούρα Έλενα, Ομότιμη Καθηγήτρια Κλινικής Ιατρικής Γενετικής, Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ, η οποία με εμπιστεύτηκε, με καθοδήγησε με επιμονή και υπομονή από την ημέρα που ξεκίνησα έως και σήμερα. Η ικανότητά της να εμπνεύσει και να με καθοδηγήσει σε έναν χώρο που μόλις είχα γνωρίσει στα πλαίσια της παιδορθοπαιδικής μου εκπαίδευσης με οδήγησε σε κατανόηση σε βάθος του αντικειμένου των σκελετικών δυσπλασιών από όλες τις οπτικές γωνίες, εκείνη του χειρουργού μα και αυτή του Κλινικού Γενετιστή αλλά και του γονέα. Η αγάπη και η εμπιστοσύνη των γονέων των ασθενών στο πρόσωπό της είναι απερίγραπτη και υπήρξε καταλύτης για την συμμετοχή τους στην διατριβή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κα. Κίτσιου Σοφία, Ομότιμη Καθηγήτρια Κλινικής Ιατρικής Γενετικής, Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ, για την συμμετοχή της στην τριμελή μου επιτροπή και τις πολύτιμες επισημάνσεις και συμβουλές που αναβάθμισαν την διατριβή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κο. Κοντογεωργάκο Βασίλειο, Αναπληρωτή Καθηγητή Ορθοπαιδικής, Ιατρικής σχολής ΕΚΠΑ, για την συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή μου, την εμπιστοσύνη του, την ενθάρρυνση και τις χρήσιμες συμβουλές στην διάρκεια της διατριβής.

Μεγάλο ευχαριστώ στου δεκάδες γονείς που με την συμμετοχή τους στη διαδικασία επανεξέτασης και παροχής επιπλέον πληροφοριών συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτού του έργου. Να σημειώσω εδώ ότι υπήρξαν γονείς που ήρθαν να εξεταστούν από πολλά μέρη της Ελλάδας. Η εμπιστοσύνη τους στο πρόσωπο της Κας Φρυσίρας αλλά και η ανάγκη να συμμετέχουν σε μια διαδικασία που θα ωφελήσει άλλους μελλοντικά γονείς με παιδιά με παρόμοια σκελετικά προβλήματα ήταν ενθουσιώδης, πολύτιμη και συγκινητική.

Επιπλέον ένα μεγάλο ευχαριστώ στις νοσηλεύτριες του Εργαστηρίου Κλινικής Γενετικής ΕΚΠΑ που με ευγένεια και προθυμία μου παρείχαν πολύτιμη βοήθεια στην συλλογή των πληροφοριών για την διδακτορική διατριβή.

Την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στη σύζυγό μου για την ηθική υποστήριξη και την συμπαράσταση.

Αφιερώνω την διατριβή αυτή στους εκατοντάδες γονείς που έχουν παιδί με σκελετική δυσπλασία και εύχομαι να συμβάλω στην αποτελεσματικότερη και ευχερέστερη διάγνωση άλλων στο μέλλον. Τα ερωτήματά τους είναι πολλά, οι απαντήσεις για να είναι εφικτές και ικανοποιητικές απαιτούν διαρκή αγώνα στον επιστημονικό και ερευνητικό τομέα και είμαι υπερήφανος που βάζω ένα λίθο στο οικοδόμημα αυτό.

Περίληψη

Στη παρούσα διατριβή συλλέχθηκαν δεδομένα περίπου της τελευταίας 15ετίας από το αρχείο του Ιατρείου Ιατρικής Γενετικής, του Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, στο Νοσοκομείο Παίδων "Αγία Σοφία". Εκτός από το Ιατρικό Αρχείο συλλέχθηκαν δεδομένα και από μία βάση δεδομένων υπό την μορφή Microsoft Access και έγινε συσχέτιση φαινοτύπου-γονοτύπου.

Στη διάρκεια της μελέτης στο προοπτικό σκέλος έγιναν επανεξετάσεις ασθενών όπου εκτιμήθηκε η εξέλιξή τους κλινικά και παρακλινικά όπως και οι συνέπειες των δυσπλασιών στην καθημερινότητά τους και η περάτωση των μοριακών ελέγχων όπου εκκρεμούσαν.

Ακολούθησε κατηγοριοποίηση των σκελετικών δυσπλασιών βάση του *Nosology and classification of genetic skeletal disorders revision 2015* αρχικά που έπειτα προσαρμόστηκε στο *Nosology and classification of genetic skeletal disorders revision 2019* ακολουθώντας τις εξελίξεις. Τα αποτελέσματα της συσχέτισης και καταγραφής των σπάνιων σκελετικών δυσπλασιών στον Ελληνικό πληθυσμό στην συνέχεια εντάσσονται στο ESDN (European Skeletal Dysplasia Network) δηλαδή στο ευρωπαϊκό δίκτυο καταγραφής σκελετικών δυσπλασιών.

Αυτή η συγκέντρωση καταγραφών στην Ελλάδα και την Ευρώπη διευκολύνουν την διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών των οποίων η διάγνωση πολλές φορές είναι εξαιρετικά δύσκολη και δαπανηρή.

Η καταγραφή αυτή είναι η πρώτη του είδους για τον Ελληνικό πληθυσμό και προδιαθέτει σε μελλοντική συνέχιση της καταγραφής, μελέτης και δημιουργίας δικτύου διαχείρισης των σκελετικών δυσπλασιών στη Ελλάδα.

Abstract

In this PhD work medical records of the last 15 years were collected and processed from the archives of the Medical Genetics department, of the Medical Genetics Lab part of the Choremion Research Lab at the Agia Sophia Children's Hospital. Besides those records data were collected from a Microsoft Access file and a genotype – phenotype relation was analyzed.

During the prospective part of the study, patients were reexamined, where their evolution was recorded both clinically and paraclinically. The consequences in their daily activities of their deformities and interventions were assessed and where possible, molecular DNA tests pending were concluded.

Those cases were then categorized initially according to the *Nosology and classification of genetic skeletal disorders revision 2015* and as work progressed adjusted to the *Nosology and classification of genetic skeletal disorders revision 2019*, following the updates in the field of study.

The results of those records of rare skeletal dysplasias in the Hellenic population are continuously being enlisted to the ESDN (European Skeletal Dysplasia Network) that is the European extension, of skeletal dysplasia data base recording.

Those recordings in Greece and Europe create vast databases that enhance the diagnosis of skeletal dysplasias, some of which would otherwise prove to be rather challenging and expensive to fulfill.

This work is the first of its kind and magnitude in Greece and paves the way to future continuation of such recording and study enhancing the creation of a skeletal dysplasia management network in Greece.

Εισαγωγή

Καμία δυσμορφία σκελετική ή μη δεν είναι χωρίς κάποια εξήγηση, και κάθε μια μπορεί να γίνει πηγή θαυμάσιας γνώσης, αρκεί να μπορούσε να απαντηθεί το ερώτημα: γιατί είναι σπάνιο; Και ως σπάνιο γιατί έγινε στην δεδομένη στιγμή”.

“Είμαστε αναγκασμένοι να μην τις παραβλέψουμε (σκελετικές δυσπλασίες) με αδρές σκέψεις και αδρές λέξεις όπως «περίεργο» ή «τυχαίο». [1]

Με αυτή την φράση, ο James Paget στο *Lancet* (*Lancet* 2:1017,1882) τόνιζε την ανάγκη για την εξήγηση πολλαπλών ή και μονήρων δυσπλασιών σε ασθενείς και τις έβλεπε ως αφορμή για έρευνα καθώς αναγνώριζε ότι τίποτε δεν μπορεί να προσπερνάτε ως «τυχαίο» ή απλά «περίεργο». Σκέψη που εκφράζεται ακόμη και σήμερα, και οδήγησε στην ανάπτυξη της Κλινικής Γενετικής δηλαδή της σύγχρονης διάγνωσης και διαχείρισης των σκελετικών δυσπλασιών με την συμμετοχή πολλών ιατρικών και μη ειδικοτήτων.

Οι περισσότερες σκελετικές δυσπλασίες έχουν σαν κοινό αποτέλεσμα το κοντό ανάστημα στην παιδική ηλικία συνιστά ύψος χαμηλότερο από το 3% του εκτιμώμενου για την κάθε ηλικία.

Θα αναπτυχθούν στην συνέχεια κάποιες έννοιες δυσμορφολογίας που αποτελούν διαταραχές μηχανισμών της φυσιολογικής ανάπτυξης του ασθενή και ο διαχωρισμός τους είναι εξαιρετικά σημαντικός στην αναγνώριση των σκελετικών δυσπλασιών και στην διαχείριση αυτών:

Ανάλογα με το αίτιο και το στάδιο της εμβρυογένεσης κατά το οποίο προκλήθηκαν οι συγγενείς διαμαρτίες [2][3] διακρίνονται σε:

- Δυσμορφίες
- Παραμορφώσεις
- Διασπάσεις
- Δυσπλασίες

Δυσμορφίες (Malformations)

Οι δυσμορφίες είναι αποτέλεσμα βασικής βλάβης κατά την εμβρυογένεση (πρωτοπαθής κατασκευαστική βλάβη της εμβρυογένεσης). Σε αυτές υπάγονται πολλά σύνδρομα όπως το πιο γνωστό μας το σύνδρομο Down. Η βλάβη γίνεται νωρίς στα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης και είναι γενετικής αιτιολογίας.

Παραμορφώσεις (Deformations)

Οι παραμορφώσεις οφείλονται στην ενδομήτρια δράση μηχανικών δυνάμεων που παραμορφώνει μια φυσιολογική ανάπτυξη, όπως η ακολουθία Potter που είναι αποτέλεσμα αγενεσίας νεφρών και ολιγοϋδράμιου, και επίσης η ραιβοϊπποποδία, το συγγενές εξάρθρημα ισχίου, η αρθρογρύπωση και μπορούν να συμβούν σε έμβρυα με συγγενή νευρομυϊκά προβλήματα όπως η νωτιαία μυϊκή ατροφία και η συγγενής μυοτονική δυστροφία.

Ο διαχωρισμός μεταξύ δυσμορφίας και παραμόρφωσης είναι σημαντικός. Σε έναν επιτόλαιο κλινικό έλεγχο πολλές παραμορφώσεις μπορεί να φαίνονται ως δυσμορφίες. Αλλά μια λεπτομερής εκτίμηση μπορεί να τα διαχωρίσει. Οι δυσμορφίες δεν μπορούν να διορθωθούν άμεσα, ενώ αντίθετα οι παραμορφώσεις μπορούν να αναστραφούν είτε με την κατάργηση της παραμορφωτικής δύναμης είτε με αναστροφή αυτής της παραμορφωτικής δύναμης με την χρήση διάταξης, νάρθηκα ή και κηδεμόνα.

Διασπάσεις (Disruptions)

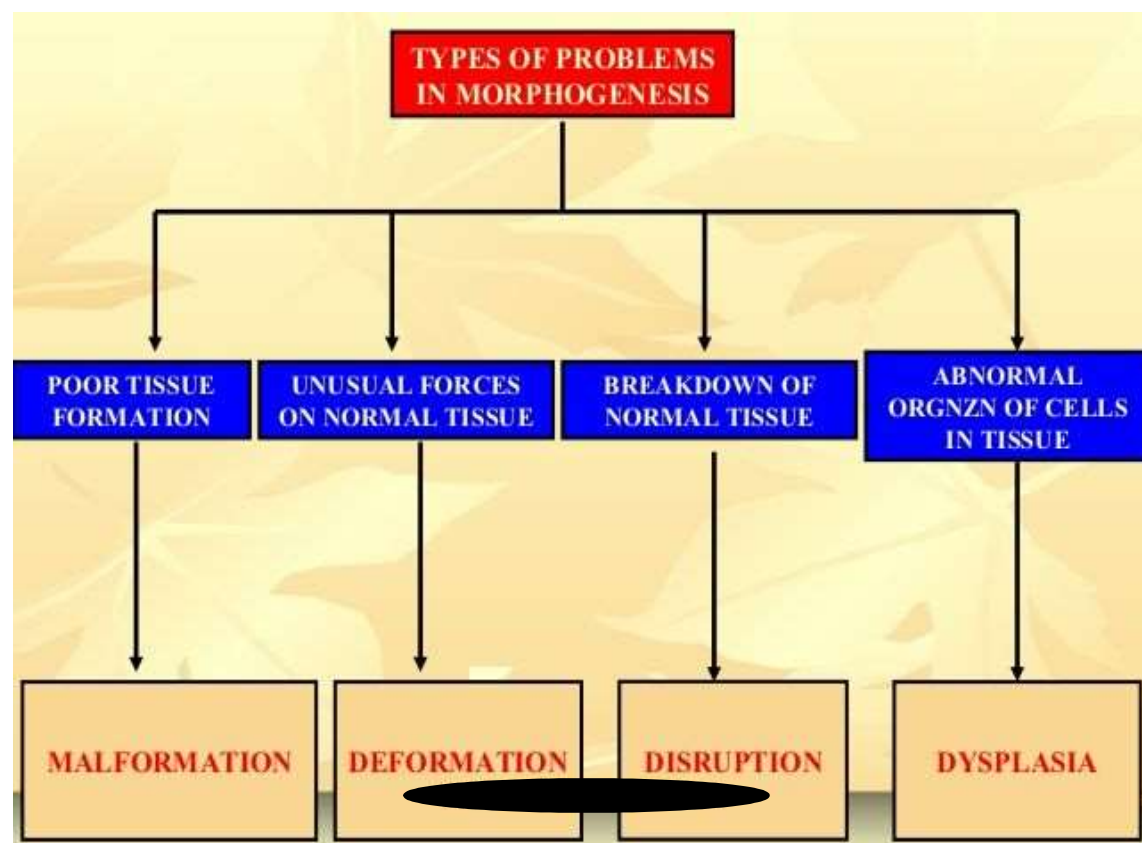
Οι διασπάσεις είναι συνέπεια της δράσης εξωγενών βλαπτικών παραγόντων, που διαταράσσουν το αρχικά φυσιολογικά αναπτυγμένο έμβρυο. Ως παράδειγμα αναφέρεται η πίεση από αμνιακές ταινίες μετά από πρώιμη ρήξη αμνιακής μεμβράνης. Οι περισσότερες διασπαστικές ανωμαλίες είναι σποραδικές σε οικογένειες φυσιολογικές και η πρόγνωση εξαρτάται από την σοβαρότητα της βλάβης (ο κίνδυνος επανάληψης είναι μηδενικός). Άλλοι εξωτερικοί παράγοντες που μπορούν να διασπάσουν την

φυσιολογική ανάπτυξη περιλαμβάνουν: ισχαιμία, λοίμωξη και τραύμα.

Δυσπλασίες (Dysplasias)

Οι δυσπλασίες αποτελούν διαταραχές συνέπεια διαταραχής της διαφοροποίησης των κυττάρων καθώς οργανώνονται σε ιστούς. Παραδείγματα αποτελούν η ατελής οστεογένεση, η αχονδροπλασία και η σπονδυλοεπιφυσιική δυσπλασία.

Πίνακας 1

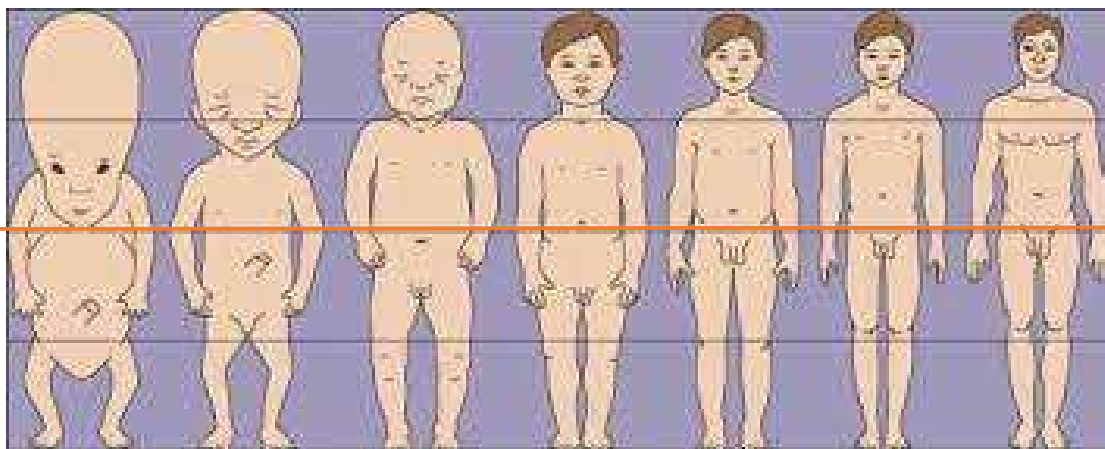


Η αναγνώριση αυτών των ταξινομήσεων μας διευκολύνει τα μέγιστα στην κατανόηση των διαφόρων γενετικών ανωμαλιών.

Αναλογία κορμού κρανίου κατά την φυσιολογική ανάπτυξη του ανθρώπου:

Κατά την γέννηση το κεφάλι του νεογνού είναι δυσανάλογα μεγάλο σε σχέση με τον κορμό αποτελώντας το 25% του μήκους του σώματος. Η εξέλιξη στην ανάπτυξη του σώματος αναδεικνύεται από τον λόγο του άνω και κάτω τμημάτων του σώματος του υπό εξέταση ασθενούς. Το άνω τμήμα ορίζεται από την απόσταση μεταξύ ανώτερου σημείου του κρανίου και της ηβικής σύμφυσης και το κατώτερο τμήμα του σώματος από την ηβική σύμφυση έως τα πέλματα.[4]

Κατά την γέννηση ο ως άνω λόγος είναι 1:7, στην ηλικία των 10 ετών είναι σχεδόν 1 και στην ενήλικη ζωή λίγο κάτω από 1.



Εικόνα 1

Οι σκελετικές δυσπλασίες συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα κοντό ανάστημα, όπως αυτό ορίζεται με χαμηλότερο το 3% του εκτιμώμενου για την ηλικία, και το κοντό ανάστημα αποτελεί τον κύριο λόγο επίσκεψης ασθενών.

Επιπλέον χωρίζονται σε ανάλογες και δυσανάλογες ως προς την επίδρασή τους στην ως άνω αναφερθείσα αναλογία κορμού.

Οι δυσανάλογες δυσπλασίες επηρεάζουν: 1) είτε άνω η/και κάτω άκρα με αποτέλεσμα βραχέα άκρα, είτε 2) επηρεάζουν τον κορμό με αποτέλεσμα την διαταραχή της αναλογίας άνω και κάτω τμήματος του κορμού αλλά και της αναλογίας αυτού με τα άκρα.

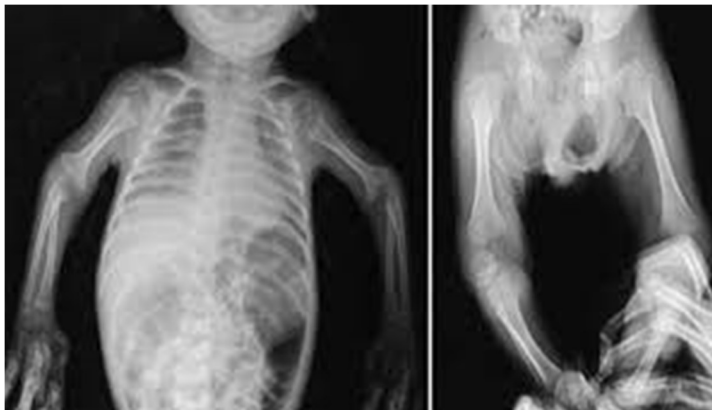
Οι δυσπλασίες των άκρων μπορεί να αφορούν το εγγύς τμήμα αυτών που στα άνω άκρα είναι το βραχιόνιο και στα κάτω άκρα είναι το μηριαίο, και ονομάζεται τότε **ριζομελικού τύπου δυσπλασία**. Στην **μεσομελικού τύπου** δυσπλασία είναι βραχύτερο το μεσαίο τμήμα των άκρων δηλ. αντιβράχιο στα άνω άκρα και η κνήμη / περόνη στα κάτω άκρα. Όταν το άπω τμήμα του άκρου είναι βραχύτερο τότε η δυσπλασία είναι **ακρομελικού**

τύπου και αφορά στα άνω άκρα με βραχέα μετακάρπια ή/και δάκτυλα και στα κάτω άκρα μετατάρσια ή/και δάκτυλα.

Παράδειγμα ριζομελικού τύπου δυσπλασίας:

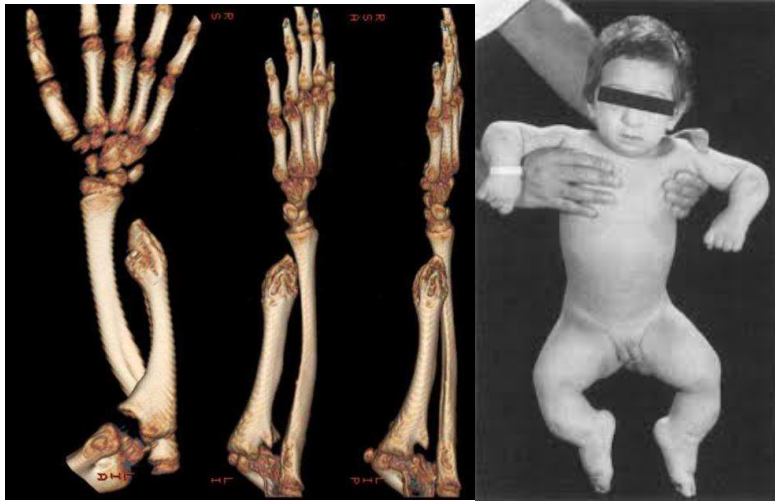


Εικόνα 2



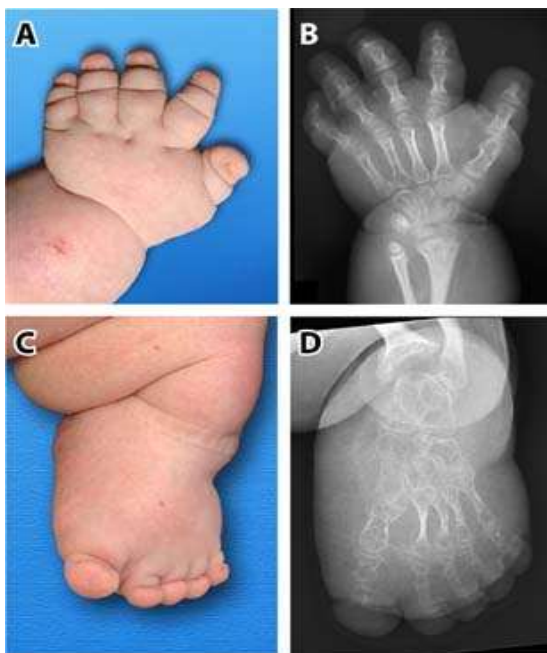
Εικόνα 3

Παράδειγμα μεσομελικού τύπου δυσπλασίας:



Εικόνα 4

Παράδειγμα ακρομελικού τύπου δυσπλασίας:



Εικόνα 5

Ακολουθεί περιγραφή μερικών από των συχνότερων δυσπλασιών:

Αχονδροπλασία

Η αχονδροπλασία κληρονομείται δια του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FGFR. Το 90% των γεννήσεων παιδιών με αχονδροπλασία αποτελούν τυχαίες (de novo) μεταλλάξεις υγείων γονέων. Η πιθανότητα εμφάνισης αχονδροπλασίας de novo έχει σχετισθεί με ηλικία του πατέρα άνω των 36 ετών κατά την τεκνοποίηση, άρα η συσχέτιση με τα πατρικά γονίδια είναι συχνότερη. Η πιθανότητα δύο υγείων γονέων να αποκτήσουν ένα παιδί με αχονδροπλασία είναι περίπου 0,02%.

Η αχονδροπλασία είναι η συχνότερα απαντώμενη μορφή νανισμού με επίπτωση από 1,3 : 100.000 γεννήσεων [5] έως και 1,5 : 10.000.[6]

Συνήθως όλοι αυτοί οι ασθενείς με αχονδροπλασία φέρουν την μετάλλαξη σε ετερόζυγη μορφή. Οι μόνοι ασθενείς με ομόζυγη μορφή αχονδροπλασίας είναι από γονείς που και οι δύο έχουν αχονδροπλασία και η ομόζυγη κατάσταση είναι συνήθως θανατηφόρος στην βρεφική ηλικία.

Το FGFR και πιο συγκεκριμένα το FGFR3 απαντάται στο χρωμόσωμα 4p [7]. Η μετάλλαξη συνίσταται στην αντικατάσταση εντός του γονιδίου μια βάσης γλυκίνης σε αργινίνη. Αυτή η αντικατάσταση οδηγεί σε υπερλειτουργία του υποδοχέα του γονιδίου. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που θα δούμε παρακάτω την σημασία του είναι ότι η μετάλλαξη αυτή δεν έχει διαφοροποιήσεις, είναι η ίδια για όλους τους προσβεβλημένους ασθενείς. Αυτό οδηγεί σε έναν φαινότυπο που είναι όμοιος μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Χαρακτηριστικά περιγράφεται ότι «τα παιδιά με αχονδροπλασία από διαφορετικές οικογένειες μοιάζουν περισσότερο μεταξύ τους από ότι στους γονείς τους»[8][9].

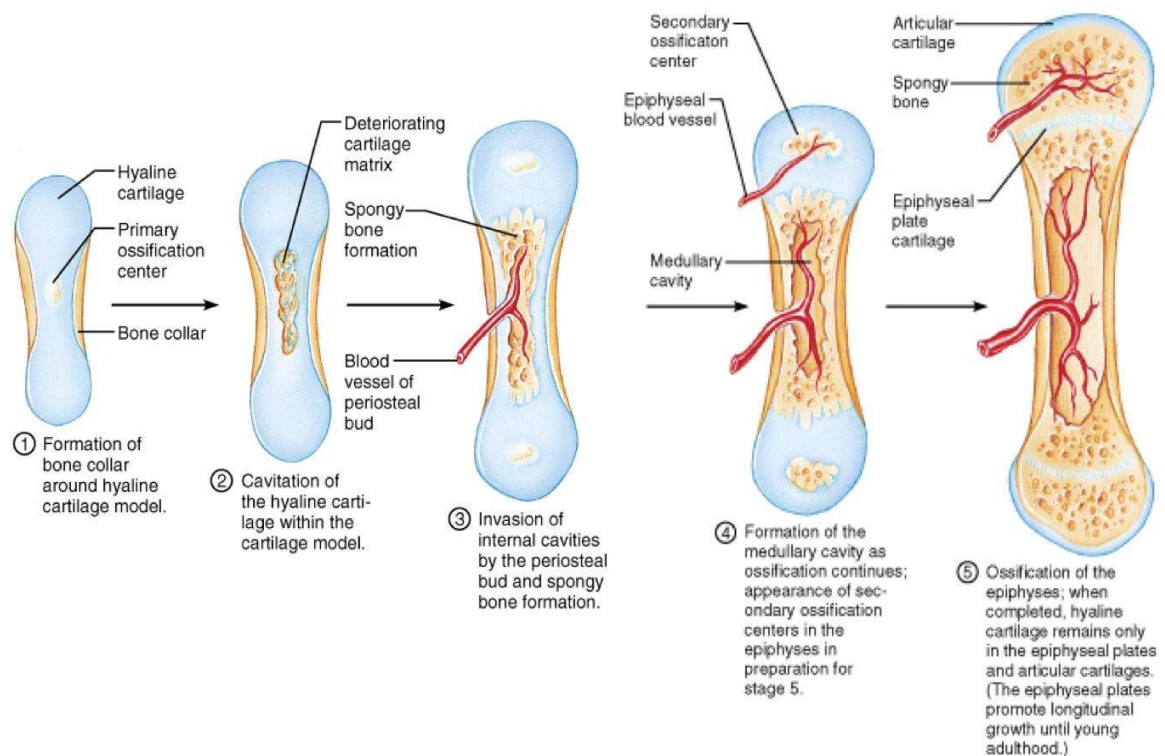
Είναι από τα λίγα νοσήματα στα οποία δεν παρατηρείται γενετική ετερογένεια (locus ή αλληλίων).

Το FGFR3 φυσιολογικά δρα στα χονδροκύτταρα της επιφυσιακής πλάκας επάγοντας τον γραμμικό πολλαπλασιασμό τους[10]. Στα οστά στην χόνδρινη μορφή τους καθυστερεί οστεοποίησή τους, υπο εκφράζοντας την μορφογενετική πρωτεΐνη- 4 στις επιφυσιακές

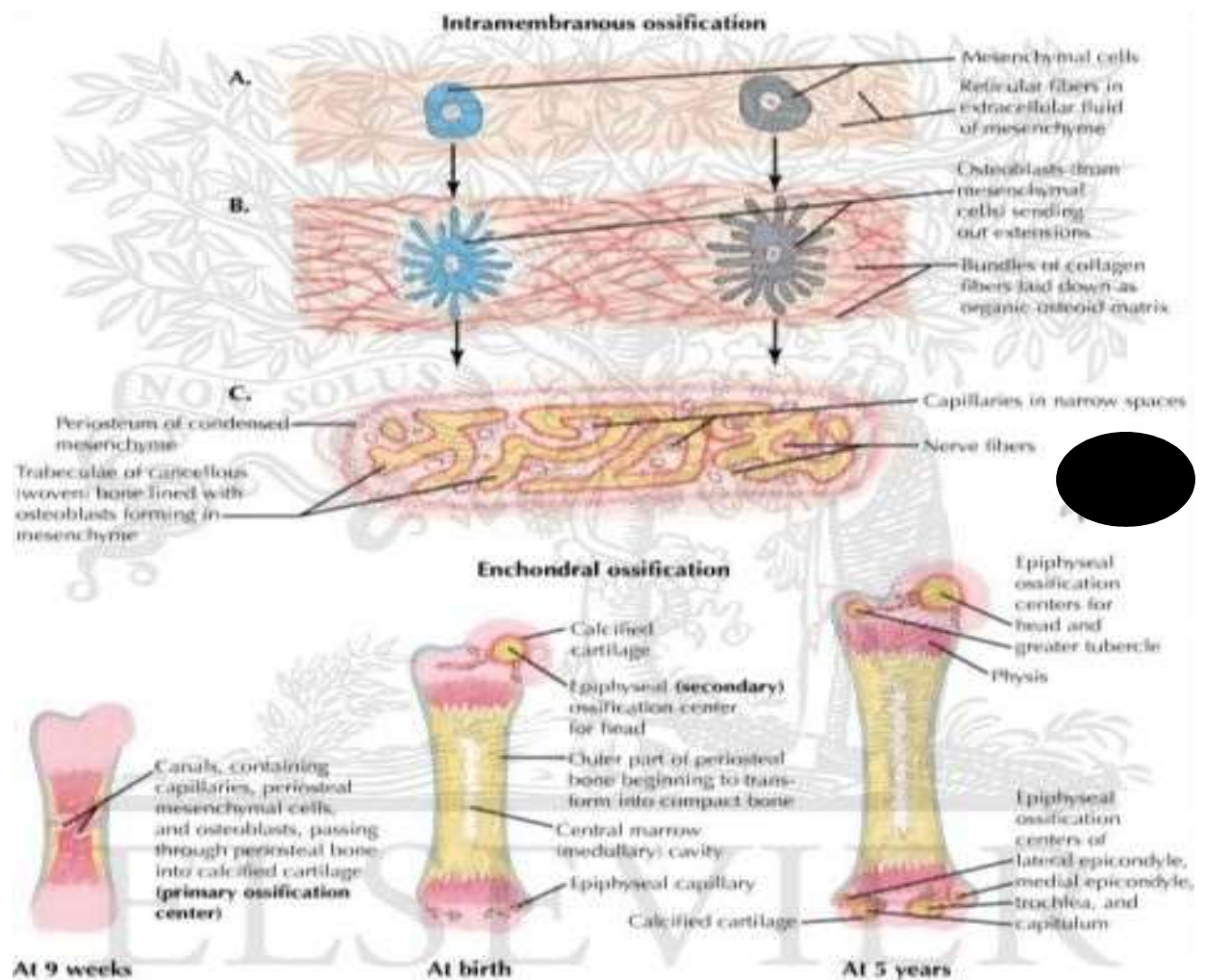
πλάκες. Υπερέκφραση του γονιδίου *FGFR3* αναστέλλει την λειτουργία της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH)[11].

Στους ασθενείς με αχονδροπλασία παρατηρείται ως αποτέλεσμα των ως άνω γενετικών ανωμαλιών αποτυχία ενδοχόνδριας οστεοποίησης.

Στον ανθρώπινο σκελετό η οστεοποίηση του σκελετού γίνεται είτε δια μέσου της ενδομεμβρανώδους είτε δια της ενδοχόνδριας οδού.



Σχήμα 1



Σχήμα 2

Η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση απαντάται στο κρανίο και κλείδες και η ενδοχόνδρια οστεοποίηση στα μακρά οστά.

Άρα στην αχονδροπλασία προσβάλλεται η ανάπτυξη-οστεοποίηση των μακρών οστών με αποτέλεσμα αυτά να είναι βραχεία, αλλά δεν προσβάλλει το κρανίο και κλείδες.

Το χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας ενός ασθενούς με αχονδροπλασία είναι το χαμηλό για την ηλικία του ύψους. Στην ενήλικη ζωή κατά μέσο όρο οι άντρες με αχονδροπλασία φτάνουν σε ύψος 131 εκ, και οι γυναίκες 124 εκ.

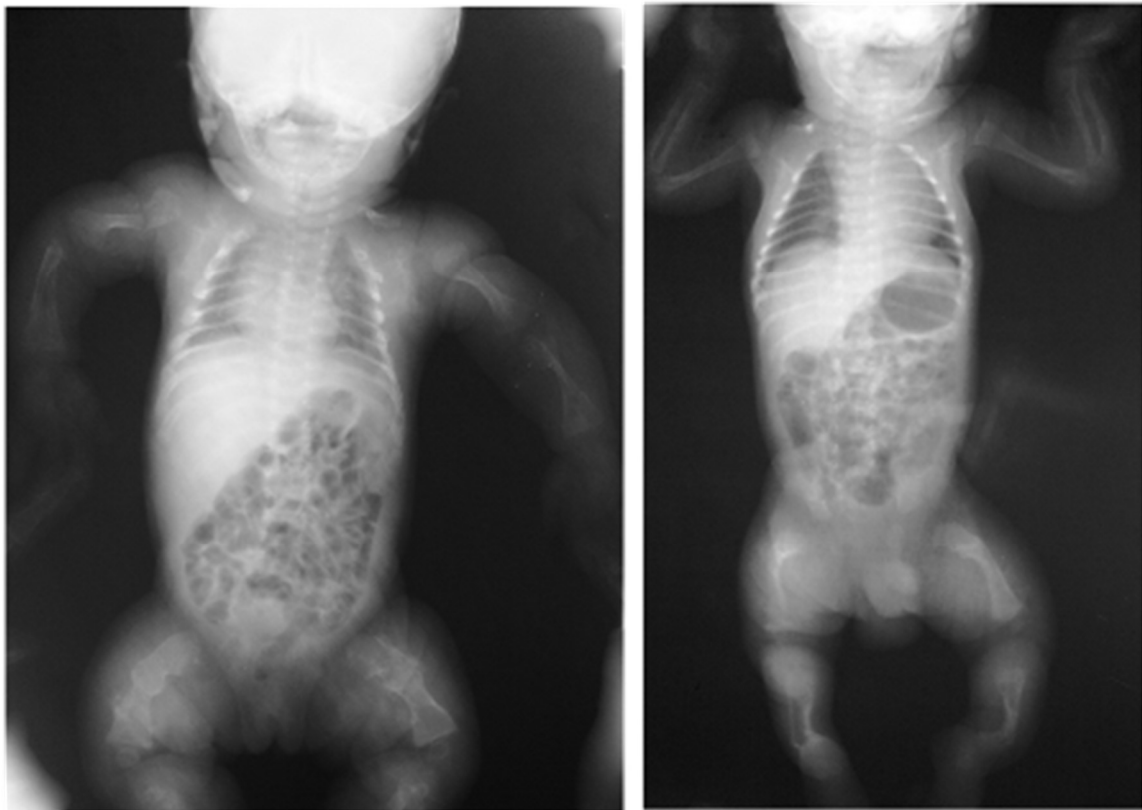
Η αχονδροπλασία θα πρέπει να διαγιγνώσκεται κατά την εμβρυική ζωή με τον υπέρηχο με μέτρηση των μηριαίων οστών που είναι

βραχεία. Συνήθως οι ασθενείς στα άκρα πάσχουν από ριζομελικού τύπου μικρομέλια με βραχεία βραχιόνια και μηριαία. Κατά την όρθια στάση του ασθενούς χαρακτηριστικά τα δάκτυλα του ασθενή μόλις που φτάνουν το ύψος του μείζονα τροχαντήρα, ενώ φυσιολογικά θα έπρεπε να φτάνουν μέχρι περίπου την μεσότητα του μηριαίου.



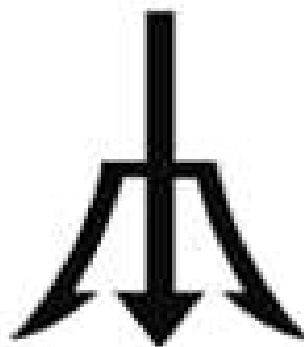
Εικόνα 6

Η ανάπτυξη του κορμού και του κρανίου είναι φυσιολογικές, άρα διαφαίνεται μια ψευδής αίσθηση μακροκεφαλίας με προβάλλων το μετωπιαίο οστό και σχετικό προγναθισμό. Το ρινικό τους οστό φαίνεται πεπλατυσμένο. Έχουν φυσιολογική οδοντοστοιχία. Παχύσαρκοι συνήθως ασθενείς με βασικό πρόβλημα τον έλεγχο παχυσαρκίας σε αυτή την ομάδα ασθενών.



Εικόνα 7

Τα δάκτυλα των άνω άκρων είναι επίσης βραχέα και πλατιά. Χαρακτηριστικό το ότι το ασυνήθιστα βραχύτερο μέσο δάκτυλο δίνει την χαρακτηριστική εικόνα χεριού ως αστερία (starfish hand). Επίσης η ασυνήθης μεσοδακτύλια απόσταση μεταξύ των μέσου και παράμεσου δακτύλων δίνει την εικόνα ως επί χεριού «τρίαινας» (trident hand).



Εικόνα 8

Στους αγκώνες μπορεί να υπάρχει σύγκαμψη με ακτινογραφική εικόνα συγγενούς εξαρθρώματος κεφαλής κερκίδας.

Τα μακρά οστά των κάτω άκρων είναι και αυτά βραχέα με κατανομή τύπου ριζομελικής βραχυμέλιας με αξονικές παραμορφώσεις ραιβότητας.

Υπόλοιπος σκελετός:

Η λεκάνη μπορεί να είναι πλατιά και επίπεδη, με τετραγωνισμένα λαγόνια οστά[12]. Τα λαγόνια οστά αναπτύσσονται δια της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης οπότε δε επηρεάζονται από την υπερδραστηριότητα του γονιδίου FGFR3.

Στην σπονδυλική στήλη φυσιολογικά η διαπετάλια απόσταση και ο σπονδυλικός σωλήνας διατείνονται προς την οσφυϊκή μοίρα[13]. Στην αχονδροπλασία παρατηρείται μείωση των διαπεταλίων διαστημάτων και στένωση του σπονδυλικού σωλήνα στο ύψος της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης έως και 69% λιγότερο από το φυσιολογικό.

Χαρακτηριστική η εικόνα τριγωνικής οπίσθιας παραμόρφωσης των σπονδυλικών σωμάτων της οσφυϊκής μοίρας.

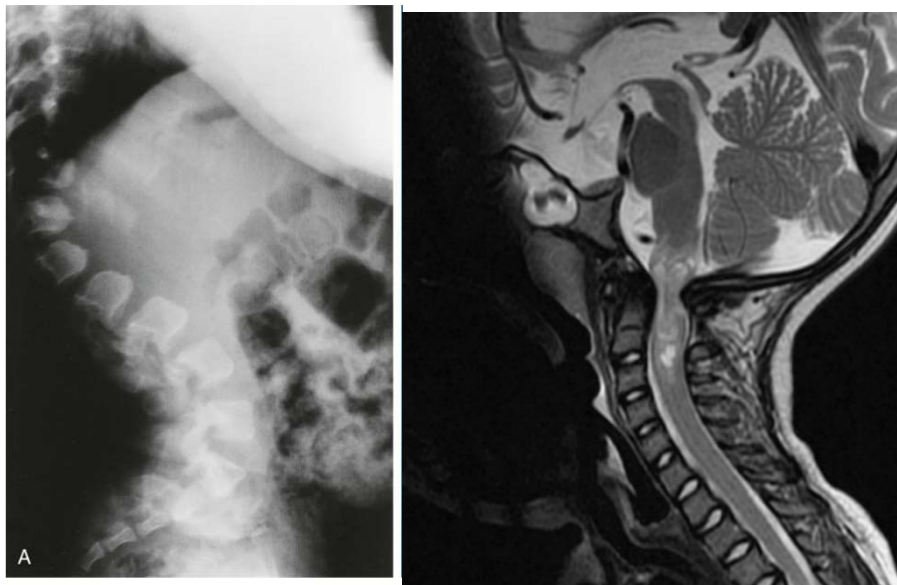


Εικόνα 9

Συχνά αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από θωρακοσφυϊκή σκολίωση νωρίς στην παιδική τους ηλικία.

Δύο πολύ σημαντικές παραμορφώσεις επικίνδυνες σε περίπτωση άθλησης ή χορήγησης πιστοποιητικού άθλησης όπως και για την διεγχειρητική ασφάλεια των ασθενών αυτών είναι οι ακόλουθες:

1. Στενό ινιακό τρήμα , που σε ακραίες θέσεις της κεφαλής ή και τραυματισμό με υπερέκταση μπορεί να αποβεί μοιραία για την ζωή του ασθενούς, όπως πχ σε χειρισμό για διασωλήνωση.
2. Υποπλασία ρινοφάρυγγα (midface defect) που σε περίπτωση χειρουργικής θεραπείας ρουτίνας με χρήση μάσκας αντί διασωλήνωσης ή λαρυγγικού σωλήνα, φέρει αυξημένη πιθανότητα άπνοιας περιφερικού τύπου.



Εικόνα 10

Διάγνωση:

Η διάγνωση ιδανικά θα πρέπει να τίθεται σε εμβρυική ηλικία κατά τον τυπικό έλεγχο με την μέτρηση των μηριαίων οστών που είναι βραχεία. Δυστυχώς μελέτες δείχνουν το ποσοστό επιτυχούς διάγνωσης στο 65%. Η υπερηχογραφική μελέτη είναι υποκειμενική μέθοδος και έγκειται στην ικανότητα του χειριστή. Η επιβεβαίωση γενετικά γίνεται με την ανίχνευση μετάλλαξης του γονιδίου FGFR.

Στην νεογνική ηλικία σημαντική η διαφορική διάγνωση από θανατηφόρους τύπους νανισμού όπως η αχονδρογένεση και ο θανατηφόρος νανισμός. Σε παιδική ηλικία η αχονδροπλασία

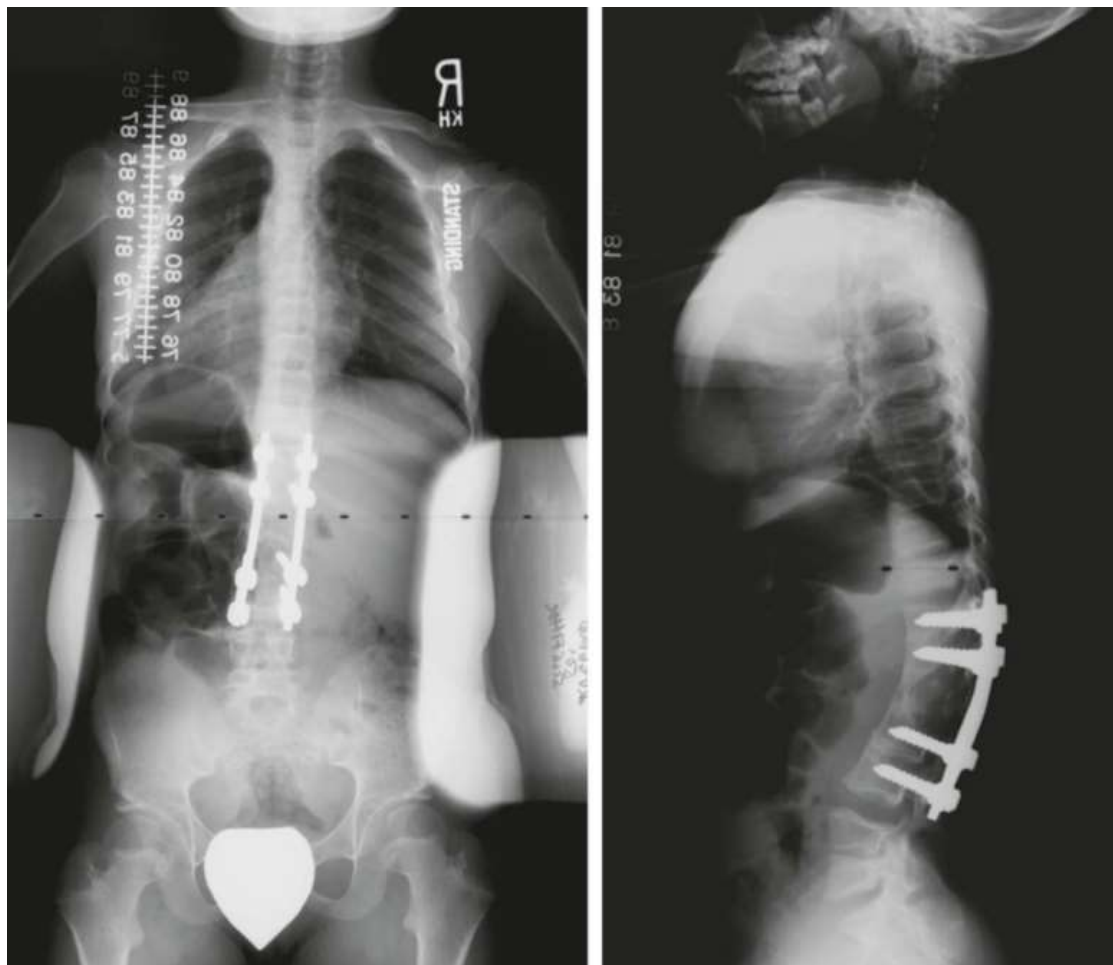
διαφοροδιαγιγνώσκεται από πολυσαγχαριδώσεις όπως το σύνδρομο Morquio και από την υποαχονδροπλασία.

Ορθοπαιδικές παρεμβάσεις για την βελτίωση της ποιότητας ζωής ασθενών με αχονδροπλασία:

1. Με την έγκαιρη διάγνωση της στένωσης του ινιακού τρήματος και η θεραπεία με διεύρυνση του τρήματος και πεταλεκτομή του A1, αποφεύγεται η καταγεγραμμένη από το 1987, 7,5% θνητότητα στο πρώτο έτος ζωής από ξαφνικό θάνατο που αποδίδεται σε άπνοια κεντρικού τύπου[14].
2. Το δυσανάλογα μεγάλο κεφάλι σε σχέση με μια συχνά εμφανιζόμενη υποτονία στην πρώιμη παιδική ηλικία από περίπου το πρώτο έτος προδιαθέτει σε έντονη κυφωτική παραμόρφωση της σπονδυλικής στήλης. Η χρήση κηδεμόνα κύφωσης μπορεί να προλάβει την εξέλιξη του φαινομένου. Η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται σε περίπτωση που η κυφωτική παραμόρφωση εμμένει πέραν της ηλικίας των 5 ετών ή στην γωνιά Cobb άνω των 50 μοιρών[15].



Εικόνα 11



Εικόνα 12

3. Οσφυαλγία που υφίεται με την επίκυψη (όπου μειώνεται η οσφυϊκή λόρδωση αυξάνοντας το εύρος του σπονδυλικού σωλήνα), που συνοδεύεται από αδυναμία κάτω άκρων, παραισθησίες κάτω άκρων, υπεραντίδραση αντανακλαστικών, κλώνο δυσλειτουργία πρωκτικού σφικτήρα ή/και ούρησης, οφείλονται σε στένωση σπονδυλικού σωλήνα στο ύψος της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης.



Εικόνα 13

Η ευρεία πεταλεκτομή με πλάγια επέκταση συνήθως αρκεί για την αναστροφή των συμπτωμάτων αρκεί να μην έχει εγκατασταθεί η νευρολογική βλάβη από μακρόχρονη πίεση. Οπότε η έγκαιρη παρέμβαση είναι εξέχουσας σημασίας.

4. Αξονικές παραμορφώσεις των κάτω άκρων συχνότερα είναι η ραιβογονία και τα βραχεία άκρα (μηριαία οστά κυρίως). Η ραιβογονία μπορεί να αντιμετωπισθεί είτε μόνη της με την χρήση οκτοειδών πλακών (eight plate) για κατευθυνόμενη ανάπτυξη δια της προσωρινής επιφυσιόδεσης αλλά θα πρέπει να γίνει αρκετά νωρίτερα από ότι σε άλλα παιδιά με ενίοτε μη προβλέψιμο αποτέλεσμα, ή μπορεί να γίνει η διόρθωση παράλληλα με την επιμήκυνση των άκρων εφόσον ζητηθεί με την χρήση είτε μηχανισμού Illizarov είτε Taylor [16] [17].

Λέω και τονίζω το *αν ζητηθεί* για τους εξής λόγους: ναι η επιμήκυνση μπορεί να λύσει πρακτικά προβλήματα όπως το να μπορεί να φτάνει το τραπέζι στην ενήλικη ζωή του ο ασθενής εφόσον έχει προβλεφθεί ότι θα ήταν πιο κοντός από αυτό, όμως η διαδικασία ενέχει σημαντική ψυχική και σωματική καταπόνηση όπως δε και «εμπόδια» κατά τον Paley ή επιπλοκές κοινώς. Βέβαια η εμπειρία σε κέντρα μεγάλου όγκου διαχείρισης τέτοιων επιμηκύνσεων μετατρέπει τις επιπλοκές σε εμπόδια αλλά η ψυχική και σωματική επιβάρυνση του ασθενούς και του περιβάλλοντος είναι τέτοια που η ψυχιατρική βοήθεια είναι εξαιρετικά σημαντική πριν και κατά την διαδικασία και το κυριότερο η συναίνεση του ασθενή στην συμμετοχή αυτής της μακράς διαδικασίας.

Πολλαπλή Επιφυσιακή Δυσπλασία **(ΠΕΔ)**

Πρόκειται για νόσο που χαρακτηρίζεται από την καθυστέρηση στην ακτινογραφική εμφάνιση των επιφύσεων, μη ομαλές συμμετρικά επιφύσεις και αναλογικό (έναντι του δυσανάλογου ως προς την σχέση κορμού άκρων) κοντό ανάστημα.

Η πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές χαρακτήρα[18]. Οι φαινότυποι για την ίδια νόσο είναι πολλοί.

Σε μοριακό επίπεδο πρόκειται για μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 19 του γονιδίου COMP. Το παράγωγο του γονιδίου COMP η πρωτεΐνη COMP βρίσκεται στον χόνδρινο ιστό, σε συνδέσμους και τένοντες.

Έχουν περιγραφεί 2 κύριοι τύποι:

Ο **τύπος 1** αναφερθείς πρώτη φορά από τον Fairbank και ο **τύπος 2** που αρχικά περιέγραψε ο Ribbing και αποτελεί και ηπιότερη μορφή της νόσου[19].

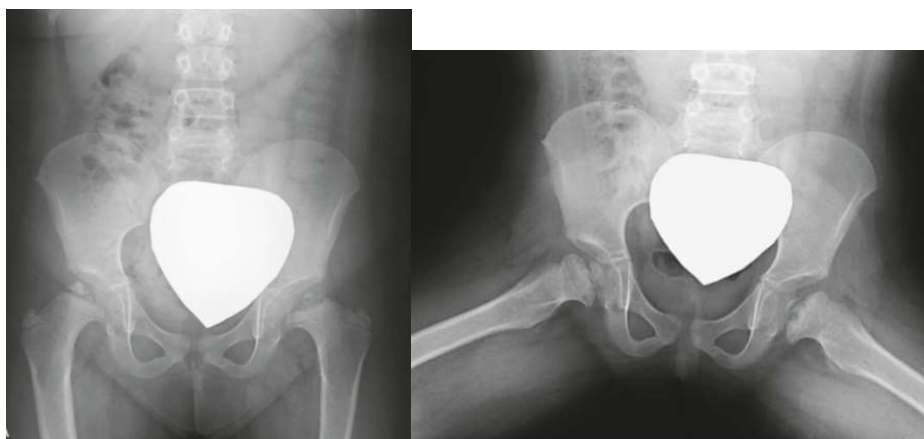
Τα παιδιά με πολλαπλή επιφυσσιακή δυσπλασία δεν διαγιγνώσκονται κατά την γέννηση. Πρώτο σημείο είναι η διαταραχή στην αλληλουχία της ανάπτυξης (milestones), με καθυστερημένη βάδιση. Συχνά η πρώτη διάγνωση γίνεται στην εφηβική ηλικία.

Συνήθη συμπτώματα για τα οποία αναζητούν ιατρική εξέταση είναι η δυσκαμψία αρθρώσεων, ένα διάχυτο περιαρθρικό άλγος, χωλότητα, η «περίεργη» βάδιση συνήθως τύπου Trendelenburg αν έχουν επηρεαστεί όπως πιο συχνά γίνεται τα ισχία και τέλος το κοντό ανάστημα για την ηλικία (άνω του 3^{ου} ποσοστιάου υπολογιζόμενου για την ηλικία του)[20].

Κλινικά ο εξεταζόμενος ασθενής μπορεί να έχει βραχεία και παχιά δάκτυλα άνω και κάτω άκρων, συγκάμψεις γονάτων ή/και αγκώνων, αξονικές διαταραχές γονάτων (βλαιογονία ή ραιβογονία). Πρώιμη αρθρίτιδα με συνοδό άλγος και δυσκαμψία[21].

Οι ασθενείς με πολλαπλή επιφυσσιακή δυσπλασία έχουν φυσιολογική νοημοσύνη και δεν φέρουν κάποιο νευρολογικό έλλειμμα.

Ακτινογραφικά ευρήματα ασθενών με ΠΕΔ είναι: η καθυστερημένη εμφάνιση επιφύσεων με μικρό σχήμα, συχνότερη επίφυση που πλήττεται είναι αυτή του εγγύς μηριαίου (κεφαλή). Πολλές φορές δίδεται η εικόνα ως επί νόσου Legg-Calve-Perthes[22] αλλά η διαφορά είναι ότι είναι αμφοτερόπλευρα και συμμετρική η παραμόρφωση, ενώ στην αληθή LCP είναι ασύγχρονη[23].



Εικόνα 14

Παθογνωμονική διαταραχή παρατηρείται στην επιγονατίδα όπου έχουμε την εικόνα διπλής επιγονατίδος, σημείο που μπορεί να

συμβάλλει επιπλέον στην διαφορική διάγνωση ενός Legg-Calve-Perthes από την επιφυσιακή δυσπλασία.



Εικόνα 15

Ρόλος του ορθοπαιδικού σε ασθενείς με πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία:

1. Διατήρηση εύρους κίνησης αρθρώσεων με ενθάρρυνση κινησιοθεραπείας
2. Διατήρηση BMI
3. Οστεοτομία βλαισότητας ισχίων συνέπεια ραιβοποίησης στα πλαίσια επιπλοκής άσηπτης νέκρωσης κεφαλών μηριαίων.
4. Σε υπερξάρθρωμα ή και εξάρθρωμα κεφαλής μηριαίου συνιστάται η κοτυλοπλαστική τύπου Shelf.
5. Οι αξονικές παραμορφώσεις των κάτω άκρων είτε σε ραιβότητα είτε σε βλαισότητα διορθώνονται σε μεγάλη ηλικία με διορθωτικές οστεοτομίες και εφαρμογή πλαισίων τύπου Ilizarov η Taylor και σε νεότερη ηλικία με την χρήση κατευθυνόμενης ανάπτυξης των επιφύσεων με την μέθοδο της προσωρινής ημιεπιφυσιόδεσης με την χρήσης οκτοειδών πλακών.
6. Πολλαπλά επεισόδια αρθρίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια επώδυνη αρθρίτιδα με αλλοιώσεις σημαντικές και δυσκολία στην συντηρητική θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς αποτελούν υποψήφιους για την εφαρμογή ολικών αρθροπλαστικών, μια πρακτική απευκταία αλλά αναγκαία εν προκειμένω.

Υποαχονδροπλασία

Όμοια με την αχονδροπλασία η υποαχονδροπλασία μεταδίδεται με επικρατές αυτοσωμικό χαρακτήρα. Η διαφορά από την αχονδροπλασία από άποψη γενετικής είναι η διαφορά του συγκεκριμένης μετάλλαξης αμινοξέος στο ίδιο γονίδιο (*FGFR3*) με OMIM Νο. 146000[24][25][26].

Πρόκειται για αλλήλιες διαταραχές (διαφορετικές μεταλλάξεις στο ίδιο σημείο του ίδιου γονιδίου). Στην περίπτωση της υποαχονδροπλασίας οι ποικιλότητα των γονιδιακών μεταλλάξεων είναι μεγαλύτερη οπότε και εξίσου ποικίλει ο φαινότυπος αυτών των ασθενών.

Η συχνότητα εμφάνισης υποαχονδροπλασίας είναι 3 έως 4 γεννήσεις ανά εκατομμύριο[27].

Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι τόσο ήπια που ο ασθενής να μείνει δια βίου αδιάγνωστος. Οι ασθενείς με υποαχονδροπλασία έχουν κοντό ανάστημα αλλά όχι όσο στην αχονδροπλασία. Το ύψος κατά την ενήλικη ζωή κυμαίνεται από 118 εκ έως 165 εκ [28]. Η κλινική εικόνα μπορεί να κυμανθεί από νανισμό με βραχεία άκρα μέχρι ενός φαινομενικά φυσιολογικού παιδιού με κοντό ανάστημα. Πάντα το κεφάλι είναι φαινομενικά δυσανάλογα μεγαλύτερο από τον κορμό με ευρύ και μεγάλο μετωπιαίο που δεν εξέχει τόσο έντονα όπως στην αχονδροπλασία. Η δυσαναλογία κορμού άκρων γίνεται πιο αισθητή μετά την εφηβική ζωή.



Εικόνα 16

Ακτινολογικά συνήθη ευρήματα της υποαχονδροπλασίας [29] αποτελούν η μείωση της διαπετάλιας απόστασης στους οσφυϊκούς σπονδύλους, τετραγωνισμένα και βραχεία λαγόνια οστά, βραχύς και ευρύς αυχένας, βραχεία μακρά οστά με παθολογική διεύρυνση της μετάφυσης (metaphyseal flaring), ηπίου έως και μετρίου βαθμού βραχυδακτυλία.

Οι διαταραχές της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης μπορεί να οδηγήσουν σε επίταση της λόρδωσης, και στένωση του σπονδυλικού σωλήνα με ή χωρίς συμπτώματα. Ένα 8% των ασθενών μπορεί να εμφανίσει ραιβογονία γονάτων. Εξαιρετικά σπάνια μπορεί να συνοδεύεται και από συγγενές εξάρθημα κεφαλής κερκίδας.

Το προσδόκιμο ζωής ασθενών με υποαχονδροπλασία είναι φυσιολογικό.

Η χρήση ορμονικής θεραπείας για την αντιμετώπιση του χαμηλού αναστήματος ποικίλει στο ποσοστό επιτυχίας και η χειρουργική επιμήκυνση των άκρων μπορεί να επιτύχει τελικό ύψος ανάλογο του χαμηλότερου φυσιολογικού σε αυτούς τους ασθενείς.

Ψευδοαχονδροπλασία

Η ψευδοαχονδροπλασία αφορά μετάλλαξη του γονιδίου COMP στο χρωμόσωμα 19, με OMIM No. 177170. Μεταδίδεται με αυτοσωμικό επικρατές χαρακτήρα ενώ ερευνάται το ενδεχόμενο οικογενούς επιπολασμού και περιπτώσεων υπολειπόμενων αυτοσωμικών μορφών.

Έχουν ταυτοποιηθεί 4 μορφές :

1. Αυτοσωμική επικρατούσα σοβαρή νόσος,
2. Αυτοσωμική επικρατούσα μετρίου βαρύτητας νόσος,
3. Αυτοσωμική υπολειπόμενη σοβαρή νόσος,
4. Αυτοσωμική υπολειπόμενη ήπια νόσος.

Πρώτη περιγραφή της νόσου έγινε από τους Maroteaux και Lamy το 1959 [30], και το 1961 ο Ford και συνεργάτες διαφοροποίησε την ψευδοαχονδροπλασία από την αχονδροπλασία και την σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία [31].

Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν τυχαίες μεταλλάξεις. Η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 4 παιδιά ανά εκατομμύριο γεννήσεων.

Οι ασθενείς με ψευδοαχονδροπλασία δεν εμφανίζουν κλινικά ευρήματα κατά την γέννηση. Οι πρώτες ενδείξεις αναδύονται μεταξύ του 1^{ου} και 3^{ου} έτους ζωής [32]. Τότε εμφανίζουν μια ριζομελικού τύπου βραχυμελία, βραχεία και παχιά δάκτυλα, λόρδωση ή και σκολίωση, στα γόνατα μπορεί το ένα να είναι σε ραιβογονία και το άλλος σε βλαιογονία σχηματίζοντας μια εικόνα windswept knees.



Εικόνα 17

Το κρανίο και σπλαχνικό κρανίο δεν εμφανίζουν διαταραχές διαχωρίζοντάς το από την αχονδροπλασία.

Οι υπόλοιπες διαφορές από την αχονδροπλασία συνοψίζονται στο ακόλουθο πίνακα:

	Ψευδοαχονδροπλασία	Αχονδροπλασία
Τρόπος κληρονομικότητας	Επικρατής ή υπολειπόμενος αυτοσωμικός, Σποραδική επίπτωση.	Αυτοσωμικός επικρατής, σχεδόν πάντα DeNovo
Κρανίο και πρόσωπο	Φυσιολογικό	Προπίπτων μετωπιαίο, χαμηλή βάση ρινός
Σπονδυλική στήλη	Λόρδωση, πλατυσπονδυλία χωρίς στενωτικά φαινόμενα.	Σοβαρή λόρδωση, χωρίς πλατυσπονδυλία και με στένωση σπονδυλικού σωλήνα
Μακρά οστά	Επηρεασμένες η επιφύσεις και οι μεταφύσεις (καθυστερημένη οστεοποίηση), διεύρυνση μεταφύσεων	Ευρείες μεταφύσεις, οι επιφύσεις δεν επηρεάζονται
Λεκάνη	Διαπλάτυνση λαγονίων, ελάττωση βάθους κοτυλών, ευρεία μείζονα ισχιακή εντομή.	Οριζόντια οροφή κοτυλών, σημαντική μείωση εύρους μείζονα ισχιακής εντομής, τετραγωνισμένα λαγόνια οστά.
Γενικότερα προβλήματα	Πρώιμη αρθρίτιδα ισχίων και γονάτων, ραιβά γόνατα.	Σπονδυλική στένωση, ραιβά γόνατα.

Πίνακας 2

Ακτινογραφικά από την σπονδυλική στήλη εμφανίζουν πλατυσπονδυλία με χαρακτηριστικές πρόσθιες γλωσσοειδείς προβολές των σωμάτων.



Εικόνα 18

Στο ύψος της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης μπορεί να εμφανίζει αστάθεια της A1-A2 άρθρωσης.

Τα μακρά οστά εμφανίζονται ακτινογραφικά βραχέα και πεπλατυσμένα κυρίως στην περιοχή της μετάφυσης. Οι επιφύσεις αργούν να εμφανιστούν και όταν καθυστερημένα εμφανιστούν είναι συχνά μη συμμετρικές ή/και κατακερματισμένες.

Αυτό όταν συμβεί στα ισχία μπορεί να δώσει εικόνα ανάλογης της νόσου Perthes, με την διαφορά (που κάνει και την διάκριση) ότι η διαταραχή είναι σύγχρονη αμφοτερόπλευρα (η Perthes όταν είναι αμφοτερόπλευρη είναι ασύγχρονη) και επιπλέον δεν παρατηρούνται προοδευτικές διαυγαστικές αλλοιώσεις στην επίφυση όπως στην Perthes. Η νόσος στα ισχία μπορεί να οδηγήσει σε υπερξάρθρωμα αυτών.

Η κατηγοριοποίηση των σκελετικών δυσπλασιών γίνονται βάση του *Nosology and classification of genetic skeletal disorders 2019 revision* για το οποίο παραθέτω πληροφορίες για την ιστορία και τον σκοπό δημιουργίας και χρήσης:

Η εφαρμογή της μαζικά παράλληλης τεχνολογίας αλληλούχισης του DNA στον τομέα των σκελετικών διαταραχών ενίσχυσαν την ανακάλυψη της υποκείμενης γενετικής βλάβης για πολλές από αυτές τις ασθένειες. Ως αποτέλεσμα αυτό είχε την οριοθέτηση νέων κλινικών οντοτήτων και την ταυτοποίηση γονιδίων και μονοπατιών που δεν είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με σκελετικές διαταραχές. Αυτές οι ραγδαίες πρόοδοι ώθησαν την Επιτροπή Νοσολογίας του η International Skeletal Dysplasia Society να αναθεωρήσει και να ενημερώσει την τελευταία έκδοση (2015) Νοσολογίας και Ταξινόμησης Γενετικών Σκελετικών Διαταραχών. Αυτή νέα δέκατη έκδοση του Nosology περιλαμβάνει 461 διαφορετικές ασθένειες που ταξινομούνται σε 42 ομάδες με βάση τους κλινικούς, ακτινογραφικούς και/ή μοριακούς φαινότυπους τους. Αξιοσημείωτα, έχουν βρεθεί παθογόνες παραλλαγές που επηρεάζουν 437 διαφορετικά γονίδια 425/461 (92%) αυτών των διαταραχών. Παρέχοντας ένα κατάλογο αναφοράς αναγνωρισμένων οντοτήτων και τα υπεύθυνα γονίδια για την εμφάνισή τους, η Νοσολογία θα βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς να επιτύχουν ακριβείς διαγνώσεις για τους ασθενείς τους και να βοηθήσει τους επιστήμονες να προωθήσουν την έρευνα στη σκελετική βιολογία.

Πριν από πενήντα χρόνια, το 1969, μια διεθνής ομάδα ειδικών στην ακτινολογία, ορθοπαιδικής χειρουργικής, παιδιατρικής και γενετικής συγκλήθηκε στο Παρίσι για να αναπτύξουν μια Διεθνή Ονοματολογία των ιδιοσυσταστικών Νοσημάτων των Οστών (Ονοματολογία για τις ασθένειες του Bones, 1971; Διεθνής Ονοματολογία Νοσημάτων of Bones, 1970; Διεθνής Ονοματολογία των Οστών Diseases, 1971; McKusick & Scott, 1971). Στόχος ήταν να φτάσουμε σε μία συμφωνία για την ονοματολογία πολλών γενετικών σκελετικών διαταραχών που αναφέρθηκαν από τις αρχές της δεκαετίας του 1960. Εκείνη την εποχή υπήρχαν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι γενετικές σκελετικές διαταραχές ήταν πιο ετερογενείς από ό,τι πιστευόταν προηγουμένως. Η ιατρική κοινότητα άρχισε να εκτιμά την κλινική και ακτινογραφική ποικιλομορφία μεταξύ των ατόμων με μια «ιδιοσυστατική» διαταραχή των οστών. Είχε γίνει σαφές ότι όχι όλα τα άτομα με κοντά άκρα είχαν αχονδροπλασία και ότι όχι όλα τα άτομα με κοντό κορμό είχε σύνδρομο Morquio. Η ραγδαία πρόοδος στην οριοθέτηση νέων οντοτήτων ώθησε την ομάδα να ενημερώσει την Ονοματολογία (Nosology) σε πολλές περιπτώσεις, με αναθεωρήσεις το 1977, το 1983, 1992 και 1997 (Διεθνής Ονοματολογία Ιδιοσυσταστικών Νοσημάτων of Bones, 1979, 1983;

Διεθνής Ονοματολογία και Ταξινόμηση of the Osteochondrodysplasias, 1998; Beighton et al., 1992; Lachman, 1998; Rimoin, 1997; Spranger, 1992). Μετά την ίδρυση της International Skeletal Dysplasia Society (ISDS) το 1999, αναθεωρήσεις της Ονοματολογίας (Νοσολογία) ανατέθηκαν σε εμπειρογνώμονα επιτροπή που ορίστηκε στο πλαίσιο του ISDS και αντιπροσωπεύει συνεργασία με εμπειρία κλινική, ακτινολογική και γενετική. Η πρώτη αναθεώρηση ISDS δημοσιεύτηκε το 2002 και στη συνέχεια σε τακτά χρονικά διαστήματα (Bonafe et al., 2015; Hall, 2002; Superti-Furga & Unger, 2007; Warman et al., 2011). Εδώ, παρέχουμε την αναθεώρηση του 2019 και τη 10η έκδοση του Νοσολογία και Ταξινόμηση Γενετικών Σκελετικών Διαταραχών.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την ένταξη των μεμονωμένων σκελετικών διαταραχών ουσιαστικά παρέμεινε αμετάβλητο από προηγούμενες αναθεωρήσεις και περιλάμβανε τα ακόλουθα: **(α)** η διαταραχή θα έπρεπε να έχει σημαντική σκελετική συμμετοχή, που αντιστοιχεί στον ορισμό είτε των σκελετικών δυσπλασιών/ δυσοστώσεων, μεταβολικών διαταραχών των οστών ή σκελετικών δυσπλασιών/ συνδρόμων **(β)** η διαταραχή θα έπρεπε να έχει κριθεί και δημοσιευθεί με καταχώριση στο PubMed, OMIM ή άλλο βιοϊατρικό αρχείο/βάση δεδομένων. **(γ)** η διαταραχή θα έπρεπε να έχει γενετική βάση που να αποδεικνύεται από γενεαλογικό δένδρο ή από εμφάνιση του ίδιου φαινοτύπου σε άσχετες οικογένειες ή με μοριακή ανάλυση (ανάλυση μετάλλαξης ή σύνδεσης). **(δ)** η διαταραχή θα έπρεπε να έχει νοσολογική αυτονομία, δηλαδή να αντιπροσωπεύει μια ανεξάρτητη οντότητα και όχι απλώς μια παραλλαγή μιας ήδη υπάρχουσας οντότητας. Κάθε διαταραχή που πληρούσε αυτά τα κριτήρια έλαβε ξεχωριστή καταχώριση ως μία καταχώριση ανεξάρτητη από το κληρονομικό μοτίβο ή το υπεύθυνο γονίδιο, εκτός εάν υπήρχαν ενδείξεις ότι η διαταραχή περιλάμβανε φαινοτυπικά διαφορετικές καταστάσεις. Για παράδειγμα, η ομοδυσπλασία παρατίθεται ως δύο ξεχωριστές οντότητες, επειδή υπάρχει μια σημαντική φαινοτυπική διαφορά μεταξύ του αυτοσωμικού κυρίαρχου και του αυτοσωμικού υπολειπόμενου τύπου, κάτι που αποδεικνύεται από την διαφορετική γενετική τους αιτιολογία. Από την άλλη, η περιγεννητικά θανατηφόρα μορφή οστεογένεσης imperfecta (OI type 2) λαμβάνει μόνο μία καταχώριση παρά τα διαφορετικά εμπλεκόμενα γονίδια και πρότυπα κληρονομικότητας. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες αναθεωρήσεις, αποφασίστηκε να μην καταχωρηθεί πλέον η πρωτεΐνη, αφού αυτές οι πληροφορίες μπορούν εύκολα να εξαχθούν από το εμπλεκόμενο γονίδιο. Τα

σύμβολα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εκείνα που εγκρίθηκαν από την ονοματολογία γονιδίων HUGO Επιτροπή. Εκτός από τον αριθμό OMIM, το ORPHANET, δηλαδή ο κωδικός (όπου υπάρχει) καταγράφηκε επίσης για κάθε διαταραχή. Αν και ορισμένες διαταραχές θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε διαφορετικές ομάδες, η επιτροπή επέλεξε να απαριθμήσει κάθε διαταραχή μόνο μία φορά για να αποφύγει τον πλεονασμό στη Νοσολογία.

Σκοπός της διατριβής

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή σπάνιων σκελετικών δυσπλασιών στον Ελληνικό χώρο παραθέτοντας τον γονότυπο αυτών σε συσχέτιση με τον φαινότυπο που ανέπτυξαν.

Από αυτή την καταγραφή αναμένεται η δυνατότητα καλύτερης διάγνωσης, πρόγνωσης και πρόληψης σπάνιων σκελετικών ανωμαλιών των οποίων ο γονότυπος είναι γνωστός, όμως ο φαινότυπος είναι ατελώς σχηματισμένος καθότι ο βρεφικός σκελετός έχει σημαντική δυναμική εξέλιξης στα πρώτα χρόνια ζωής.

Καθιστώντας με τον τρόπο αυτό μια πιο έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση των ανωμαλιών που θα προκύψουν στο μέλλον, σε τέτοιες σπάνιες περιπτώσεις, γίνεται ευκολότερος ο σχεδιασμός της μελλοντικής αντιμετώπισης και παρέμβασης από τον θεράποντα παιδορθοπαιδικό, όπως δε και η ενημέρωση των γονέων ως προς τα αναμενόμενα προβλήματα που θα προκύψουν και τις δυνατότητες επίλυσης αυτών.

Η καταγραφή αυτή είναι η πρώτη του είδους στην Ελλάδα και τα δεδομένα της καταγραφής αυτής θα ενσωματωθούν στο Ελληνικό σκέλος του ευρωπαϊκού δικτύου ESDN (European Skeletal Dysplasia Network) (<http://www.esdn.org/eug/Home>).

Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά και τα απεικονιστικά ευρήματα σε συνδυασμό με την εφαρμογή μεθόδων Νέας Γενιάς Αλληλούχισης DNA, όπως το WES, συμβάλλουν στην διάγνωση σπάνιων κληρονομικών νοσημάτων και στην ταυτοποίηση νέων μεταλλάξεων, επιτρέποντας τον στοχευμένο γονιδιακό έλεγχο στα λοιπά μέλη της οικογένειας για τον εντοπισμό των φορέων και για προγεννητικό / προεμφυτευτικό έλεγχο.

Υλικό μελέτης

Η συλλογή των πληροφοριών προήλθε από ιατρικούς φακέλους ασθενών από το αρχείο του ιατρείου της Κλινικής Γενετικής, του εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία και από την βάση δεδομένων που είναι καταχωρημένη υπό την μορφή προγράμματος Microsoft Access 2000.

Η γενετική κατάταξη των υπό μελέτη δυσπλασιών θα γίνεται βάση την αναθεώρηση έτους 2019 του “Nosology and classification of genetic Skeletal disorders”[33].

Ασθενής 1, ΑΚ, θήλυ:

Η ασθενής εξετάσθηκε πρώτη φορά σε ηλικία 8,5 ετών. Η ηλικία των γονέων 42 του πατέρα και 34 της μητέρας. Η ασθενής έχει μια κλινικά υγιή αδελφή 12 ετών.

Ο λόγος παραπομπής στο τμήμα ιατρικής κλινικής γενετικής ήταν η από έτους στασιμότητα στην καμπύλη του ύψους και η εικόνα ραιβών γονάτων άμφω.

Η ασθενής γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας καισαρικής, με βάρος γέννησης 3350gr και μήκος 47 εκ. Η κύηση ήταν τελειόμηνη.

Από το ιατρικό αναμνηστικό της ασθενούς αναφέρεται μια αμυγδαλεκτομή χωρίς επιπλοκές.

Ο αιματολογικός έλεγχος ασβεστίου, φωσφόρου, Βιταμίνης D και παραθορμόνης δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Έγιναν ακτινογραφίες κνημών και άκρων χειρών στην ασθενή που εκτιμήθηκαν από παιδορθοπαιδικό με απόφαση την μη παρέμβαση κατά την περίοδο της εξέτασης.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 2, ΑΙ, Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία 14 μηνών. Η ηλικία των γονέων ήταν 39 έτη του πατέρα και της μητέρας 38 έτη.

Η γέννηση ήταν με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας και η κύηση ήταν τελειόμηνη. Βάρος γέννησης 2750γρ.

Κατά την εξέταση τα σωματομετρικά στοιχεία του ασθενούς ήταν: Μήκος σώματος 85,5 εκ, περιφέρεια κεφαλής 48 εκ και βάρος σώματος 10,5 κιλά.

Ο ασθενής έχει μια υγιή αδελφή 9 ετών.

Ο λόγος της εξέτασης ήταν φωκομέλια άνω και κάτω άκρων.

Συγκεκριμένα ο ασθενής στο δεξιό άνω άκρο: είχε πτερύγιο στον δεξιό αγκώνα με έλλειμα έκτασης πέραν των 90°, βραχύ υπόλοιπο αντιβράχιο και ένα μοναδικό μη λειτουργικό δάκτυλο (floating digit).

Στο αριστερό άνω άκρο έχει λειτουργικό ώμο, αγκώνα, αντιβράχιο και φέρει ένα μόνο δάκτυλο το οποίο έχει καμπτική λειτουργία αλλά ασταθή μετακαρποφαλαγγική άρθρωση, (αντίχειρας).

Το αριστερό πόδι έχει μια βαθιά σχισμή στον 4^ο στοίχο. Το δεξί κάτω άκρο είναι φυσιολογικό.

Από τον ακτινολογικό έλεγχο:

Δεξιό άνω άκρο: προέκυψε έλλειψη ωλένης, απουσία άκρας χειρός (φέρει μόνον ένα υποτυπώδες μη λειτουργικό δάκτυλο).

Αριστερό άνω άκρο: έλλειψη πηχεοκαρπικής και δακτύλων εκτός του αντίχειρα.

Αριστερό κάτω άκρο: έλλειψη 3^{ου} και 4^{ου} δακτύλου άκρου ποδός.

Έγινε εκτίμηση του ασθενή από καθηγητή παιδορθοπαιδικής σε νοσοκομείο του Ην. Βασιλείου εξειδικευμένου σε τέτοιες παραμορφώσεις, καθώς στην Ελλάδα δεν υπήρχε δυνατότητα αντιμετώπισης.

Αποκλείστηκε η πιθανότητα συνδρόμου αμνιακών ταινιών. Εκεί με επιφύλαξη προτάθηκε η χρήση μυελο-ηλεκτρικής πρόθεσης για το δεξί άνω άκρο. Για το αριστερό άνω άκρο προτάθηκε η χειρουργική σταθεροποίηση της μετακαρποφαλαγγικής άρθρωσης του μοναδικού δακτύλου και την τοποθέτηση ακόμα ενός δακτύλου για την δημιουργία δυνατότητας δραγμού με μεταφορά του 2^{ου} δακτύλου από το δεξιό κάτω άκρο.

Από τον υπόλοιπο έλεγχο του ασθενή:

Οι αιματολογικός έλεγχος με γενική αίματος και βιοχημικό, υπερηχογράφημα άνω και κάτω κοιλίας, ακουσολογικός έλεγχος και υπερηχογράφημα εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς ανέδειξε ανοικτό ωοειδές τρήμα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 3 AN, Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία 7,5 ετών.

Γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό μετά από μια τελειόμηνη κύηση, με βάρος γέννησης 2700γρ.

Κατά την εξέταση τα σωματομετρικά στοιχεία του ασθενούς ήταν: Ύψος – 1,20 εκ, περίμετρος κεφαλής 53 εκ.

Η ηλικία των γονέων ήταν 39 του πατέρα και 34 της μητέρας.

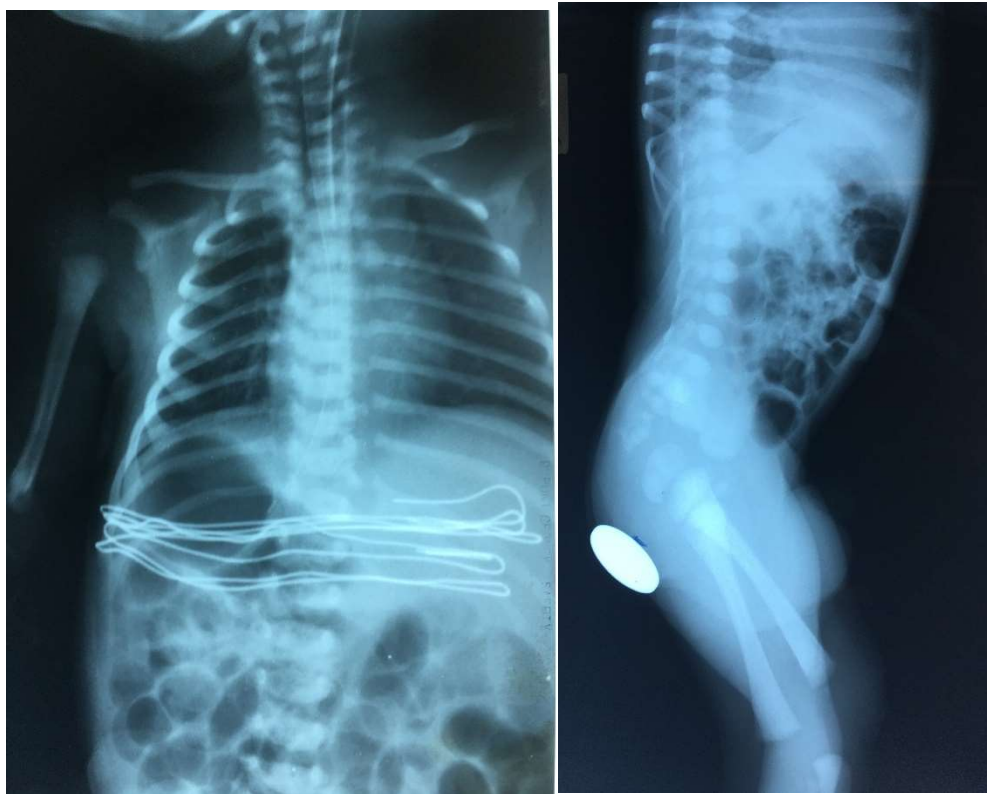
Ο λόγος της παραπομπής για εξέταση ήταν ένα ιστορικό με επανειλημμένες ουρολοιμώξεις υπό διερεύνηση και η μητέρα ήταν έγκυος στον 5^ο μήνα με 2^ο παιδί.

Κατά τον κλινικό έλεγχο ο ασθενής έφερε ατρησία ορθού και για αυτό είχε γίνει κολοστομία και είχε έντονη ασυμμετρία θώρακα.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο έφερε υποπλασία Θ10 και απουσία 11^{ης} πλευράς αριστερά. Διάταση του πνευμοκαλυκτικού συστήματος χωρίς παλινδρόμηση και ορθοπρωκτικό συρίγγιο.



Εικόνα 19



Εικόνα 20



Εικόνα 21

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 4 ΑΑ, Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία ενός (1) έτους.

Ο λόγος της εξέτασης ήταν μια δυσαναλογία κορμού και άκρων με τον κορμό να παρατηρείται βραχύτερος του φυσιολογικού.

Από το περιγεννητικό ιστορικό του ασθενούς αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση χωρίς επιπλοκές κατά την κύηση.

Κατά τον κλινικό έλεγχο παρατηρείται κοντό ανάστημα για την ηλικία του ασθενούς.

Η ακτινολογική έρευνα ανέδειξε παραμόρφωση και καθίζηση των σπονδύλων της θωρακικής και της ανώτερης οσφυϊκής μοίρα σπονδυλικής στήλης. Κανένα παθολογικό εύρημα από τους αγκώνες, γόνατα και χεριών. Στα ισχία παρατηρήθηκε καθυστερημένη ανάπτυξη επιφύσεων αυτών.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 5, ΑΑ, Άρρεν:

Πρώτη εξέταση ασθενούς έγινε σε ηλικία 14 ετών. Λόγος της παραπομπής προς εξέταση το κοντό για την ηλικία του ανάστημα.

Πατέρας ηλικίας 48 ετών και μητέρα 36 ετών.

Το παιδί γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό, από μια τελειόμηνη κύηση χωρίς επιπλοκές. Υπήρχε ένας προγεννητικός υπέρηχος που αναδείκνυε διαταραχή στην ανάπτυξη του εμβρύου χωρίς να έχουν καταγραφεί λεπτομέρειες. Το βάρος γέννησης ήταν 2900γρ και το μήκος σώματος κατά την γέννηση 52 εκ.

Από το κλινικό έλεγχο:

Ραιβοιπποποδία αμφοτέρων κάτω άκρων, βραχεία και παχιά δάκτυλα άκρων χειρών με φυσιολογικές πτυχές. Οι αγκώνες έχουν σύγκαμψη στις 20 μοίρες άμφω.

Παρατηρήθηκαν δύο κηλίδες με τριχοφυΐα και στα δύο γόνατα. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα του ασθενούς είναι φυσιολογικά. Από την σπονδυλική στήλη καταγράφεται βαριά κυφοσκολίωση χειρουργηθείσα δύο φορές τον ίδιο μήνα σε ηλικία 8 ετών με αποτέλεσμα μετά την δεύτερη επέμβαση να εμφανίσει παραπληγία και ακράτεια κοπράνων με βελτιούμενη κινητικότητα εντέρων.

Ακτινολογικός έλεγχος της σπονδυλικής στήλης αναδεικνύει αφαιρεθείσα εσωτερική οστεοσύνθεση σπονδυλοδεσίας από το 2^ο χειρουργείο στο οποίο υπεβλήθη, κυφοσκολίωση αρχόμενη από τον Θ3 με σημαντική στένωση του σπονδυλικού σωλήνα στο ύψος του κορυφαίου σπονδύλου.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 6, AM, Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία 6 ετών.

Ο λόγος της παραπομπής του προς εξέταση ήταν ένα ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων χαμηλής βίας. Από το ιστορικό προκύπτει πως και ο πατέρας του παιδιού αναφέρει παρόμοια εμπειρία με πολλαπλά κατάγματα χαμηλής βίας.

Προγεννητικό ιστορικό: φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση, με καταγεγραμμένο βάρος γέννησης 4000gr και μήκος σώματος 52 εκ.

Ο πρόσφατος ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε πορωθέν κάταγμα κερκίδας και ωλένης Αρ διάμηκες.

Κατά τον κλινικό έλεγχο παρατηρήθηκαν γαλάζια απόχρωσης σκληροί χιτώνες οφθαλμών άμφω. Χωρίς σημαντικές διαταραχές της οδοντοστοιχίας, και χωρίς ιδιαίτερες παραμορφώσεις άκρων.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 7, ΑΙ, Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία 19 μηνών.

Ο λόγος παραπομπής του προς εξέταση ήταν κλινοδακτυλία και αναπτυξιακή καθυστέρηση.

Από την περιγεννητική του περίοδο αναφέρεται καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας, βάρος γέννησης 2250gr και μήκος σώματος 49,5 εκ. Κατά την γέννηση είχε εμφανίσει περιφερική κυάνωση και είχε νοσηλευτεί σε περιφερειακό νοσοκομείο.

Κατά την κλινική εξέταση καταγράφηκαν ασυμμετρία προσώπου, καθίζηση ριζορινίου, υποπλαστικά πτερύγια ρινός, ανώμαλες δερματικές πτυχές, πρόπτωση γλώσσας, θολωτή υπερώα, ωλένια απόκλιση δακτύλων άκρων χειρών με συγκάμψεις αντίχειρων άμφω και δερματική συνδακτυλία. Ο κορμός του βρέφους εμφανίζει με κεντρική υποτονία, και καταγράφεται μια καθυστέρηση ψυχοκινητικής εξέλιξης.

Από τον ακτινολογικό έλεγχο προκύπτει συγγενής καρδιοπάθεια με έκκεντρη σύγκλιση αορτικής βαλβίδας, ελαφρά υποπλασία κατιούσας αορτής.

Ο υπέρηχος άνω και κάτω κοιλίας αλλά και του εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.



Εικόνα 22

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 8, Α.Γ Άρρεν:

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά σε ηλικία 14 ετών.

Ο λόγος παραπομπής του ασθενούς προς εξέταση ήταν πάρεση φωνητικών χορδών και σημαντική σκολίωση.

Από την περιγεννητική περίοδο του ασθενούς αναφέρεται καισαρική τομή λόγο μεγέθους, με βάρος γέννησης 3650γρ. Τελειόμηνη κύηση.

Περπάτησε σε ηλικία 2,5 ετών, είπε τις πρώτες λέξεις σε ηλικία 3 ετών.

Ο κλινικός έλεγχος αναδεικνύει σημαντική σκολίωση που σύμφωνα με το ιστορικό έγινε αντιληπτή σε ηλικία 8 ετών, χαμηλή τριχοφυΐα προσώπου, προγναθισμός, βραχύς αυχένας, πιθοειδής θώρακας, νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, χειρουργηθείσα κρυπορχία, υποπλασία αντιβραχίων άμφω, ήπιες συγκάμψεις αγκώνων άμφω, βραχυδακτυλία άνω και κάτω άκρων, βραχύτερο μικρό δάκτυλο άνω άκρου δεξιά με συνοδό κλινοδακτυλία, μια φαινομενική ανισοσκελία, ατροφία γαστροκνημιών άμφω, δυσκαμψία ποδοκνημικών άμφω, υπερτροφία δεξιού γλουτού.

Ο ΩΡΛ έλεγχος κατέγραψε αμφοτερόπλευρη πάρεση φωνητικών χορδών πιθανόν κεντρικής αιτιολογίας με συνυπάρχουσα υπεραιμία στα ελεύθερα χείλη αυτών.

Ο οφθαλμολογικός και καρδιολογικός έλεγχος δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής έχει μια κλινικά υγιή αδελφή 8 ετών. Η μητέρα και ο ασθενής είναι ετεροζυγώτες β-μεσογειακής αναιμίας. Ο πατέρας και ο αδελφός του πατέρα έχουν κοντό ανάστημα.

Ο ακτινολογικός έλεγχος έδειξε υποπλαστικά λαγόνια οστά, οριζοντιωμένες κοτύλες, κυπελλοειδείς μεταφύσεις,

πλατυσπονδυλία, δομική κύφωση – σκολίωση με αριστερό κύριο κύρτωμα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 9 ΑΣ, θήλυ:

Η ηλικία πρώτης εξέτασης της ασθενούς ήταν 1 μηνών.

Ο λόγος της παραπομπής προς εξέταση ήταν πολλαπλές σκελετικές δυσμορφίες.

Από την περιγεννητική περίοδο της ασθενούς ήταν το δεύτερο παιδί γονέων ηλικίας 31 ετών ο πατέρας και 29 ετών η μητέρα. Γέννηση με καισαρική τομή λόγω ισχιακής προβολής, 38 εβδομάδων κύηση με βάρος γέννησης 3500γρ και μήκος σώματος 50εκ.

Το βρέφος κατά την γέννηση είχε κλινικά ανάκυρτα γόνατα άμφω και ραιβοϊπποποδία άμφω.

Από τον κλινικό έλεγχο καταγράφηκαν επιπλέον επίκανθος οφθαλμών, καθίζηση ρίζας ρινός, θολωτή υπερώα, μη φυσιολογικά δερματογλυφικά.

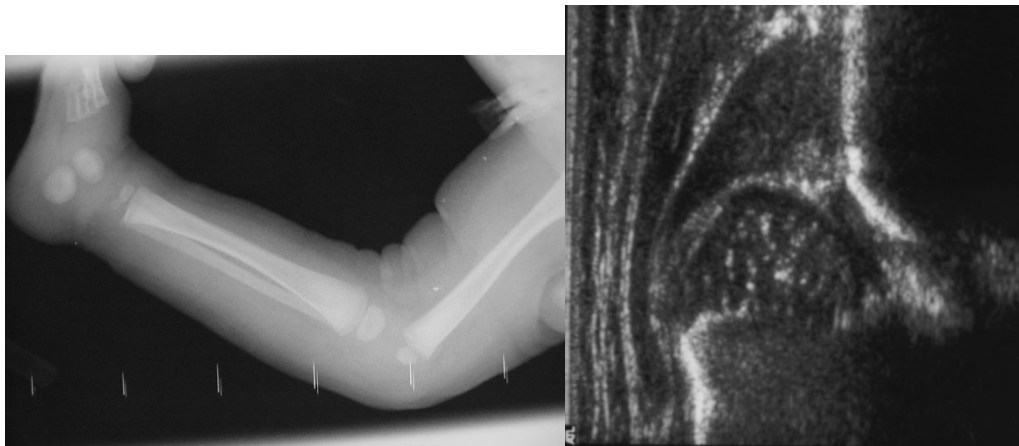


Εικόνα 23



Εικόνα 24

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε εξάρθρημα ισχίων άμφω, εξάρθρημα γονάτων άμφω, εξάρθρημα κεφαλών κερκίδας άμφω.



Εικόνα 25

Το βρέφος υπεβλήθη σε κλειστή σταδιακή ανάταξη των ανάκυρτων γονάτων παράλληλα με κλειστή ανάταξη των ισχίων. Αργότερα υπεβλήθη σε χειρουργική ανάταξη Αρ ισχίου λόγω εμμένουσας έκκεντρης θέσης και χειρουργική θεραπεία της ραιβοιπποποδίας άμφω.



Εικόνα 26



Εικόνα 27



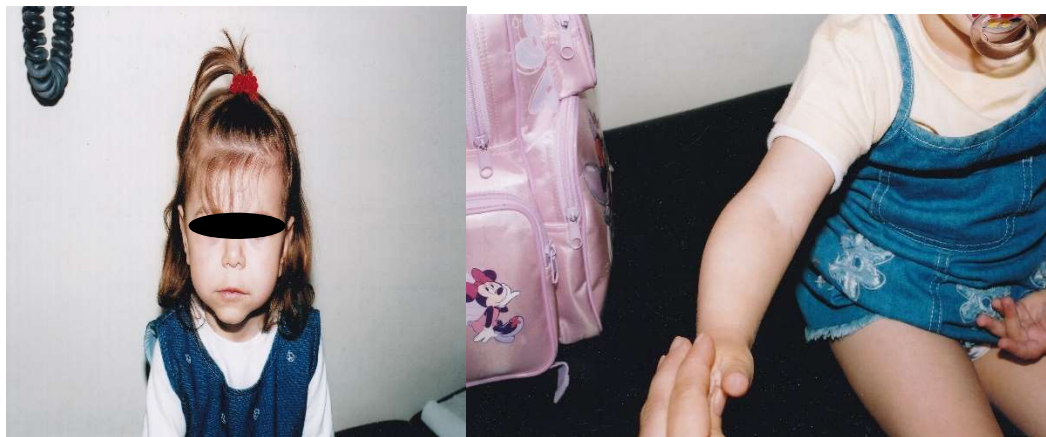
Εικόνα 28



Εικόνα 29

Από το οικογενειακό ιστορικό καταγράφεται πως ο πατέρας είχε αντιμετωπισθεί για συγγενές εξάρθρημα ισχίων άμφω κατά την γέννηση.

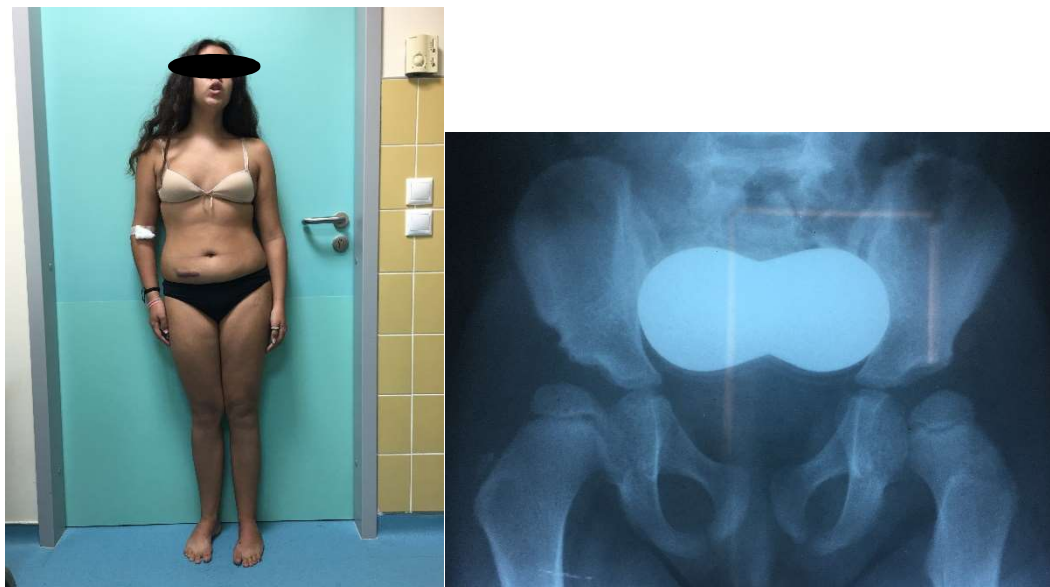
Κατά την επανεξέταση της ασθενούς σε παιδική και εφηβική ηλικία φάνηκε να έχει πλέον μια φυσιολογική μυοσκελετική λειτουργία χωρίς περιοριστικές παραμορφώσεις.



Εικόνα 30



Εικόνα 31



Εικόνα 32

Η ασθενής και ο πατέρας της υπεβλήθησαν σε καρυότυπο και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 10, ΒΣ, Άρρεν.

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 ετών. Ασθενής γεννηθείς με φυσιολογικό τοκετό, μετά τελειόμηνη κύηση. Περιγράφεται ένα

επεισόδιο μικρής αιμορραγίας κατά τον 3^ο μήνα της κύησης. 1^{ος} τόκος.

Γονείς ηλικίας 37 ο πατέρας και 35 η μητέρα.

Λόγος παραπομπής προς εξέταση οι κλινικά έκδηλες πολλαπλές σκελετικές δυσπλασίες.

Ειδικότερα η κλινική εικόνα του ασθενούς είχε ως εξής: ραιβοιπτοποδία Αρ κάτω άκρου, και απουσία μικρού δακτύλου δεξιού κάτω άκρου.

Από τα άνω άκρα φέρει βραχεία και κεκαμένα αντιβράχια, 2 λειτουργικά δάκτυλα δεξιού άνω άκρου και 3 δάκτυλα στο Αρ άνω άκρο.

Εκ του ακτινολογικού ελέγχου αναδεικνύεται έλλειψη περόνης δεξιού κάτω άκρου, βραχείες κερκίδες και απουσία ωλένης σε αμφότερα τα αντιβράχια.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 11, Β, Άρρεν

Ο ασθενής εξετάσθηκε για πρώτη φορά λίγες ημέρες μετά την γέννησή του.

Πρόκειται για 2^ο τόκο της οικογένειας γεννηθείς με καισαρική τομή.

Ο λόγος παραπομπής ήταν παραμορφώσεις δακτύλων και ιεροκοκκυγική απόφυση (Caudal appendage).

Από τον κλινικό έλεγχο το βρέφος έφερε εμμένουσα ιεροκοκκυγική απόφυση (Caudal appendage), υποπλαστικές ως και απούσες φάλαγγες άκρων δακτύλων (μορφολογία βλάβης που παραπέμπει σε σύνδρομο αμνιακών ταινιών). Οπίσθια κλίση αυτιών άμφω.



Εικόνα 33



Εικόνα 34

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε έλλειψη ονυχοφόρων φαλαγγών δεξιού άνω άκρου (αντίχειρα, μέσου, παράμεσου και μικρού δακτύλων.)

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 12, Γ θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς, 9 μηνών.

Λόγος παραπομπής ήταν ένα ιστορικό υποθυρεοειδισμού υπό θεραπεία και δερματικές αλλοιώσεις.

Πρόκειται για βρέφος από τελειόμηνη κύηση με βάρος γέννησης 3300γρ με καισαρική τομή. Ο λόγος της καισαρικής τομής δεν περιγράφεται. 1^{ος} τόκος.

Ειδικότερα κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί εμφανίζει παχυσαρκία, φέρει ένα πανσεληνοειδές προσώπεια, καθίζηση βάσης ρινός, μικρό μέγεθος ρινός, βραχεία και παχιά δάκτυλα άνω και κάτω άκρων, σκληρυντικές περιοχές δέρματος (osteoma cutis).

Παρόμοιες δερματικές αλλοιώσεις εμφανίζει και η μητέρα που είναι και στους δύο κινητές στην ψηλάφηση.

Από τον ακτινολογικό έλεγχο αναδεικνύεται βραχυδακτυλία χωρίς αξονικές παραμορφώσεις.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 13, ΓΠ, Άρρεν

Ηλικία κατά την εξέταση 17 μηνών.

Λόγος παραπομπής ασθενούς: ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα και δυσμορφία δακτύλων άκρου ποδός.

Γεννηθείς με καισαρική τομή λόγο αλλοίωσης παλμών, με βάρος γέννησης 3250γρ και μήκος σώματος 50 εκ.

Από τον κλινικό έλεγχο το βρέφος φέρει υποπλασία μέσης γραμμής προσώπου, επίκανθος, υπερτελορισμό, βραχυδακτυλία άνω άκρων άμφω, συνδακτυλία 4^{ου} και 5^{ου} δακτύλου άκρων ποδών άμφω, και δύσμορφο μεγάλο δάκτυλο δεξιού άκρου ποδός.



Εικόνα 35



Εικόνα 36

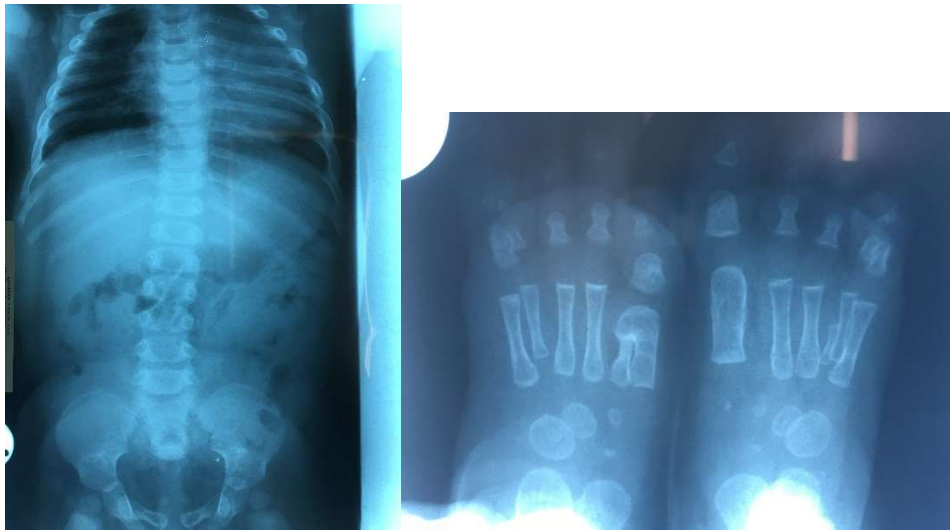
Εκ του ακτινολογικού ελέγχου οι συνδακτυλίες φαίνονται κυρίως δερματικές άκρων ποδών άμφω και ένα υπεράριθμο 1^ο μετατάρσιο αριστερά και ένα ακόμη πολύ μικρότερο του φυσιολογικού υπεράριθμο μετατάρσιο δεξιά μεταξύ 3^{ου} και 4^{ου} . Το σχήμα της φάλαγγας του μεγάλου δακτύλου είναι ανώμαλο.



Εικόνα 37



Εικόνα 38



Εικόνα 39

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 14 ΓΜ, Θήλυ

Ασθενής εξετάσθηκε σε ηλικία 18 μηνών.

Ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων χαμηλής βίας.

Νεογνό από φυσιολογικό τοκετό με βάρος γέννησης 3250γρ και μήκος σώματος κατά την γέννηση 52εκ.

Κάταγμα αντιβραχίου από τον 9^ο μήνα ζωής και τον 16^ο μήνα. Σε ηλικία 17 μηνών κάταγμα διάφυσης κνήμης.

Κατά την κλινική εξέταση του ασθενούς δεν φαίνονται αξονικές παραμορφώσεις περιφερικού σκελετού και οι σκληροί χιτώνες των οφθαλμών έχουν χρώμα γαλάζιο.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο φαίνονται σημεία πώρωσης κατάγματος κερκίδας και ήπια γωνίωση διάφυσης δεξιάς κνήμης.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 15 ΓΧ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενή 10 ετών.

Λόγος παραπομπής το κοντό ανάστημα του ασθενή για την ηλικία του.

Χωρίς επιπλοκές περιγεννητική περίοδος, καισαρική τομή και βάρος γέννησης 3650γρ.

Ηλικίες γονέων 45 ετών.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει μακροκεφαλία, βραχυσωμία και ύψος κάτω από το 3% στην καμπύλη ύψους.



Εικόνα 40

Ο ασθενής έχει 2 κλινικά υγιή μεγαλύτερα αδέρφια έναν αδελφό και μια αδελφή. Το ύψος της μητέρας του ασθενούς είναι 1,40μ.

Ο ακτινολογικός έλεγχος δεν αναδεικνύει παθολογικά ευρήματα. Έγινε έλεγχος άνω άκρων, ολόκληρης σπονδυλικής στήλης και λεκάνης – ισχίων.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 16, ΔΓ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2μηνών.

Λόγος παραπομπής οι μη συντονισμένες οφθαλμικές κινήσεις.

Πρόκειται για 1ο τόκο οικογένειας με ηλικία πατέρα 35 και μητέρας 33. Τελειόμηνη κύηση με βάρος γέννησης 5630γρ, περιφέρεια κεφαλής κατά την γέννηση 42 εκ και μήκος σώματος 59 εκ.

Από το αναμνηστικό των γονέων προκύπτει ότι ο φαινοτυπικά υγιείς πατέρας σε ηλικία 26 ετών διαγνώστηκε με οστεοπέτρωση.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το βρέφος παρουσιάζει αδυναμία εστίασης βλέμματος χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα.

Βυθοσκόπηση καταγράφει αποχρωματισμό οπτικών θηλών, λέπτυνση αγγείων ιδίως Αρ οφθαλμού και διάσπαση χρωστικής αμφιβληστροειδούς άμφω.

Ο ακτινολογικός έλεγχος του βρέφους αναδεικνύει έντονη ακτινοσκιερότητα οστών σπονδυλικής στήλης με χαρακτηριστική εικόνα ως επί 'Rugger jersey' και ενδοοστών στα μακρά οστά με κατάληψη μεγάλου μέρους του αυλού των μακρών αλλά και σπογγώδους της λεκάνης.

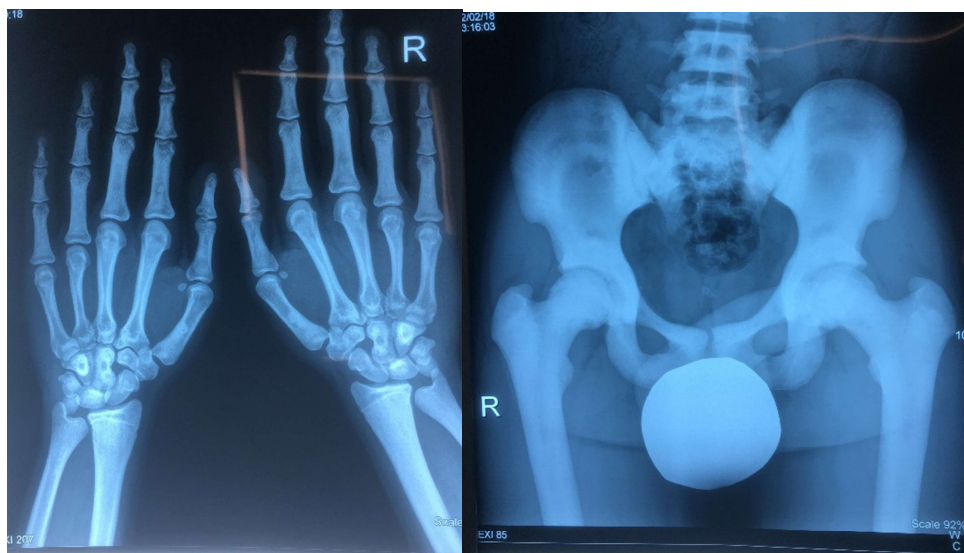
Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Επανεξέταση του ασθενούς σε ηλικία 20 ετών:

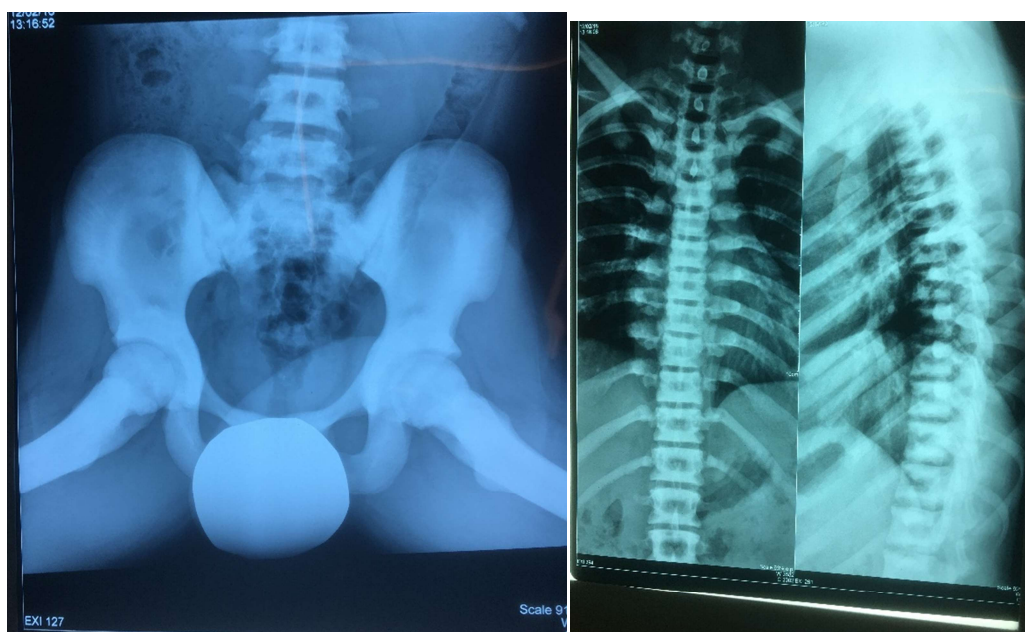
Φοιτητής ιστορίας, εκ των οφθαλμών Αρ έχει μόνο αντίληψη φωτός και δεξιά 1/10 όρασης.

Σε ηλικία 9 ετών υπέστη κάταγμα ισχίου χαμηλής βίας το οποίο πορώθηκε επιτυχώς με συντηρητική αγωγή.

Πλήρες εύρος κίνησης αρθρώσεων.



Εικόνα 41



Εικόνα 42

Ασθενής 17, ΔΘ, Άρρεν

1^η εξέταση ασθενούς σε ηλικία 5 ετών και τελευταία επανεξέταση σε ηλικία 47 ετών.

Λόγοι αρχικής παραπομπής: εμμένουσα οσφυαλγία χωρίς νευρολογικό έλλειμμα, νοητική καθυστέρηση, ιχθύαση δέρματος.

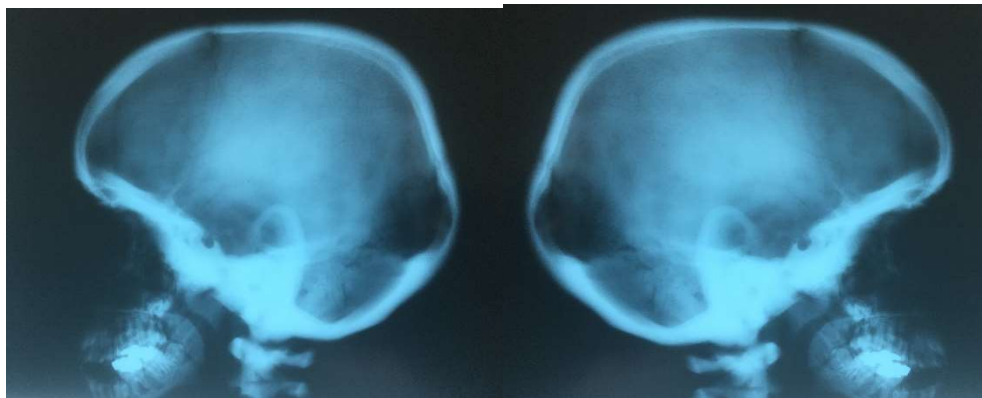
Το παιδί 2^ο τόκος οικογένειας με την αδελφή του ασθενούς να είναι κλινικά υγιής από τελειόμηνη κύηση χωρίς επιπλοκές.

Οι ηλικίες των γονέων κατά την πρώτη εξέταση του ασθενούς ήταν 69 του πατέρα και 53 της μητέρας.

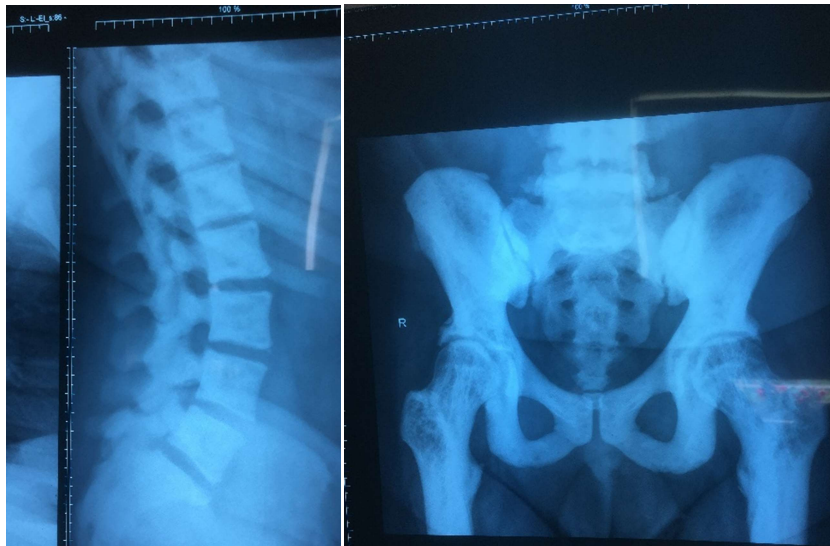
Ο ασθενής περπάτησε πρώτη φορά 18 μηνών και μίλησε σε ηλικία 2 ετών.

Κατά τον κλινικό έλεγχο εμφανίζει ιχθύαση δέρματος σε όλο το σώμα ακόμη και στο κρανίο, με φουσαλιδώδες εξάνθημα. Φέρει υποπλαστικά νύχια και έχει σημεία νοητικής στέρησης.

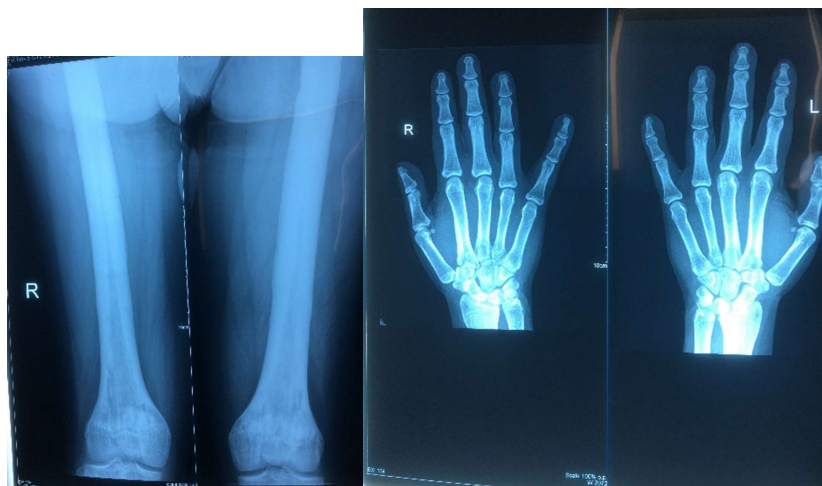
Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε εικόνα ενδοοστών από τα μακρά οστά και αντικατάσταση σπογγώδους οστού από φλοιώδους χροιάς οστού στην λεκάνη και το κρανίο.



Εικόνα 43



Εικόνα 44



Εικόνα 45

Ο υπόλοιπος παρακλινικός έλεγχος ανέδειξε ετεροζυγοτία β-μεσογειακής αναιμίας με εικόνα υποχρωμίας και ανισοκυττάρωσης με κυτταροβριθή μυελό ως προς τις μυελικές σειρές.

Κατά την επανεξέταση σε ηλικία πλέον 47 ετών ο ασθενής είναι υπό αγωγή με Kerpa για επιληψία και β-blocker για ταχυαρρυθμία.

Παχύσαρκος ασθενής με δυσκολία βάδισης από την ηλικία των 35, δυσκολία έγερσης από καθιστή θέση και βραχύ βηματισμό. Αναφέρεται ακράτεια ούρων από 5ετία.

Προοδευτικά επιδεινούμενη επικοινωνία από την ηλικία των 30 με επανάληψη λέξεων.

Κατά τον κλινικό έλεγχο ο ασθενής έχει περιορισμό κίνησης ισχίων άμφω με καλό εύρος κίνησης γονάτων χωρίς κριγμό και χωρίς ύδραρθρο.



Εικόνα 46



Εικόνα 47

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 18, ΔΝ, Θήλυ

Πρώτη εξέταση ασθενούς σε ηλικία 10 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 2 ετών.

Λόγος παραπομπής το τερατολογικό εξάρθημα ισχίων άμφω με συνοδό ραιβοιπποποδία.

Βρέφος από δίδυμη κύηση χωρίς IVF, με ολιγοϋδράμνιο από την 12^η εβδομάδα κύησης γεννηθείς με καισαρική τομή. 2^η γέννηση καθώς έχει έναν κλινικά υγιή αδελφό ηλικίας 9 ετών. Βάρος γέννησης 1950γρ.

Οι γονείς κατά την εξέταση ήταν ηλικίας 35 ο πατέρας και 34 η μητέρα.

Από τον κλινικό έλεγχο το βρέφος έχει ραιβοιπποποδία άμφω, εξάρθημα ισχίων άμφω βραχύ αυχένα και χαμηλή πρόσφυση αυτιών.



Εικόνα 48

Εκ του ακτινολογικού ελέγχου όπου πέραν των ακτινογραφιών έγιναν και μαγνητική τομογραφία και αξονική ισχίων ανέδειξαν: αβαθείς δυσπλαστικές κοτύλες, βραχείς δυσπλαστικούς αυχένες μηριαίων άμφω, εξάρθημα ισχίων άμφω και ελάσσονες τροχαντήρες σε ψευδάρθρωση με την θέση της αληθούς κοτύλης και οι κεφαλές σε θέση νεοκοτύλης. Οι δε μείζονες τροχαντήρες παρουσιάζουν ανάσπαση και βρίσκονται σε παθολογικά μικρή απόσταση από τις μηριαίες κεφαλές.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 19, ΔΠ Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 25 ετών και επανεξέταση ασθενούς σε ηλικία 40 ετών.

Λόγος αρχικής εξέτασης το χαμηλό ανάστημα για την ηλικία της.

3^{ος} τόκος γονέων ηλικίας 32 ο πατέρας και 28 η μητέρα κατά την γέννηση. Η ασθενής έχει 2 υγιείς κλινικά αδελφές ηλικιών 30 και 28 αντίστοιχα. Γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας χωρίς να έχουν καταγραφεί περιγεννητικές επιπλοκές.

Εκ του κλινικού ελέγχου η ασθενής έχει υπερτελορισμό, στραβισμό, καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, θολωτή υπερώα, ανωμαλίες οδοντοστοιχίας, μικρογναθία, ασυμμετρία στήθους, ριζομελικού τύπου βραχεία άνω άκρα και κοιλονυχία.



Εικόνα 49



Εικόνα 50



Εικόνα 51

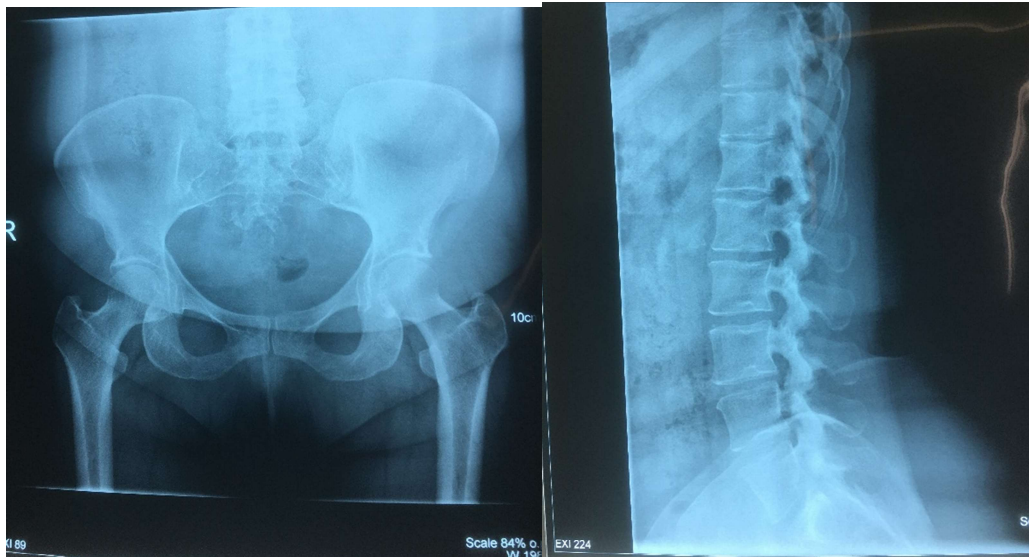
Από τον ακτινολογικό έλεγχο φαίνεται τυπική εικόνα παραμόρφωσης πηχεοκαρπικής τύπου Madelung με εσοχή επί της κερκίδας για την έκφυση του συνδέσμου Vickers. Κυρτή κερκίδα άμφω με εξάρθρωμα κεφαλής κερκίδας δεξιά και εξάρθρωμα άπω κερκιδολενικής άρθρωσης άμφω.



Εικόνα 52



Εικόνα 53



Εικόνα 54

Από την ενημέρωση του ιστορικού κατά την επανεξέταση σε ηλικία 40 ετών αναφέρεται επεισόδιο υπαραχνοειδούς αιμορραγίας συνέπεια ανευρύσματος του μεσολοβίου για το οποίο υπεβλήθη σε χειρουργική επέμβαση. Υπό θεραπεία δευτεροπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας (ανεπάρκεια GH, ACTH). Χρόνιο άλγος αγκώνων και γονάτων μηνισκεκτομή από 5ετία.

Σωματομετρικά μεγέθη κατά την επανεξέταση:

Ύψος κορμού 68 εκ, κάτω άκρων 73 εκ και συνολικό ύψος 148εκ.

Εικόνα ριζομέλιας με τα άνω άκρα στην ανατομική θέση όρθια να καταλήγουν κεφαλικά του μείζονα τροχαντήρα.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 20, ΕΑ, θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς, 1 έτος.

Λόγος παραπομπής, κοντό ανάστημα.

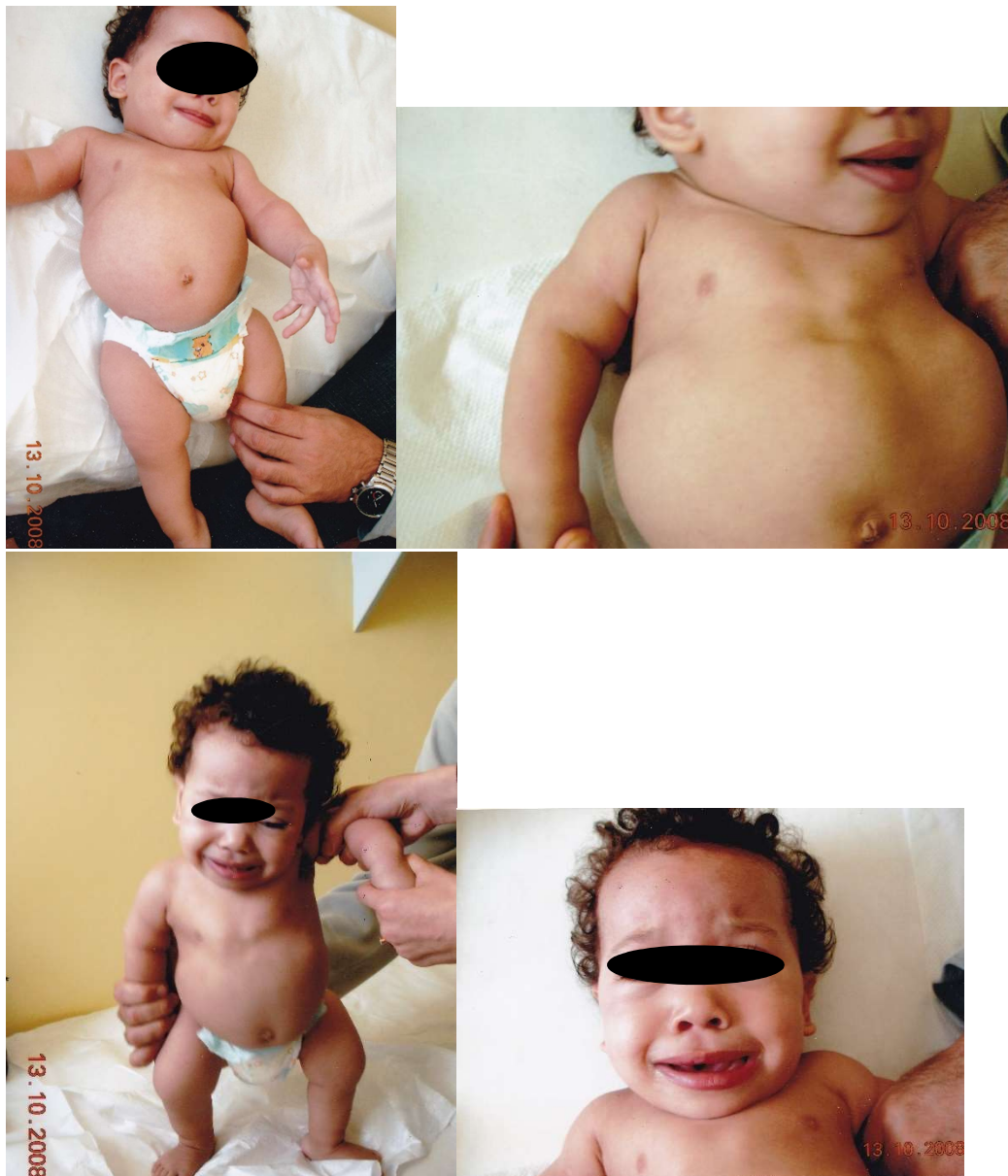
Βάρος γέννησης 2300γρ, κύηση παρατεταμένη 41 εβδομάδων.

Γέννηση με καισαρική τομή, πρωτότοκος κύηση γονέων ηλικίας 34

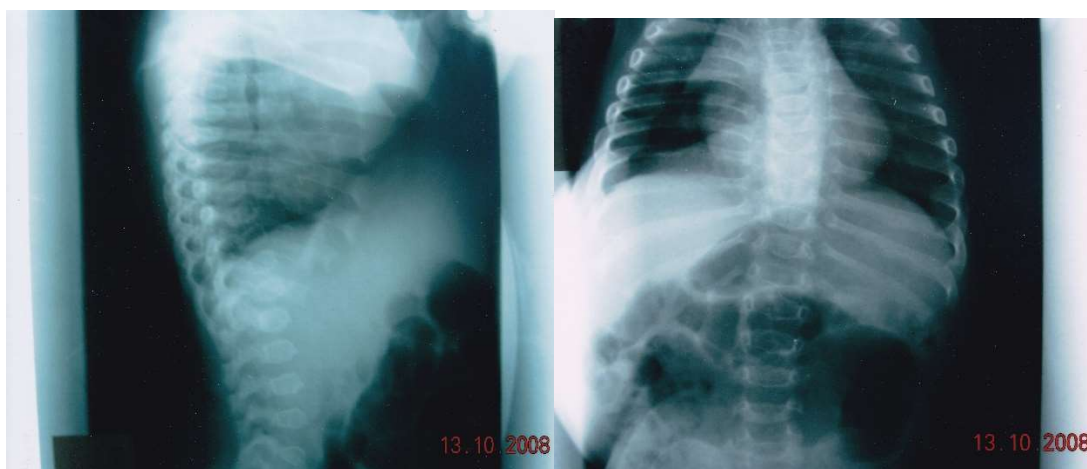
ο πατέρας και 25 η μητέρα. Κατά την κύηση ο υπερηχογραφικός έλεγχος έδειξε βραχεία άκρα, παρόλα αυτά όμως η μητέρα επέλεξε να προχωρήσει με την κύηση.

Εκ του κλινικού ελέγχου του βρέφους έχει μικρή μύτη με καθίζηση ριζορινίου, επίκανθος οφθαλμών, ανεστραμμένα πτερύγια ρινός με αποστρογγυλομένο ακρορίνιο, σχιστία υπερώας χειρουργηθείσα σε ηλικία 3 μηνών, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, τροπιδοειδής θώρακας (pectus carinatum), βραχύς αυχένας, ριζομελικού τύπου κοντό ανάστημα.

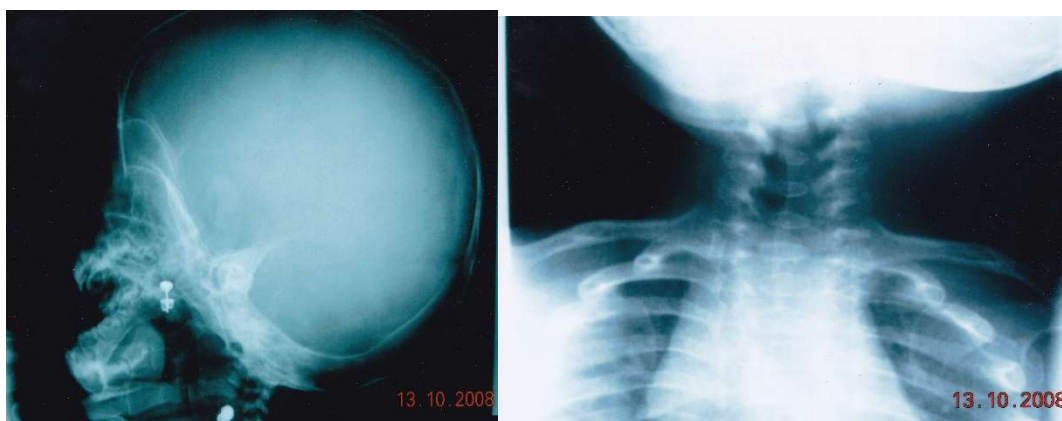
Τα σωματομετρικά στοιχεία του βρέφους κατά την εξέταση ήταν ΒΣ: 6,1kg (Ε.Θ <<3^η), Μήκος σώματος: 51εκ (Ε.Θ <<<3^η), περίμετρος κεφαλής: 46,5 (Ε.Θ 90^η)



Ο ακτινολογικός έλεγχος του βρέφους ανέδειξε την κλινική εικόνα του rectus carinatum με διαπλάτυνση στερνικών άκρων πλευρών, αποπλάτυνση σπονδυλικών σωμάτων, υποπλαστικές λαγόνιες πτέρυγες με οριζοντιοποίηση κοτυλών και κυπελλοειδή διαμόρφωση μεταφύσεων. Επίσης καταγράφεται υποπλασία σπλαχνικού κρανίου.



Εικόνα 56



Εικόνα 57

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 21, ΕΝ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 6 ετών, επανεξέταση σε ηλικία 16 και 20 ετών.

Λόγος παραπομπής το κοντό για την ηλικία του ανάστημα και μια ανισοσκελία κάτω άκρων.

Πρόκειται για παιδί από κλινικά υγιείς γονείς γεννηθέν με φυσιολογικό τοκετό μετά τελειόμηνη κύηση.

Από την κλινική εκτίμηση δεν προκύπτουν ιδιαίτερες παραμορφώσεις πέραν του κοντού αναστήματος και μιας ανισοσκελίας της τάξης των 3εκ.

Εκ του ακτινολογικού ελέγχου παρουσιάζει παραμόρφωση των άνω επιφυσειακών πετάλων των Θ12 και Ο1 σπονδυλικών σωμάτων. Από τα μακρά οστά παρουσιάζει διεύρυνση μεταφύσεων.

Ο λοιπός παρακλινικός έλεγχος είναι χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 22, ΖΓ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς, 1 ετών.

Λόγος παραπομπής η ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη.

Παιδί γεννηθέν με καισαρική τομή λόγω ελλιπών συσπάσεων, τελειόμηνη κύηση. Κατά την γέννηση το βρέφος είχε κάνει εισρόφηση μηκωνίου και κυανωτικό εισήχθη στην μονάδα ΜΕΘ νεογνών, όπου και νοσηλεύτηκε για 10 ημέρες. Βάρος γέννησης 2600γρ.

5^{ος} τόκος με τρεις αδελφές και έναν αδελφό κλινικά υγιείς γονέων ηλικίας 40 ο πατέρας και 39 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φαίνεται να έχει στραβισμό, σημεία βαριάς ψυχοκινητικής νόσου, εκ των οφθαλμών εμφανίζει νυσταγμό οριζόντιο και κάθετο. Το ύψος του παιδιού ήταν 67εκ (< 3^η). Παρατηρούνται επίσης πλαγιοκεφαλία, ασυμμετρία προσώπου, θολωτή υπερώα, οπισθομικρογναθία, χαμηλή πρόσφυση αυτιών με ανώμαλη ελίκωση, έκτοπη θηλή, χαλαρές αρθρώσεις, αντίχειρα πλατύς και σε μη φυσιολογική θέση, απουσία 4^{ου} & 5^{ου} δακτύλων άκρων ποδών άμφω.

Επίσης από το ιστορικό αναφέρονται: κρυπορχία δεξιά και συστροφή αριστερού όρχεος χειρουργικά αντιμετωπισθέντα, επεισόδια σπασμών και καθυστερημένη κινητική εξέλιξη.

Από τον ακτινολογικό έλεγχο το παιδί είχε απλασία περόνης άμφω, εξάρθρημα κεφαλών κερκίδων άμφω, απλασία περιφερικής ωλένης δεξιά. Σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είχε ασυμμετρία υπαραχνοειδούς και καθυστέρηση μυελίνωσης.

Οι υπέρηχοι καρδιάς και κοιλίας ήταν φυσιολογικά όπως χωρίς παθολογικά ευρήματα ήταν και ο οφθαλμολογικός και ακουολογικός έλεγχος.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 23, Ζ, Άρρεν

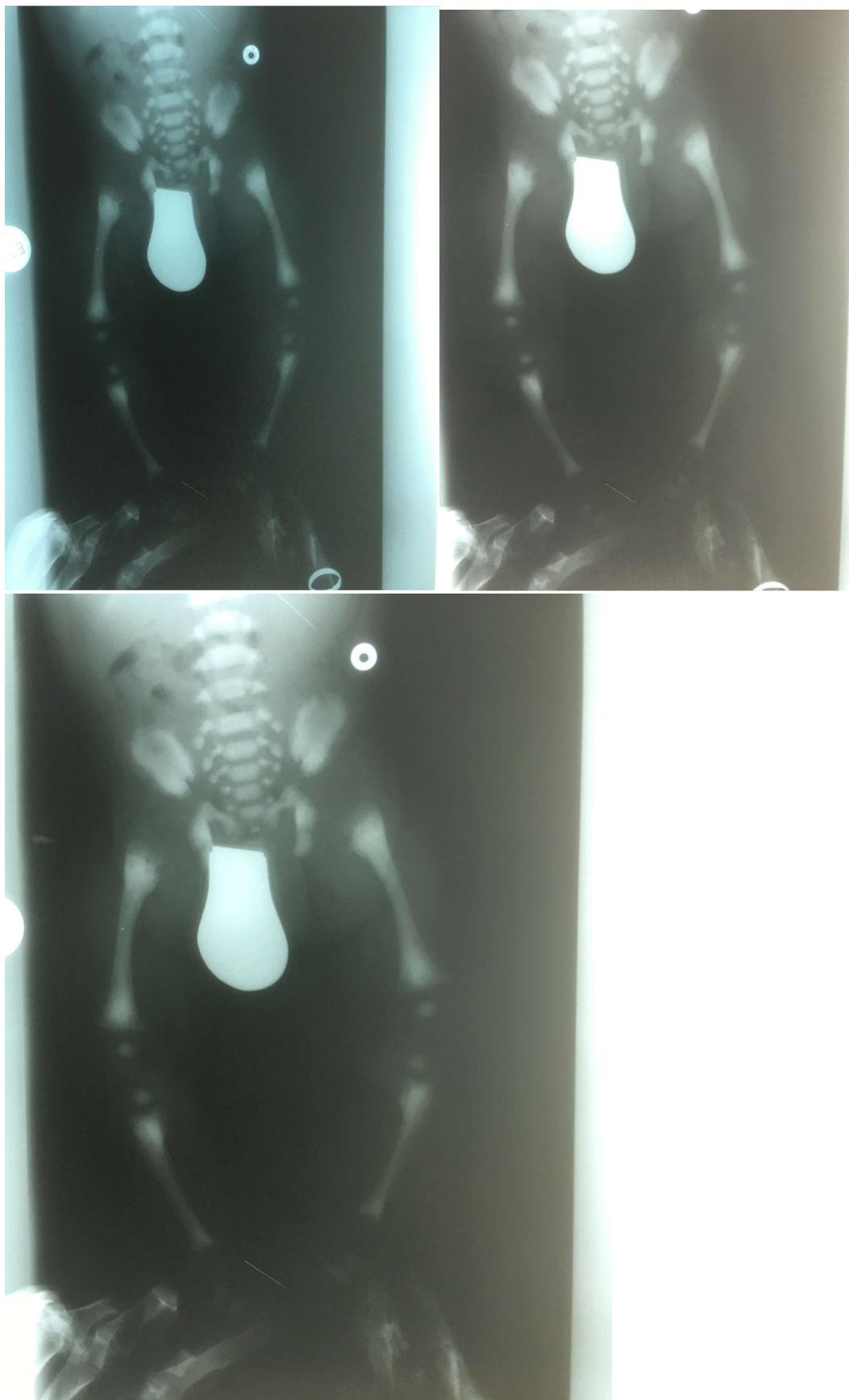
Ηλικία πρώτης εξέτασης, 4 μηνών.

Λόγος παραπομπής τυχαία παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα κατά την νοσηλεία για αναιμία και λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού.

Από το περιγεννητικό αναμνηστικό, το παιδί γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό μετά κύηση 38 εβδομάδων. Βάρος γέννησης 2400γρ. Ηλικία γονέων: πατέρας 47 ετών μητέρα 39 ετών, πρωτότοκος κύηση.

Εκ του κλινικού ελέγχου το παιδί ελέγχεται για πιθανή τύφλωση, έχει ψηλαφητό σπλήνα, υπερτελορισμό, καθίζηση ρίζας ρινός, χαμηλή θέση αυτιών και παρουσιάζει ανωμαλίας δερμογλυφικών στις παλάμες.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο αναδεικνύεται διάχυτη αύξηση οστικής πυκνότητας ιδιαίτερα στις μεταφύσεις, πλατυσπονδυλία, διεύρυνση τριακτινωτών χόνδρων στα λαγόνια οστά, υποπλαστικές κοτύλες άμφω και διεύρυνση επιφύσεων. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου ανέδειξε ελεύθερα οπτικά τρήματα με εύρος 2-3mm που είναι φυσιολογικές τιμές για αυτή την ηλικία αυτή και επιπλέον εικόνα σκλήρυνσης των οστών της βάσεως του κρανίου.



Εικόνα 58

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 24, ΖΓΔ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 5 ετών.

Λόγος παραπομπής προς εξέταση το κοντό για την ηλικία της ασθενούς ανάστημα.

Από το περιγεννητικό ιστορικό της ασθενούς αναφέρεται τελειόμηνη κύηση, με φυσιολογικό τοκετό. Το βάρος γέννησης της ασθενούς ήταν 2820γρ. Πατέρας 34 ετών και μητέρα 31 κατά την γέννηση.

Από τον κλινικό έλεγχο προκύπτουν χαμηλές σωματομετρικές τιμές για την ηλικία της ασθενούς: ύψος 88εκ. Σε επανεξέταση σε ηλικία 6,5 ετών είχε ύψος 92 εκατοστά (<3ηΕΘ) και βάρος 10,5 κιλά. Παρουσιάζει ήπια ψυχοκινητική καθυστέρηση και άρχισε πρόγραμμα λογοθεραπείας, πρώτη βάδιση ασθενούς καταγράφεται στους 18 μήνες, έντονο βλέμμα, τριγωνικό προσώπείο, χαμηλή πρόσφυση ωτών, βραχύ αυχένα και θολωτή υπερώα. Υπερελαστικότητα αρθρώσεων.

Μορφολογικά μοιάζει με την μητέρα της η ασθενής και σημειώνεται ότι η μητέρα έχει χαμηλό ύψος χωρίς άλλες κλινικές παραμορφώσεις από τα μακρά οστά,



Εικόνα 59

Κατά τον παρακλινικό έλεγχο της ασθενούς έγιναν έλεγχος υπόφυσης, νευροπόφυσης και υποθαλάμου με MRI χωρίς παθολογικά ευρήματα. Ακουόγραμμα φυσιολογικό. Λειτουργία θυροειδή και χοληστερόλης φυσιολογικά. Βρέθηκε χαμηλή τιμή IGF1: 54,1 (φτ. 88-474) οπότε και άρχισε θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Κατέγραψε αρχικά μετά την έναρξη της θεραπείας μια πρόοδος με 23 εκ σε ένα έτος έπειτα όμως σταμάτησε να ψηλώνει.

Η μέτρηση οστικής ηλικίας σε ηλικία 5,5 ετών έδειξε οστική ηλικία 3 ετών και 6 μηνών.

Ο ακτινολογικός έλεγχος του λοιπού σκελετού ανέδειξε λέπτυνση μακρών οστών.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 25, ΖΣ, άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 1 έτος.

Λόγος παραπομπής μια συγγενής δυσπλασία δεξιού άνω άκρου.

Από τον περιγεννητικό ιστορικό προκύπτει ότι πρόκειται για το 2^{ος} τόκος οικογένειας, μετά κύηση 40 εβδομάδων γεννηθέν με φυσιολογικό τοκετό με βάρος γέννησης 3400γρ. Κατά τον 7^ο μήνα της κύησης η μητέρα έλαβε φαρμακευτική αγωγή λόγω συσπάσεων.

Κατά τον κλινικό έλεγχο παρατηρείται με δυσκαμψία αγκώνος δεξιά, περιορισμός, υποπλασία αντίχειρα με ένα βραχύτερο δεξιό άνω άκρο και σημαντικό περιορισμό πρηνισμού-υπτιασμού.

Έχει έναν παθητικό και ενεργητικό περιορισμό στροφής κεφαλής δεξιά. Αναφέρεται προηγούμενη θεραπεία για πλαγιοκεφαλία από την γέννησης με ασκήσεις και χαμηλή πρόσφυση αυτιών.

Τα λοιπά σωματομετρικά στοιχεία (ύψος βάρος και περίμετρος κεφαλής) ήταν φυσιολογικά για την ηλικία του.



Εικόνα 60

Ο ακτινολογικός έλεγχος κατέγραψε συγγενές εξάρθημα κεφαλής κερκίδας, βραχεία και κυρτή κερκίδα, συνοστέωση κερκιδολενικής άρθρωσης.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 26, Κ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς, 1 έτος.

Λόγος παραπομπής, δυσαναλογία κορμού άκρων.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται τελειόμηνη κύηση, φυσιολογικός τοκετός, χωρίς επιπλοκές κατά την κύηση.

Αμέσως μετά την γέννηση διαπιστώθηκε πνευμονική υπέρταση. Σε ηλικία 16 ημερών υπεβλήθη σε Αρ θωρακοτομή στο ύψος του 4^{ου} μεσοπλευρίου διαστήματος. Πνεύμονες αιμοβριθείς. Ακολούθησε προσεκτική παρασκευή ευμεγέθους αρτηριακού πόρου διαμέτρου ίσης με αυτή της κατιούσης θωρακικής αορτής.

Κατά το κλινικό έλεγχο το βρέφος έχει χαμηλή πρόσφυση αυτιών με ανώμαλη ελίκωση, κωδωνοειδή θώρακα. Τα άκρα είναι δυσανάλογα κοντύτερα από τον κορμό. Επιπλέον παρατηρείται θολερότητα κερατοειδούς.

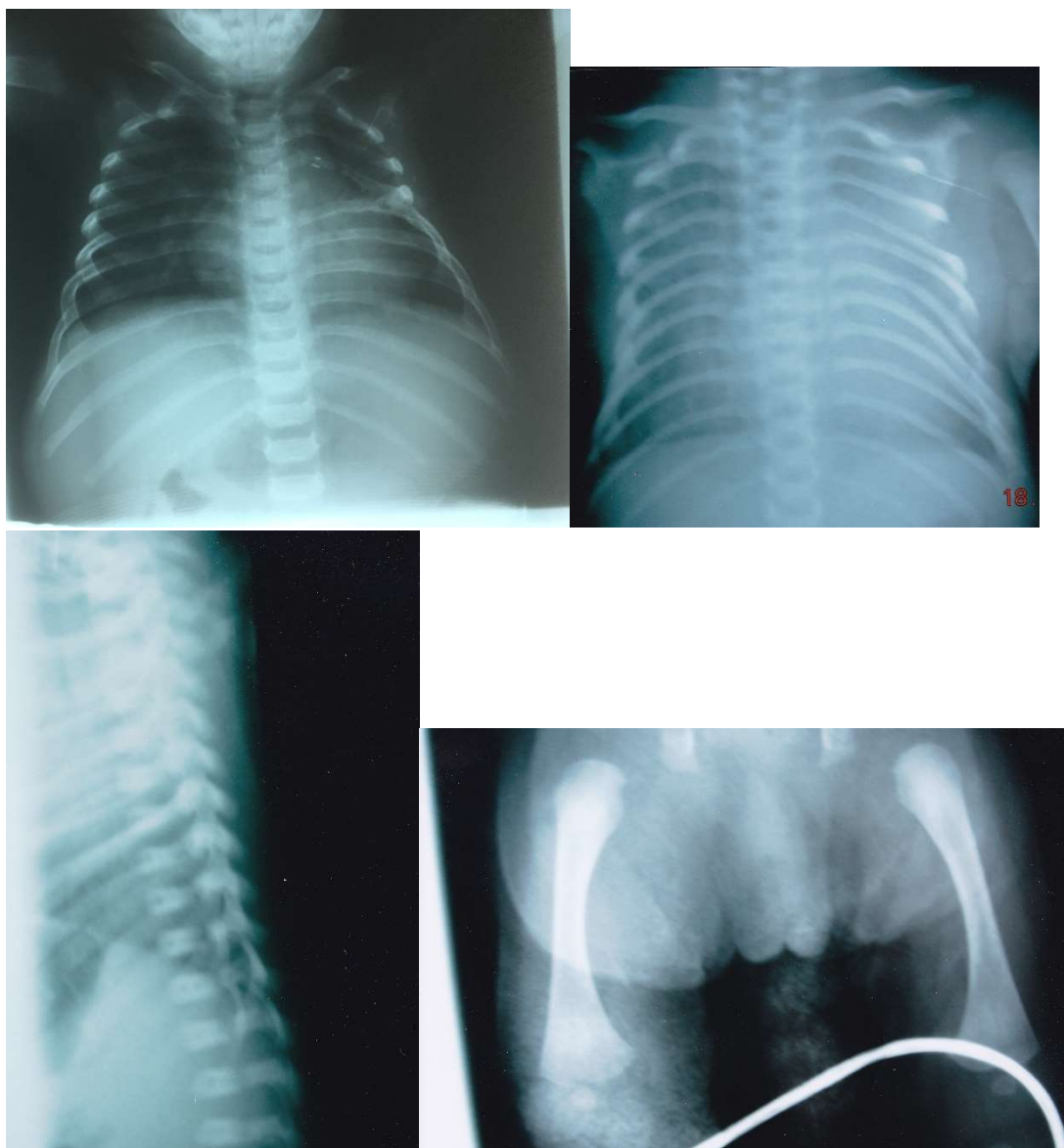


Εικόνα 61

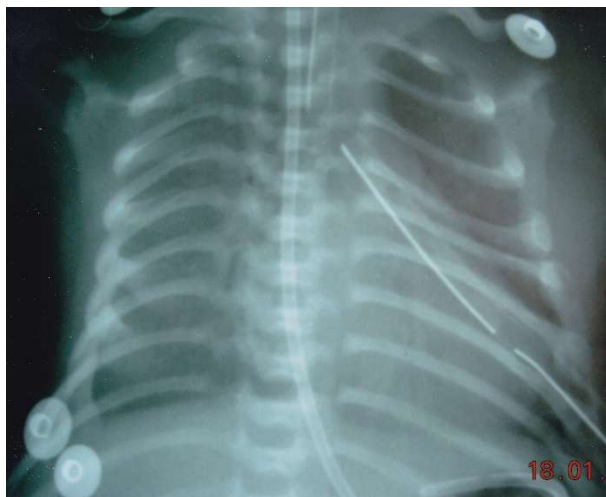


Εικόνα 62

Εκ του ακτινολογικού έλεγχου της σπονδυλικής στήλης φαίνεται ελαφρά κύφωση, πρόσθια γωνιώδης παραμόρφωση των Ο1 και Ο2, βραχείες αποφύσεις σπονδύλων. Στα μακρά οστά παρατηρούνται σχετικά βραχεία βραχιόνια και μηριαία οστά. Από τον έλεγχο λεκάνης και ισχίων αναδεικνύεται υποπλασία λαγονίων με μια χαρακτηριστική ανωμαλία άμφω. Συγκεκριμένα μια οστική προβολή κατά το μέσον αυτής προς τα κάτω και άκανθα κατά την περιφέρεια ένθεν και ένθεν. Επιπλέον ατελής οστεοποίηση ηβικών οστών και αποστρογγυλοποίηση με σχετική διάυγαση των άνω μεταφύσεων των μηριαίων.



Εικόνα 63



Εικόνα 64

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 27, ΚΑ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς, 9 μηνών.

4^{ος} τόκος οικογένειας με αδελφία 2 δίδυμα αγόρια και μια αδελφή που δεν έχουν παθολογικά εξωτερικά χαρακτηριστικά. Ηλικία γονέων, 24 ετών ο πατέρας και 21 ετών η μητέρα. 37 εβδομάδων κύηση με καισαρική, λόγω προηγηθείσας. Περίμετρος κεφαλής κατά την γέννηση 31εκ.

Από τον κλινικό έλεγχο το βρέφος φέρει κύρτωση κνημών άμφω, ραιβοιπποποδία άμφω, κλινοδακτυλία μικρών δακτύλων άνω άκρων, συνδακτυλία 2^{ου} και 3^{ου} δακτύλου κάτω άκρων άμφω, υποπλαστική φάλαγγα δείκτη με έλλειψη ονυχοφόρου στο δεξιό άνω άκρο. Συγκάμψεις γονάτων με ορατά εντυπώματα στην περιοχή των γονάτων. Επιπλέον φέρει λεπτό άνω χείλος και επιπέδωση του λοβίου του ωτός και κρυπορχία άμφω.



Εικόνα 65

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε συγγενή έλλειψη περιφερικού τεταρτημόριου κνήμης, κύρτωση κνήμης και περόνης. Οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι εγκεφάλου και κοιλίας δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 28, ΚΚ, θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 7 ετών.

Λόγος παραπομπής, πολλαπλές εξοστώσεις υπό διερεύνηση.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται φυσιολογική κύηση, τελειόμηνη, με φυσιολογικό τοκετό, κεφαλική προβολή. Βάρος γέννησης 2560γρ. 2^{ος} τόκος με αδελφή μεγαλύτερη κατά 4 έτη

χωρίς κλινικά παθολογικά ευρήματα. Ηλικία αμφότερων γονέων κατά την γέννηση 36 έτη.

Κατά τον κλινικό έλεγχο δεν αναδεικνύονται αξονικές παραμορφώσεις άκρων ούτε έλλειμα κινητικότητας αρθρώσεων. Ψηλαφητά μορφώματα με σκληρή υφή, μη κινητά στον αριστερό μηρό και δεξιό αντιβράχιο συμβατά με την υπό διερεύνηση νόσο πολλαπλών εξοστώσεων.

Από το ιστορικό προκύπτει πως η μητέρα της ασθενούς έχει εξοστώσεις και υποθυρεοειδισμό υπό θεραπεία.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται εξόστωση δεξιού γόνατος με μίσχο και ευρεία βάση που προσφύεται στην έσω υπερκονδύλια περιοχή και με φορά τυπικά αντίθετη αυτής της επιφυσιακής πλάκας του περιφερικού μηριαίου. Επιπλέον εξόστωση στο άπω τριτημόριο της διάφυσης της κερκίδας.



Εικόνα 66

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 29, ΚΕ θήλυ

Γυναίκα 29 ετών έγκυος 24 εβδομάδων με δίδυμη κύηση μετά εξωσωματική γονιμοποίηση.

Λόγος εξέτασης, παθολογικά ευρήματα εμβρύου Β' προς αξιολόγηση.

Το έμβρυο β' εμφανίζει κεκαμένα μηριαία άμφω ενώ το δεξιό μηριαίο είναι βραχύτερο.

Από το ιστορικό της μητέρας αναφέρεται οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία για την οποία έκανε μεταμόσχευση προ 5 έτη με καλή εξέλιξη της νόσου.

Έγινε καρυότυπος των εμβρύων.

Ασθενής 30, Κ Μ-Ε, θήλυ

Ηλικία κατά την 1^η εξέταση, 5,5 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό ανάστημα για την ηλικία της ασθενούς.

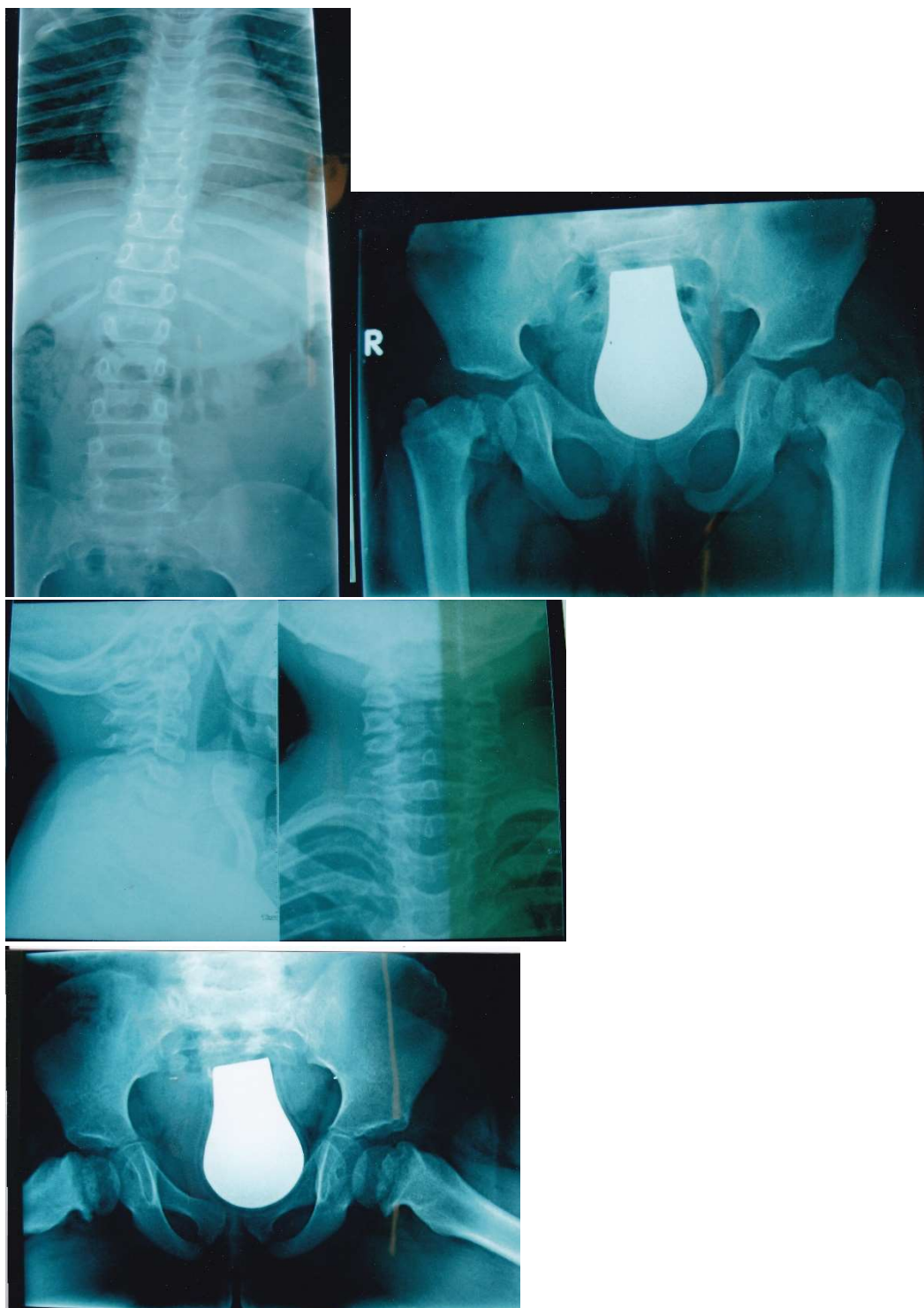
Πρωτότοκος κύηση, 35 εβδομάδων. Γέννηση με καισαρική τομή λόγω ισχιακής προβολής. Σωματομετρικά κατά την γέννηση:

Βάρος 2440γρ, περίμετρος κεφαλής 33εκ, μήκος σώματος 43,7.

Ηλικία γονέων 36 ο πατέρας και 35 η μητέρα. Κατά τον προγεννητικό έλεγχο με υπέρηχο βρέθηκαν βραχεία μηριαία οστά.

Ο κλινικός έλεγχος ανέδειξε χαμηλό ανάστημα, βραχύ αυχένα, λόρδωση και περιορισμό ισχίων άμφω.

Από τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται πλατυσπονδυλία ιδία ΟΜΣΣ, υποπλαστικές λαγόνιες πτέρυγες, οριζοντίωση κοτυλών άμφω, παθολογική ραιβότητα αυχένων ισχίων άμφω, κυπελλοειδής παραμόρφωση ισχίων και διεύρυνση αυξητικών πλακών ισχίων άμφω.

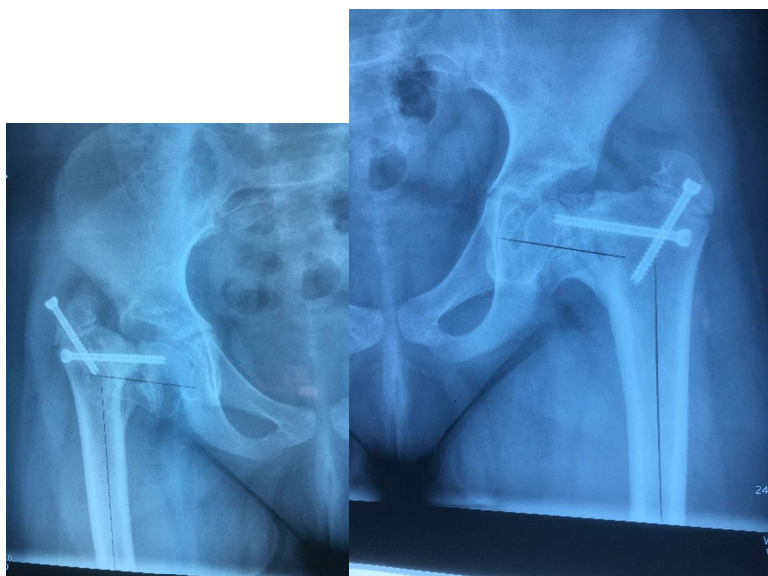


Εικόνα 67

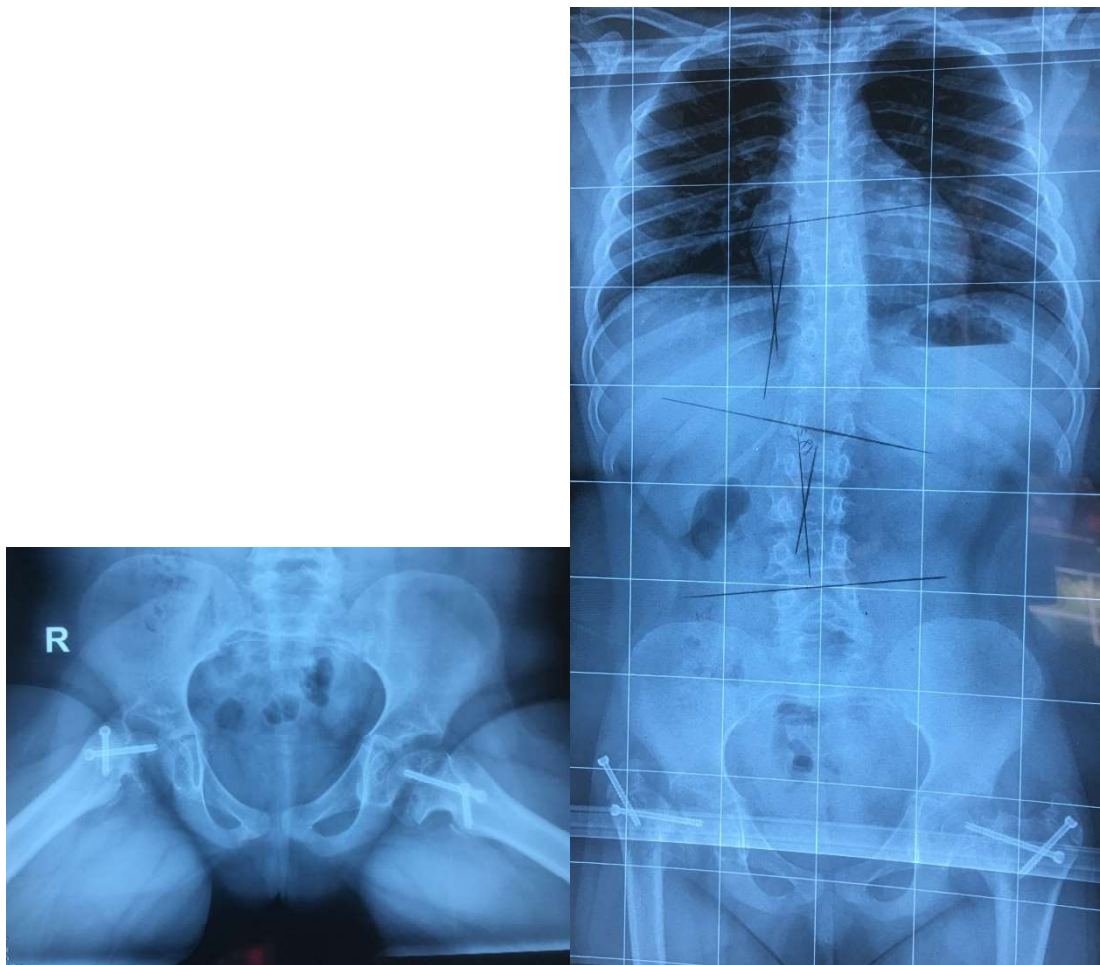


Εικόνα 68

Σε επανεξέταση ασθενούς σε ηλικία 12 ετών καταγράφεται πρότερη επέμβαση ισχίων με επιφυσιοδεση μείζονος τροχαντήρα και ήλωση κεφαλής μηριαίου προς αντιμετώπιση ραιβότητας ισχίου και επιφυσιολύσθησης κεφαλής αυτού. Πιθανή η ανάγκη συνέχισης ορθοπαιδικής παρέμβασης με οστεοτομία βλαισότητας προκειμένου να επέλθει περισσότερη διόρθωση. Η ασθενής έχει Trendelenburg gait. Μετεγενέστερος καρδιολογικός έλεγχος ανέδειξε κλάσμα εξώθησης 55% με πιθανή αρχόμενη ίνωση μυοκαρδίου υπό παρακολούθηση.



Εικόνα 69



Εικόνα 70



IMG_1562.MOV

Σωματομετρικά στοιχεία σε ηλικία 12 ετών: Ύψος 134,5 εκ /
κορμός 52εκ / μήκος κάτω άκρων 62 & 63 εκ.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό
έλεγχο DNA.

Ασθενής 31, ΚΣ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς, 4 έτη.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία του ανάστημα.

Ασθενής γεννηθείς με καισαρική τομή μετά τελειόμηνη κύηση.

Βάρος γέννησης 3360γρ, μήκος σώματος 46 εκ.

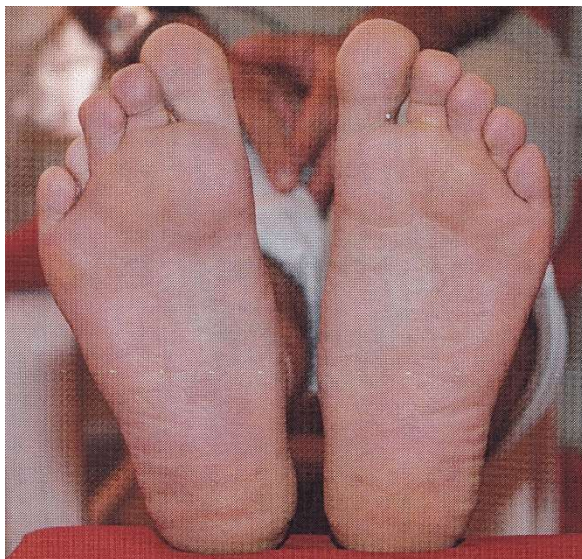
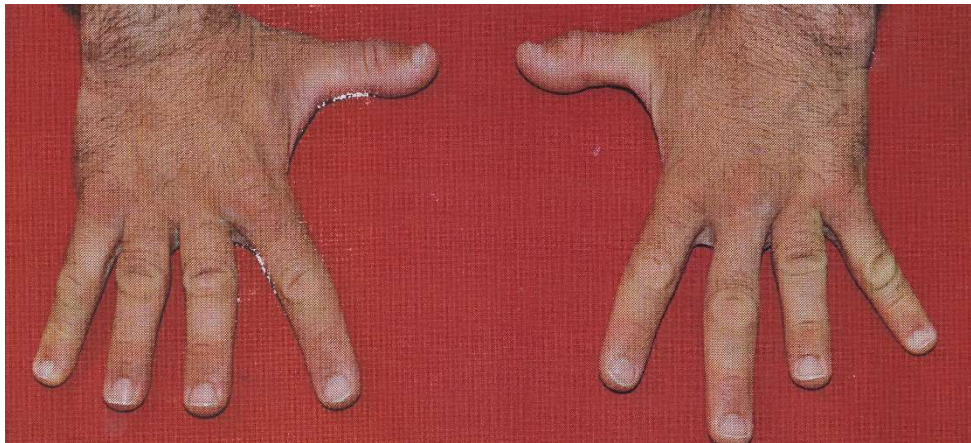
Μητέρα 27 ετών και πατέρας 36 ετών ετεροζυγώτης β μεσογειακής αναιμίας.

Προηγηθείσα δίδυμος κύηση με εξωμήτριο γονιμοποίηση που κατέλεξε σε εμβρυικό θάνατο αμφοτέρων των εμβρύων.

Ο κλινικός έλεγχος ανέδειξε, νησίδες υποκυανές δέρματος κορμού με σημεία οστεοποίησης χορίου και κερατινική υφή. Βραχεία μηριαία οστά. Εφίππευση δακτύλων κάτω άκρων (Curly toes) άμφω. Ο πατέρας του παιδιού έχει βραχύ παράμεσο Αρ άνω άκρου και βραχύ 4^ο δάκτυλο άκρου ποδός δεξιά.



Εικόνα 71



Εικόνα 72

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε στον θώρακα ελαφρά διαπλάτυνση του προσθίου άκρου των πλευρών. Στην σπονδυλική στήλη ήπια ελάττωση του ύψους των σπονδύλων ιδίως της οπίσθιας μοίρας του σώματος αυτών, εμφανέστερο στην θωρακική και ανώτερη οσφυϊκή μοίρα. Επίσης ήπια γωνιώδης παραμόρφωση του προσθίου χείλους των Ο3 και Ο4 σπονδύλων. Στην λεκάνη παρατηρείται αποστρογγύλωση των λαγονίων, βραχύς αυχένας του μηριαίου οστού και διαπλάτυνση αυτού. Από τα μακρά οστά παρατηρείται ανεπαρκής ανάπτυξη τροχαντήρων,

ελαφρά κάμψη της διάφυσης των μηριαίων και καθυστερημένη οστεοποίηση των κεφαλών των μηριαίων άμφω.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 32, ΚΧ, Άρρεν

Ηλικία 1^ης εξέτασης, 1 μηνών.

Λόγος παραπομπής βραχυσωμία.

Κατά την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται κύηση 41 εβδομάδων και καισαρική τομή λόγω αλλοίωσης παλμών νεογνού. Βάρος γέννησης 2640γρ, μήκος σώματος 44εκ. Κατά την κύηση υπήρξε επεισόδιο μερικής αποκόλλησης πλακούντα κατά το 1^ο τρίμηνο κύησης. 2^{ος} τόκος με αδελφή κλινικά υγιής 2,5 ετών.

Ο 2^{ος} εξάδελφος του μητρικού παππού είχε σκελετικές ανωμαλίες και το εγγόνι του σκολίωση. Από εκείνον τον παππού τα παιδιά ήταν όλα κοντά.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το βρέφος είχε βραχύ μήκος, στο πρόσωπο, επίκανθος, καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, αποστρογγυλομένο ακρορίνιο, θολωτή υπερώα και πάρα πολύ βραχύς αυχένας. Από το υπόλοιπο σώμα καταγράφεται έντονη δυσαναλογία κορμού – άκρων (βραχύς κορμός) και ένα σκαφοειδές στήρνο.

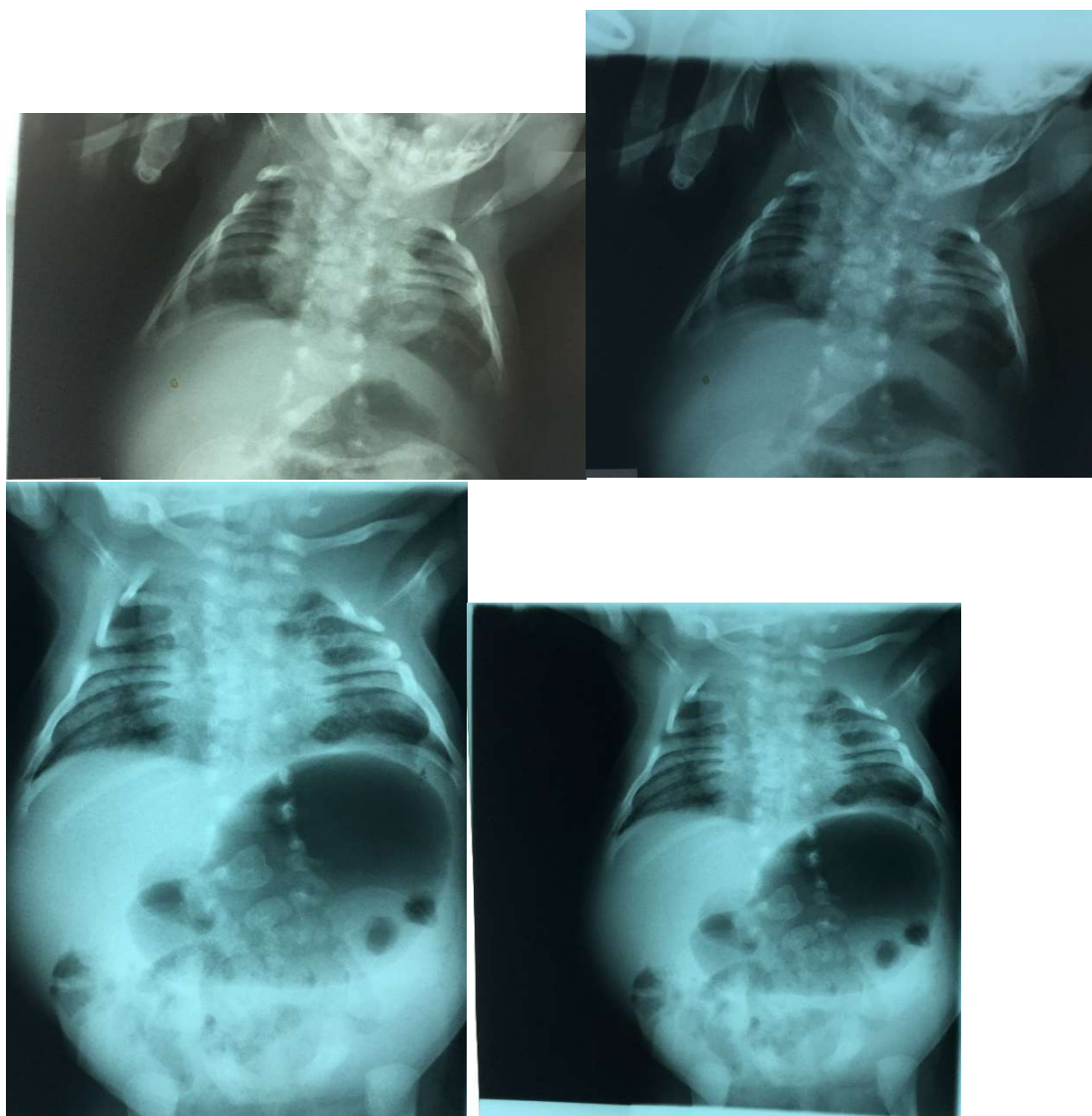


Εικόνα 73



Εικόνα 74

Εκ του ακτινογραφικού ελέγχου καταγράφονται ημισπόνδυλοι κατά μήκος όλης της σπονδυλικής στήλης, πολλαπλές ανωμαλίες και συνενώσεις πλευρών, εικόνα συριγγομυελίας κατά την μεσότητα του νωτιαίου μυελού με εικόνα caudal regression στην εξέταση MRI. Επιπλέον το ιερό οστό είναι υποπλαστικό.



Εικόνα 75

Η μητέρα έμεινε έγκυος σε επόμενο 3^ο παιδί το οποίο σε υπερηχογραφικό έλεγχο εμφάνιζε σκελετικές ανωμαλίες και τερματίστηκε η κύηση κατά την 11^η εβδομάδα.

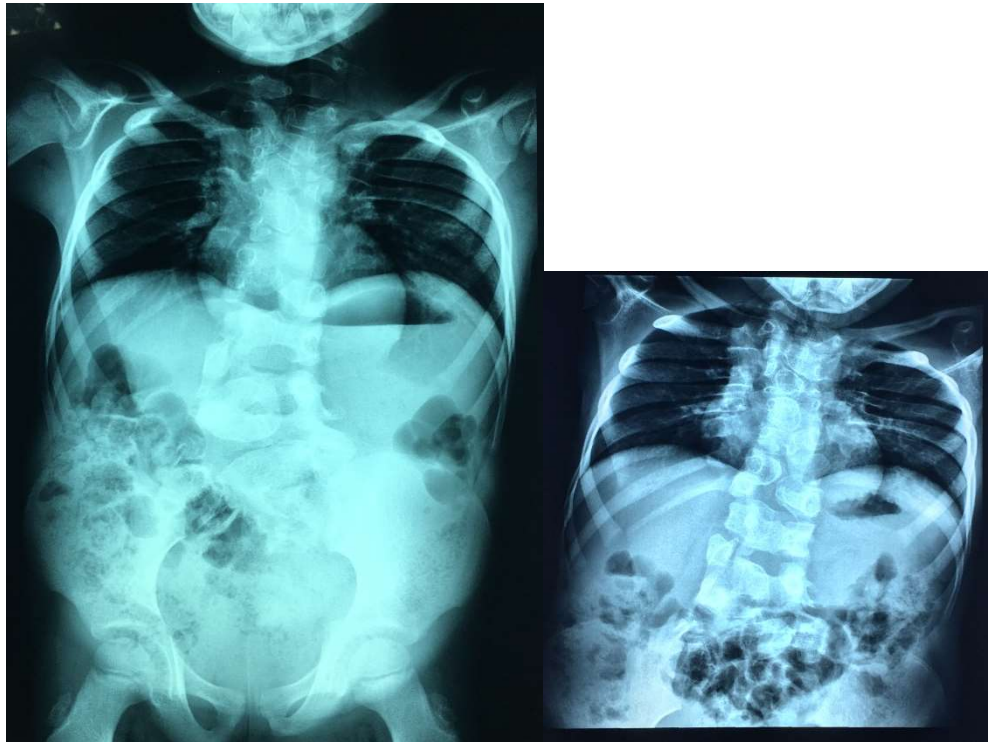
Η παθολογοανατομική εξέταση του κυήματος έδειξε κατά την επισκόπηση κρανίο με αρχόμενη τριφυλοειδή διαμόρφωση, καθίζηση ριζορρινίου, μικρογναθία και ιδιαίτερα χαμηλή πρόσφυση αυτιών. Ο ακτινολογικός έλεγχος του κυήματος ανέδειξε ασυμμετρία και ελλείματα σπονδύλων, ασυμμετρία και πιθανές ελλείψεις πλευρών. Τα λαγόνια και μακρά οστεα αδρά φυσιολογικά.

Το παιδί επανεξετάστηκε σε ηλικίες 2-3-4 και 12 ετών. Από τις επανεξετάσεις κλινικά το παιδί είχε μια φυσιολογική ψυχοκινητική εξέλιξη, αναφέρονται πολλαπλές αναπνευστικές λοιμώξεις που σταμάτησαν να είναι συχνές μετά την ηλικία των 2 ετών. Σε ηλικία 2 ετών είχε ύψος 75 εκ σε ηλικία 3 ετών είχε ύψος 80εκ. Η σκολίωση λόγω δομικών ανωμαλιών των σπονδύλων έμεινε υπό παρακολούθηση χωρίς όμως ποτέ να χειρουργηθεί. Πιθανόν η συρριγγομυελία που προαναφέρθηκε να υπήρξε η αιτία που σε ηλικία 12 ετών έχασε τον έλεγχο της κύστης του.



Εικόνα 76

Ο ακτινολογικός έλεγχος στις ηλικίες 2-3-4 και 12 αναδεικνύει ολοένα και πιο εμφανώς τους ατελείς σχηματισμούς σπονδύλων (ημισπόνδυλοι) και την δομική σκολίωση που ακολουθεί.



Εικόνα 77



Εικόνα 78

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 33, ΚΣ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 12 έτη.

Λόγος εξέτασης οι συγκάμψεις των άνω άκρων.

Παιδί γεννηθέν μετά εξωσωματική γονιμοποίηση που οδήγησε σε δίδυμη κύηση γονέων 32 ο πατέρας και 29 η μητέρα. Το δίδυμο αδελφάκι του ασθενούς είναι κλινικά υγιές.

Εκ του κλινικού ελέγχου αναδεικνύονται συγκάμψεις άνω άκρων συμβατές με αρθρογρύπωση περιφερικού τύπου, συνδακτυλίες άνω άκρων και επιπλέον σύγκαμψη αγκώνος και ανωμαλίες δερμογλυφικών.

Κατά τον λοιπό παρακλινικό και εργαστηριακό έλεγχο ανευρέθη τριγλώχινη αορτική βαλβίδα εύρημα που επιβεβαιώνεται στον δίδυμο αδελφό και στον πατέρα του παιδιού. Επιπλέον κατά τον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καταγράφεται διεύρυνση περιαγγειακών χώρων κυρίως κατά το μεσολόβιο και υψηλά βρεγματικά καθώς και παρουσία δύο κυστικών αλλοιώσεων συμμετρικά άμφω παρά τα μετωπιαία κέρατα των πλαγίων κοιλιών και παρά τις κεφαλές των κερκοφόρων πυρήνων. Σημειούται επίσης κολποκεφαλία.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 34, ΚΘ, Άρρεν.

Ηλικία 1^{ης} εξέτασης 3 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία ανάστημα, δυσλιπιδαιμία, αναιμία και λευκωματουρία από έτος υπό διερεύνηση.

Από την περιγεννητική περίοδο του ασθενούς αναφέρεται κύηση 36 εβδομάδων, καισαρική τομή λόγω ολιγοϋδράμνιο από τον 7^ο

μήνα. Βάρος γέννησης 2000γρ περίμετρος κεφαλής 31εκ, μήκος σώματος 45εκ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο ελέγχονται βραχυσωμία, καθίζηση ρινός, ευρύ ακρορίνιο, μακρύ άνω χείλος, θολωτή υπερώα, προέχοντα αυτιά, βαρελοειδής (barrel chest) θώρακας, προέχουσα κοιλία, λόρδωση ΟΜΣΣ, μακρά άνω άκρα σε αναλογία με το σώμα.

Επιπλέον φέρει καφεοειδής κηλίδες σε πρόσωπο – κορμό – άκρα και μηροβουβωνικές πτυχές.

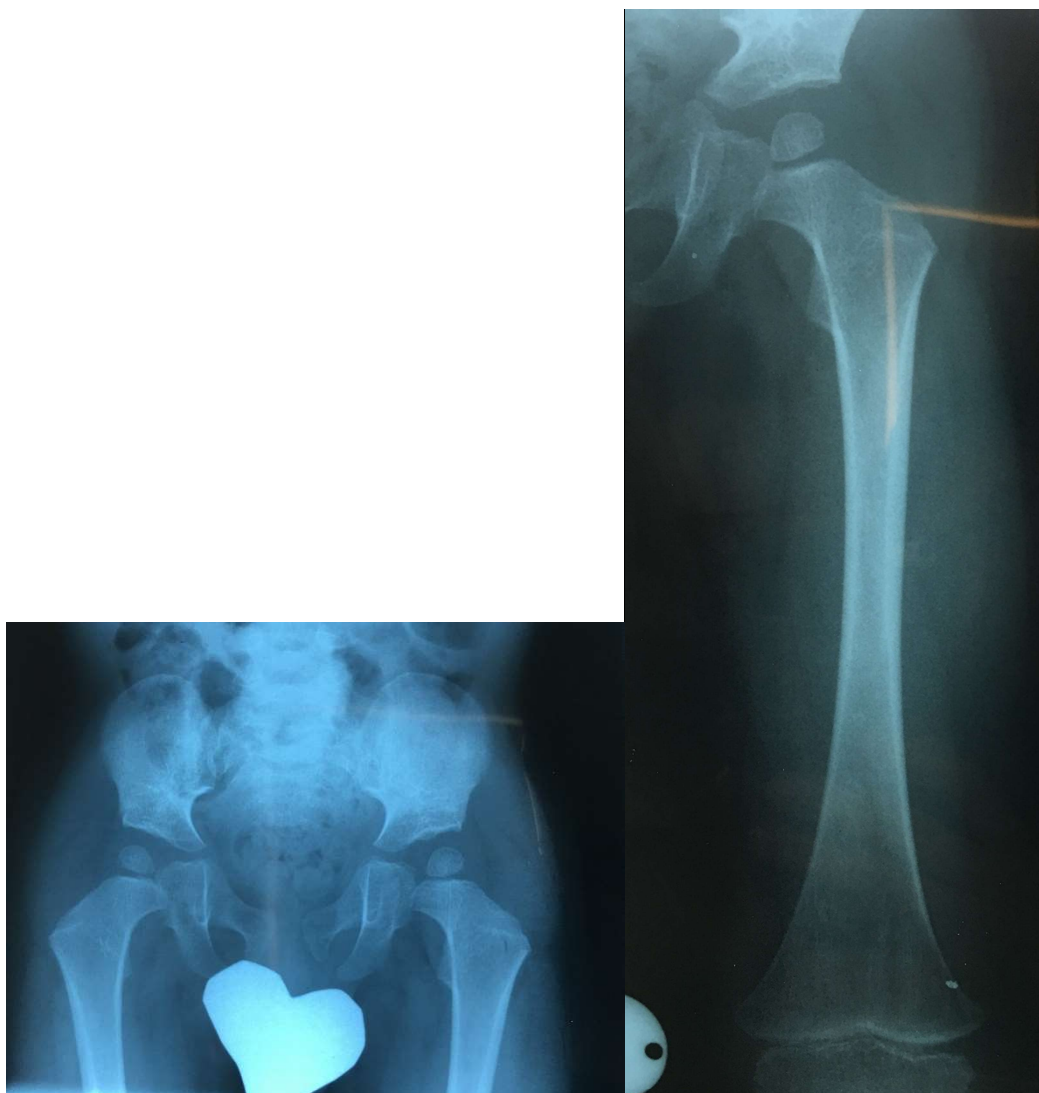


Εικόνα 79

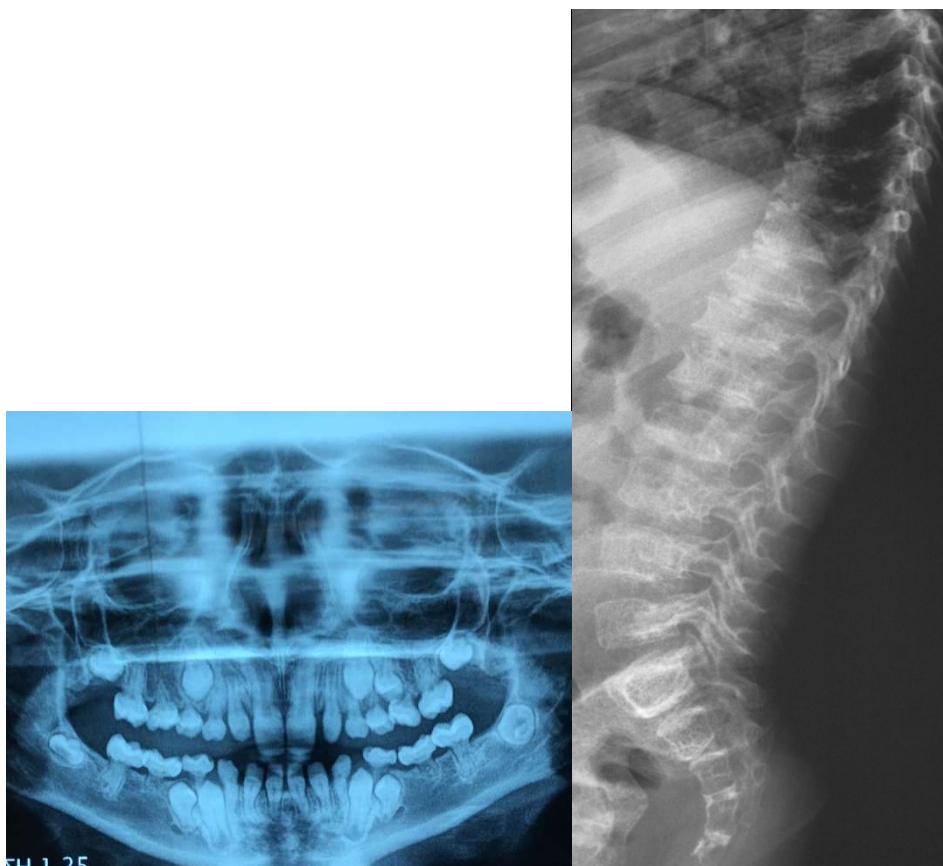


Εικόνα 80

Κατά τον ακτινογραφικό έλεγχο καταγράφεται μια πρόσθια γωνίωση O2, υποπλασία λαγονίων, ανωμαλία του άνω χείλους της μετάφυσης των μηριαίων και ανεπαρκής σχηματισμός αυτών.



Εικόνα 81



Εικόνα 82



Εικόνα 83

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 35, ΜΑ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 3 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία ανάστημα, σκελετικές διαταραχές και ιστορικό λευχαιμίας.

Από την περιγεννητική περίοδο του ασθενούς αναφέρεται τελειόμηνη κύηση, με καισαρική τομή. 3^{ος} τόκος οικογένειας με ένα υγιές κλινικά αγόρι 9 ετών και ένα κορίτσι 11 ετών. Επίσης έχει και ένα νεότερο αδελφό κλινικά υγιή 2 ετών. Ηλικίες γονέων κατά την εξέταση 25 ο πατέρας και 23 η μητέρα. Μήκος σώματος κατά την γέννηση 49 εκ και περίμετρος κεφαλής 33εκ.

Μόλις γεννήθηκε ο ασθενής διαγνώστηκε με Νεανική Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία με σπληνομεγαλία και αναπνευστική δυσχέρεια. Προχώρησε σε άμεση μεταμόσχευση μυελού των οστών και είχε επιτυχή έκβαση.

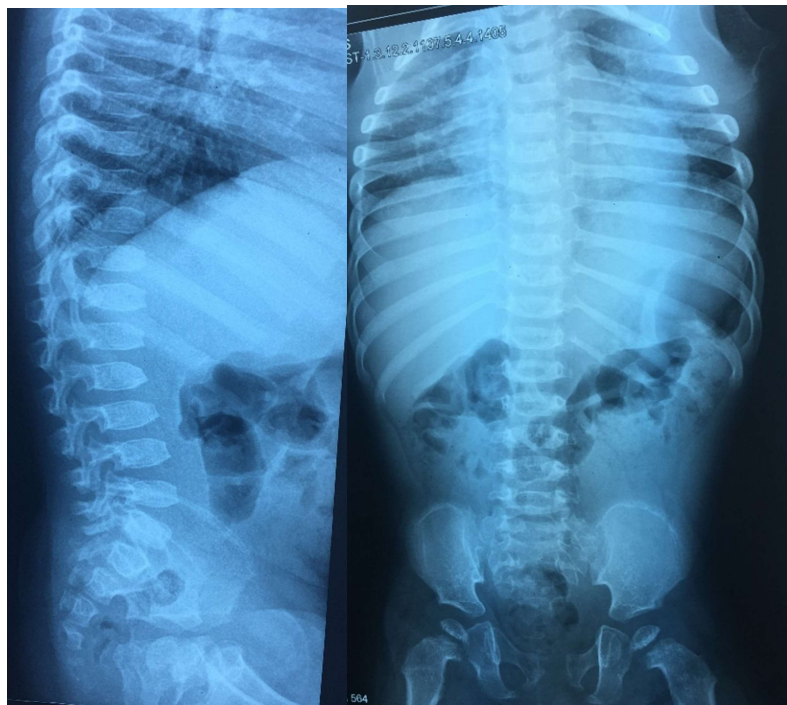
Από τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει εικόνα και ιστορικό θεραπευθείσας ραιβοιπποποδίας, κοντό ανάστημα, ραιβά γόνατα και βραχύ αυχένα. Το νοητικό επίπεδο του ασθενούς είναι φυσιολογικό για την ηλικία του.



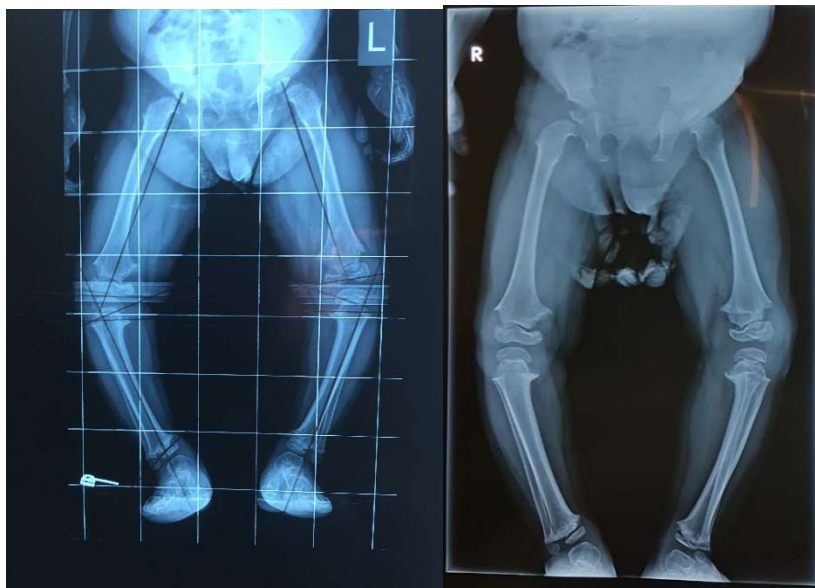
Εικόνα 84

Κατά τον ακτινολογικό παρατηρούνται διαταραχές μεταφύσεων περιφερικού μηριαίου και εγγύς κνήμης (διάταση-Flaring) με συνοδό ραιβογονία και καθυστερημένη ανάπτυξη επιφύσεων κεφαλών μηριαίων οστών. Φέρει υποπλαστικά λαγόνια οστά και

από την σπονδυλική στήλη παραμόρφωση σωμάτων σπονδύλων με προβολές δίκην γλώσσας.



Εικόνα 85



Εικόνα 86

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενείς 36, ΑΓ,ΑΡ και ΑΓ, Άρρενες, αδέρφια

Ηλικίες εξέτασης ΑΓ 11 ετών, ΑΡ 8 ετών και ΑΓ 10 ετών.

Λόγος παραπομπής ασθενών, κοντό ανάστημα, σκολίωση και στα 3 αδέλφια.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρονται φυσιολογικοί τοκετοί, τελειόμηνες κυήσεις χωρίς περιγεννητικές επιπλοκές.

Εκ του κλινικού ελέγχου τα παιδιά φέρουν ομότιμα χαρακτηριστικά που είναι βραχύς αυχένας με αυχενικά πτερύγια, μεγάλος θώρακας, δυσαναλογία κορμού – άκρων, με τον κορμό να είναι βραχύτερος. Από την ΣΣ, και τα 3 αδέλφια εμφανίζουν σκολίωση.



Εικόνα 87

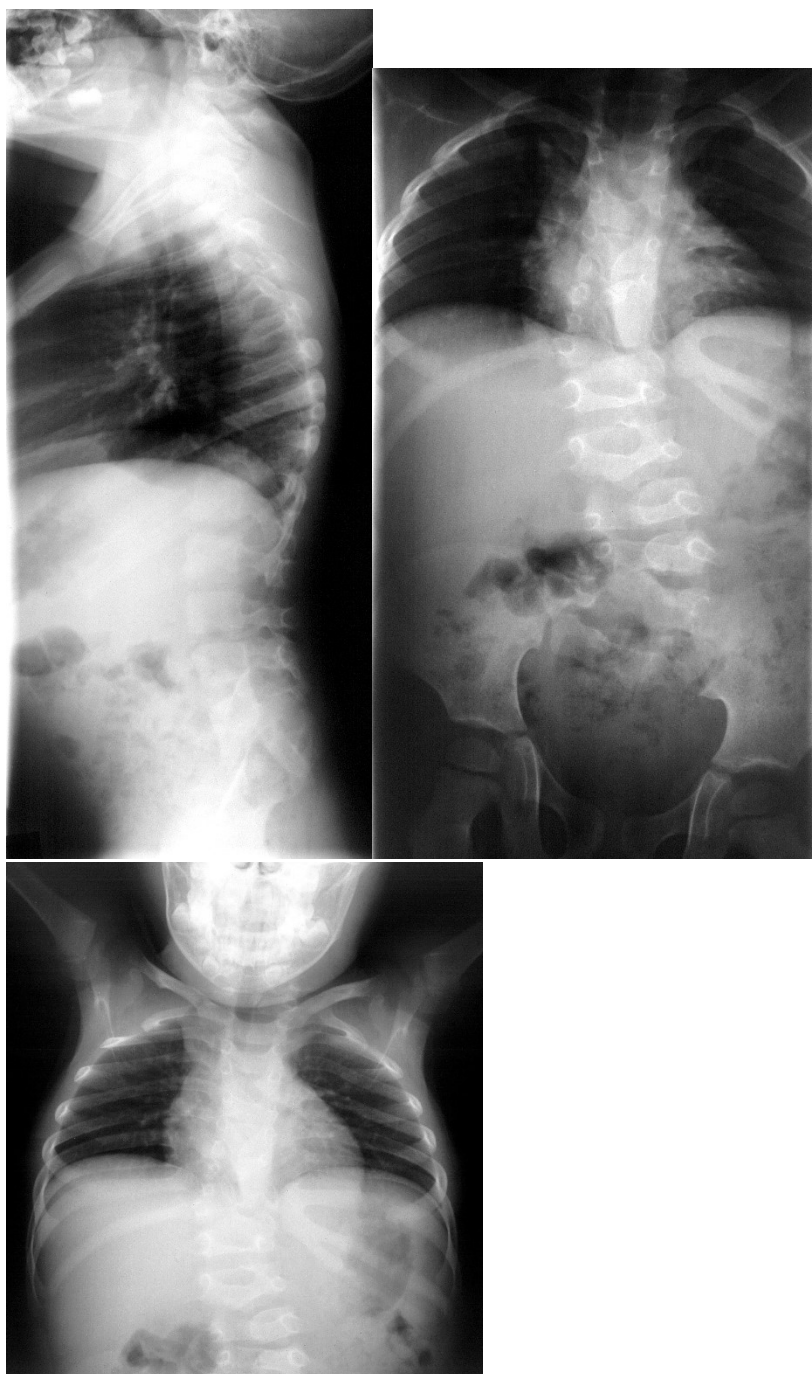


Εικόνα 88



Εικόνα 89

Από τον ακτινολογικό έλεγχο και τα 3 αδέλφια έχουν δομική σκολίωση με πολλαπλούς ημισπονδύλους ΘΜΣΣ και ΟΜΣΣ.



Εικόνα 90



Εικόνα 91

Ο λοιπός παρακλινικός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 37, ΓΦ, θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 7 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 3,5ετών, 10 ετών και 12 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία του ανάστημα και στενός θώρακας.

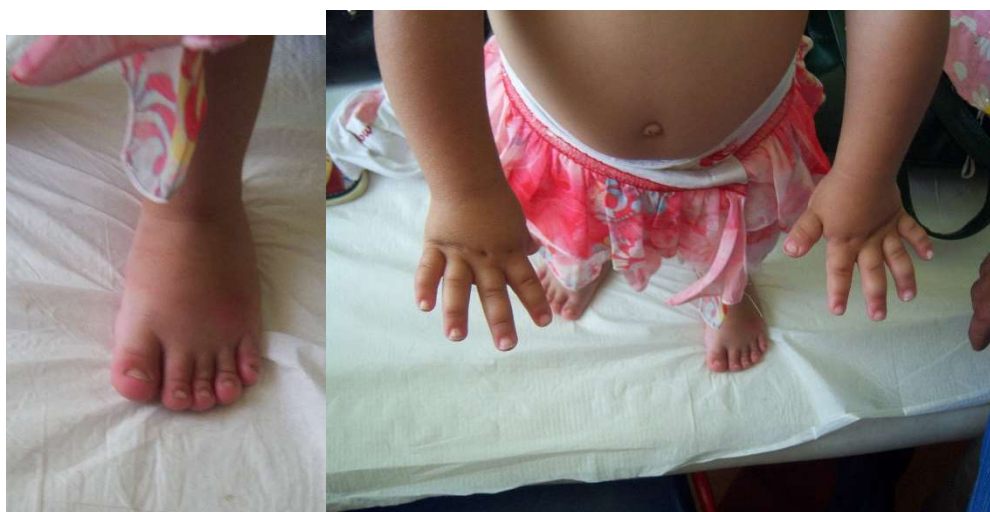
Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται καισαρική τομή λόγο προηγηθείσας (η ασθενής έχει ένα 6χρονο αδελφό κλινικά υγιή), μετά μια κύηση 38 εβδομάδων. Το βάρος γέννησης ήταν 2250γρ. Οι ηλικίες των γονέων 37 ο πατέρας και 27 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει βραχυσωμία, βραχυδακτυλία άνω και κάτω άκρων, ήπια καθίζηση ρινός, μικρή μύτη, ανεστραμμένα πτερύγια ρινός, αποστρογγυλομένο ακρορίνιο, θολωτή υπερώα, επίκανθος, χαμηλή θέση ωτών, βραχύ και στενό θώρακα και κοντό ανάστημα. Σημειώνεται δε το κοντό ανάστημα της μητέρας του ασθενούς (140εκ) με παρόμοια χαρακτηριστικά προσώπείου.

Σε ηλικία 12 ετών το παιδί είχε ύψος 1,18μ και η μητέρα 1,40μ.



Εικόνα 92



Εικόνα 93

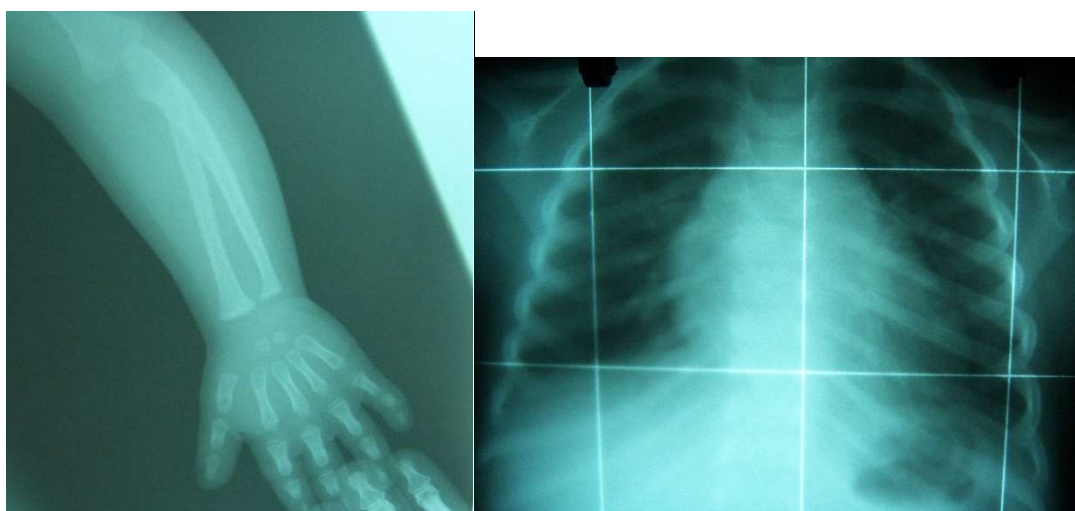


Εικόνα 94

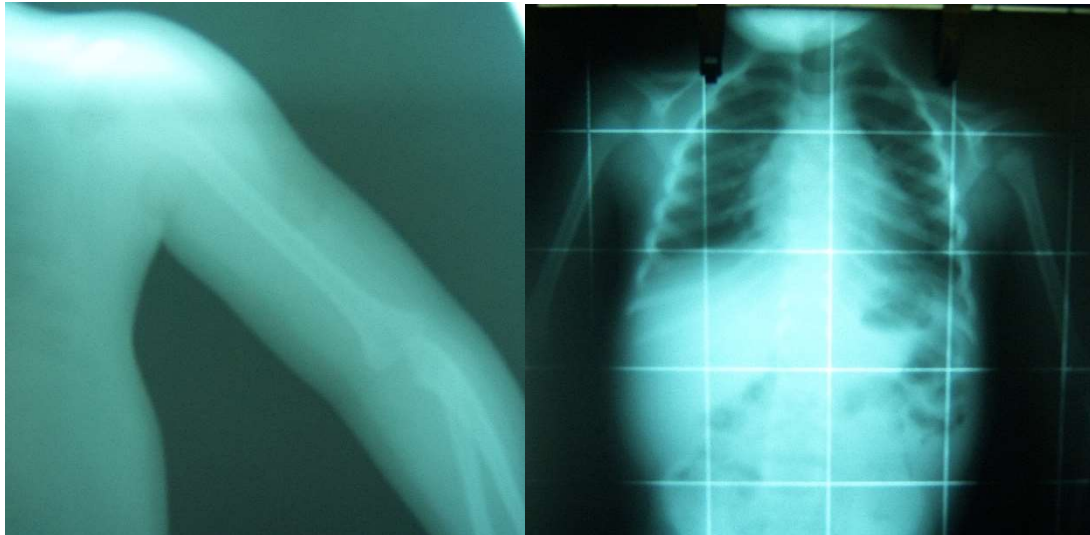


Εικόνα 95

Από τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφονται λεπτές πλευρές, λεπτά μακρά οστά, συγγενές εξάρθρωμα κεφαλής κερκίδας, υποπλαστικοί βραχιόνιοι κόνδυλοι και επιφυσσιακή δυσπλασία.



Εικόνα 96



Εικόνα 97

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 38, ΚΕ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 33 ετών.

Λόγος εξέτασης τα πολλαπλά κατάγματα χαμηλής βίας.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται μια απροβλημάτιστη κύηση, τελειόμηνη με καισαρική τομή και βάρος γέννησης 2750γρ.

Η ασθενής δεν φέρει παθολογικά κλινικά ευρήματα παρα μόνον ένα ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων άνω και κάτω άκρων χαμηλής βίας σε διάφορα στάδια πόρωσης που δεν προκάλεσαν κάποια αξονική παραμόρφωση.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 39, ΛΒ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 31 ετών.

Λόγος εξέτασης ένα ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων χαμηλής βίας και η ασθενής είναι έγκυος στην 10^η εβδομάδα.

Από το περιγεννητικό ιστορικό προκύπτει φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση.

Κατά τον κλινικό έλεγχο αναγνωρίζονται γαλάζιοι σκληροί χιτώνες. Αναφέρονται κατάγματα χαμηλής βίας από την ηλικία 40 ημερών. Χωρίς αξονικές παραμορφώσεις άκρων. Ανάστημα στο χαμηλότερο φυσιολογικό. Έγκυος στην 10^η εβδομάδα με ιστορικό προηγούμενης αποβολής κατά τον 2^ο μήνα της προηγούμενης κύησης λόγω διαταραχής πηκτικότητας αίματος.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 40, ΛΑ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2,5 ετών και επανεξετάσεις 5,5 και 10 ετών.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός και απροβλημάτιστη τελειόμηνη κύηση. Οι ηλικίες των γονέων 38 ο πατέρας και 39 η μητέρα. Αναφέρονται δύο προηγούμενες αποβολές. Μια τον 5^ο μήνα κύησης με ολιγοϋδράμνιο και μια αυτόματη αποβολή κατά την 8^η εβδομάδα.

Στον κλινικό έλεγχο σε ηλικία 2,5 ετών καταγράφηκε κοντό για την ηλικία του ανάστημα, βραχυμελία, σχετική μακροκεφαλία, καθίζηση ρινός και τροπιδοειδής θώρακας. Στην ηλικία των 5,5 ετών σκολίωση και βραχεία μετακάρπια και στην ηλικία 10 ετών εντονότερη παραμόρφωση της σκολίωσης, εξάρθρημα κεφαλής κερκίδας άμφω, διόγκωση πηχεοκαρπικών και φαλαγγών δακτύλων άμφω, υπερμετρωπία, ριζομελικού τύπου νανισμός και βλαιογονία.



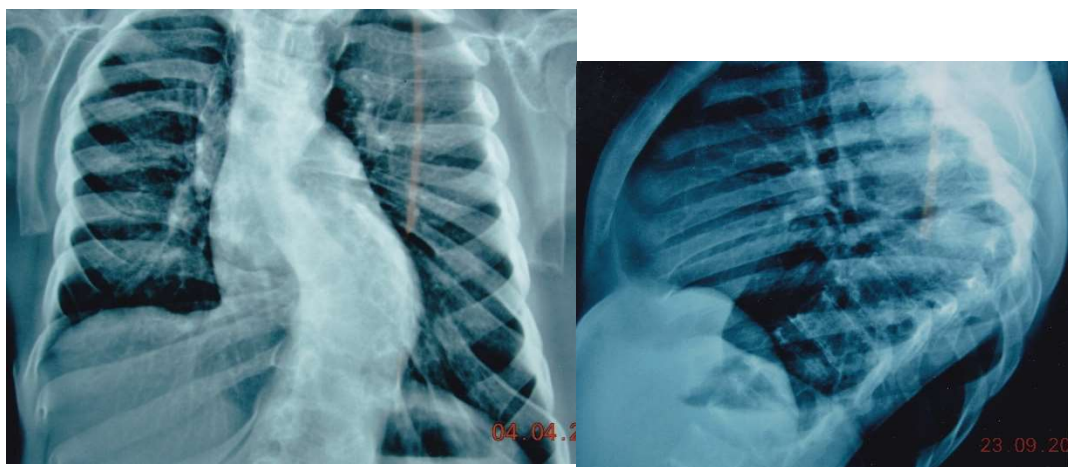
Εικόνα 98



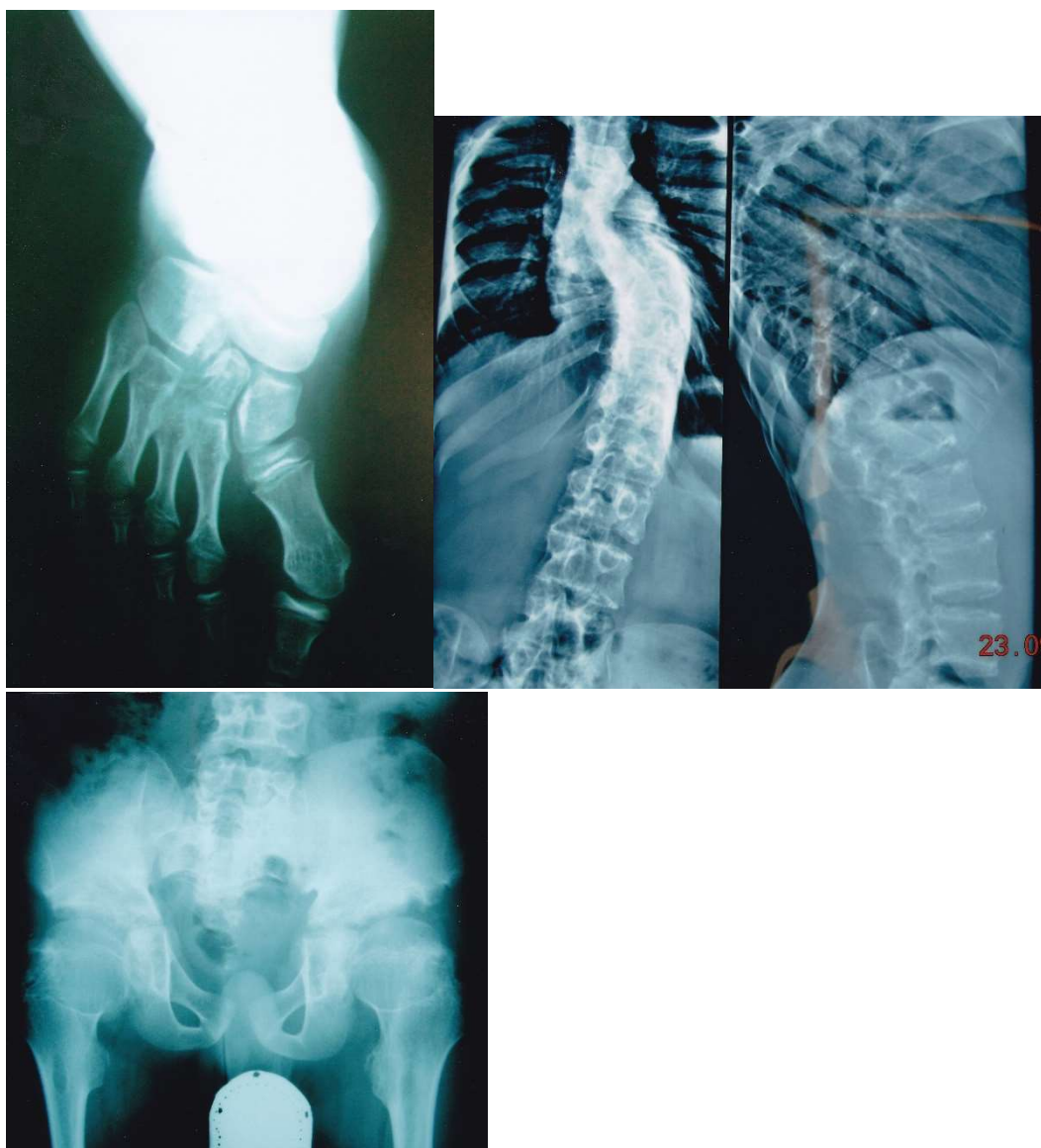
Εικόνα 99

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο αναδεικνύεται διπλή σκολίωση θωρακική δομική σε έδαφος δυσπλασίας του αριστερού πλάγιου του Θ5 και Θ6 σπονδύλων με αντιρροπιστικό οσφυϊκό κύρτωμα. Γλωσσοειδής προσεκβολή του πρόσθιου χείλους των σπονδυλικών σωμάτων της θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης. Γενικευμένη πλατυσπονδυλία. Μικρό μέγεθος λαγονίων οστών, οριζοντίωση κοτύλης, βραχύς αυχένας

μηριαίων, βλαιογονία άμφω. Εξάρθρωμα κεφαλής κερκίδας άμφω και βραχέα μετακάρπια και φάλαγγες άκρων χειρών άμφω.



Εικόνα 100



Εικόνα 101

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 41, ΛΕ-Μ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 8,5 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία της ανάστημα.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή λόγω παχυσαρκίας και απροβλημάτιστη τελειόμηνη κύηση.

Από τον κλινικό έλεγχο καταγράφεται κοντό ανάστημα <3^η ΕΘ, τριχοφυΐα μασχαλών και εφηβαίου και ήπια βλαιογονία.



Εικόνα 102

Ο ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει γλωσσοειδής προεκβολές προσθίων χειλών των σπονδυλικών σωμάτων θωρακικής και οσφυϊκής μοίρας.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 42, ΛΑ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 1 έτος.

Λόγος παραπομπής, ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων χαμηλής βίας.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό και βάρος γέννησης 2500γρ. 4^{ος} τόκος οικογένειας με 2 κορίτσια και ένα αγόρι κλινικά υγιή.

Πρώτο κάταγμα αναφέρεται κάταγμα μηριαίου οστού Αρ κατά την γέννηση. Σε ηλικία 2 μηνών κάταγμα δεξιού μηριαίου.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει κυρτά κάτω άκρα, καταγράφεται στασιμότητα βάρους, κυανοί σκληροί χιτώνες οφθαλμών και μυϊκή ατροφία κάτω άκρων.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται έκδηλη οστεοδυστροφία όλων των οστών του σώματος, μεγάλη αφαλάτωση πλευρών και πορωθέντα κατάγματα μηριαίων άμφω. Στο κρανίο φαίνεται ατελή σύγκλιση ραφής με ευμέγεθες κρανιακό οστό. Στην σπονδυλική στήλη παρατηρείται καθίζηση σπονδυλικών σωμάτων.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 43,ΜΚ, θήλυ & έμβρυο

Ασθενής ΜΚ εξετασθείσα σε ηλικία 25 ετών και έμβρυο 24 εβδομάδων μετά από αποβολή.

Λόγος εξέτασης αμφότερων η διακοπή της κύησης συνέπεια υπερηχογραφικών ευρημάτων βραχυσωμίας του εμβρύου.

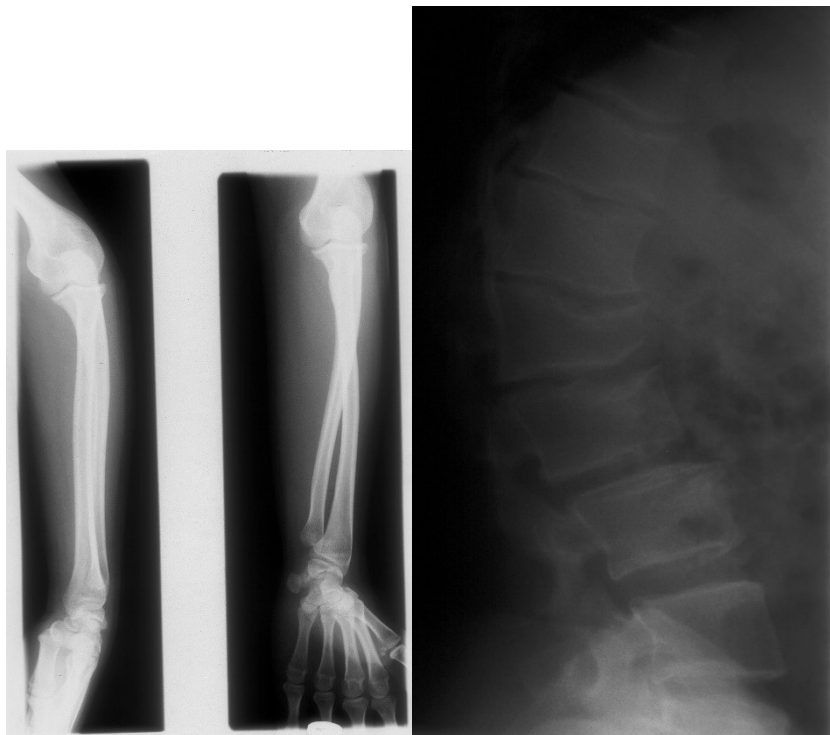
Από το περιγεννητικό ιστορικό της ΜΚ αναφέρεται απροβλημάτιστη τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό.

Όσο αφορά το έμβρυο έγινε διακοπή της κύησης και ακολούθησε παθολογοανατομική εξέταση.

Ο κλινικός έλεγχος της ΜΚ μητέρας του εμβρύου αναδεικνύει κοντό ανάστημα 1,40μ, κερκιδική απόκλιση καρπών άμφω και αυξημένη λόρδωση οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης.

Το έμβρυο φέρει βραχυμελία άνω και κάτω άκρων, προέχον μέτωπο, εξωτερικά γεννητικά όργανα άρρενος, καθίζηση ρίζας ρινός και ήπια οπισθομικρογναθία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος της ΜΚ αναδεικνύει Madelung deformity πηχεοκαρπικών άμφω και σφηνοειδής παραμορφώσεις O1,O2.



Εικόνα 103



Εικόνα 104

Ο ακτινολογικός έλεγχος του εμβρύου ανέδειξε μεγάλο κρανίο, ήπια στένωση θώρακα, πλατυσπονδυλία με ωοειδή διαμόρφωση σπονδυλικών σωμάτων, βραχεία τετραγωνισμένα ισχιακά οστά, ριζομελική βραχύτητα μηριαίων και βραχιονίων με διαπλάτυνση των μεταφύσεων και τοξοειδής κάμψη δεξιάς κνήμης.

Τόσο το έμβρυο όσο και ΜΚ μητέρα υπεβλήθησαν σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 44, ΜΤ Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς 13 έτη.

Λόγος εξέτασης εμμένουσα οσφυαλγία υπό διερεύνηση.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό και βάρος γέννησης 3000γρ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο η ασθενής αναφέρει μια αξονικού τύπου οσφυαλγία με υφέσεις και εξάρσεις. Καταγράφονται επίσης μαθησιακή δυσκολία και δυσλεξία.

Στον ακτινολογικό έλεγχο αναδεικνύεται ταινιοειδής σκλήρυνση αρθρικών αποφύσεων σπονδυλικών σωμάτων τύπου “bone in bone”, μέτρια σκλήρυνση οστών της λεκάνης. Μέτρηση οστικής ηλικίας: 14 έτη. Χωρίς παραμορφώσεις εκ του κρανιακού οστού.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 45, ΜΓ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 3,5 ετών.

Λόγος εξέτασης συγγενές ραιβόκρανο υπό διερεύνηση.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό. 1^{ος} τόκος οικογένειας με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό.

Κατά τον κλινικό έλεγχο καταγράφεται χαμηλή πρόσφυση αυτιών, μικρογναθία, χαμηλή πρόσφυση μαλλιών στον τράχηλο, ασυμμετρία προσώπου, ασυμμετρία ωμοπλάτων (αριστερή ελαφρώς υψηλότερη), πτερυγοειδής τράχηλος.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 46, ΜΑ, θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς, 4,5 έτη.

Λόγος παραπομπής ένα ιστορικό πολλαπλών καταγμάτων χαμηλής βίας.

Κατά την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση με βάρος γέννησης 3200gr. Ηλικίες γονέων κατά την γέννηση 38 ο πατέρας και 37 η μητέρα.

Αμνιοπαρακέντηση σε ιδιωτικό κέντρο που έγινε στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου χωρίς παθολογικά ευρήματα. 1^{ος} τόκος οικογένειας που έχει και ένα 2^ο παιδί 2 ετών κλινικά υγιές.

Κατά τον κλινικό έλεγχο φαίνεται θεραπευθείσα συντηρητικά ραιβοιπποποδία άμφω. Φέρει διαγνωσθέν υπερμετρωπικό αστιγματισμό, γαλάζιους σκληρούς χιτώνες οφθαλμών, θολωτή υπερώα, καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, χαλαρές αρθρώσεις.

Χωρίς αξιόλογα ευρήματα από τον ακτινολογικό έλεγχο πλην ενός πορωθέντος κατάγματος κνήμης δεξιά χωρίς αξονική παραμόρφωση.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 47, MM, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 13 ετών επανεξέταση σε ηλικία 21 ετών.

Λόγος αρχικής εξέτασης το κοντό για την ηλικία της ανάστημα.

Γεννημένη με φυσιολογικό τοκετό μετά τελειόμηνη κύηση με βάρος γέννησης, 3350γρ. 1^{ος} τόκος οικογένειας με ηλικία πατέρα κατά την γέννηση 35 και μητέρας 27.

Στον κλινικό έλεγχο παρατηρείται βραχυσωμία με βραχεία άνω και κάτω άκρα και παχιά και βραχεία δάκτυλα.



Εικόνα 105 (13 ετών και 21 ετών).

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο στις ηλικίες 13 και 21 εμφανίζει μόνον μια βραχύτητα βραχιονίου και αναστροφή ΑΜΣΣ.



Εικόνα 106



Εικόνα 107

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 48, MM, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 21 μηνών.

Λόγος εξέτασης η παρατηρηθείσα δυσμορφία κρανίου και δακτύλων.

Το παιδί γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό μετά μια τελειόμηνη κύηση, με βάρος γέννησης 3950gr. Ηλικία του πατέρα 31 έτη και της μητέρας 28 έτη. 1^{ος} τόκος.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το βρέφος παρουσιάζει προέχον μέτωπο (frontal bossing), υπερτελορισμό, μικρογναθία, διφυή μέγα δάκτυλο και αναγνωρίζεται ένα ήπιο ψυχοκινητικό σύνδρομο.

Ο ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει ένα διφυή μέγα δάκτυλο άκρου ποδός και το προέχον μετωπιαίο ιστό του κρανίου χωρίς άλλες δυσμορφίες σκελετικές.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 49, ΜΣ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 1 έτος.

Λόγος εξέτασης, επεισόδια τονικοκλωνικών σπασμών και σκελετικές δυσμορφίες υπό διερεύνηση.

Το παιδί γεννήθηκε μετά μια τελειόμηνη απροβλημάτιστη κύηση με φυσιολογικό τοκετό.

Κατά τον κλινικό έλεγχο αναδεικνύεται βραχυδακτυλία, ψηλαφητές κλείδες με αυξημένη πρόσθια έσω κίνηση ώμων πέραν του φυσιολογικού εύρους, βαρηκοΐα και ολιγοδοντία.

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφονται αμφίκοιλα σώματα σπονδύλων, βραχείες κλείδες, ευρείες επιφύσεις γονάτων. Σε MRI έλεγχο του εγκεφάλου περιγράφεται καθυστερημένη μυελίνωση και πολυμικρογυρία στους μετωπιαίους λοβούς.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 50, ΜΣ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 3 ετών.

Λόγος εξέτασης ραιβογονία άμφω ιδίως Αρ.

Το παιδί γεννήθηκε με καισαρική τομή λόγο περιτύλιξης από τον ομφάλιο λώρο, μετά μια τελειόμηνη κύηση, με βάρος γέννησης 3100γρ. Ηλικία γονέων κατά την γέννηση 36 ο πατέρας και 32 η μητέρα. 1^{ος} τόκος.

Κατά την εξέταση τον παιδί εμφανίζει ραιβογονία ιδίως Αρ.
Αναφέρεται πρώτη βάδιση σε ηλικία 13 μηνών. Βάρος σώματος
15,5kg, ύψος 98 εκ και οι δύο τιμές εντός της 50^{ης} ΕΘ.



Εικόνα 108

Ο ακτινολογικός έλεγχος δείχνει παραμόρφωση μετάφυσης
κνημών άμφω σταδίου 2 κατά Langenskiöld.



Εικόνα 109

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 51, Μ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 3,5 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 2,5 ετών.

Λόγος αρχικής εξέτασης το κοντό μήκος σώματος για την ηλικία του βρέφους.

Γεννηθείς με καισαρική τομή λόγω ισχιακής προβολής, με βάρος γέννησης 2800γρ. Ραιβοιπποποδία άμφω κατά την γέννηση. Ηλικία πατέρα 34 ετών και μητέρας 32 ετών. 2^{ος} τόκος οικογένειας με ακόμη ένα κορίτσι μεγαλύτερης ηλικίας χωρίς φαινοτυπικές δυσμορφίες.

Κατά τον κλινικό έλεγχο καταγράφεται μεγάλη περίμετρος κεφαλής, μεγάλη πρόσθια πηγή, βραχεία κάτω άκρα. Από το πρόσωπο, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, καθίζηση ρίζας ρινός. Από τον κορμό, βραχύς και στενός θώρακας με όψη τύπου barrel chest με εισολκή στο πλάι. Από τα άκρα, κλινοδακτυλία 5^{ου} δακτύλου δεξιού κάτω άκρου, ανωμαλίες δερμογλυφικών άνω άκρων άμφω και διόγκωση των μεγάλων αρθρώσεων.



Εικόνα 110



Εικόνα 111



Εικόνα 112

-

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο φαίνεται το μέγεθος των σπονδύλων να είναι σε πλάτος όμοιο με αυτό των δίσκων στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης. Τα άκρα των πλευρών έχουν κυπελλοειδές σχήμα. Τα λαγόνια οστά έχουν τετράγωνο σχήμα με οριζοντίωση των κοτυλών. Από τα μακρά οστά, εμφανίζεται καθυστερημένη εμφάνιση στην εμφάνιση των κεφαλών των μηριαίων, σημαντικού βαθμού coxa vara με απώλεια της αυχενικής δοκίδωσης (υαλοειδής εμφάνιση).

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 52, ΜΤ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 4 μηνών.

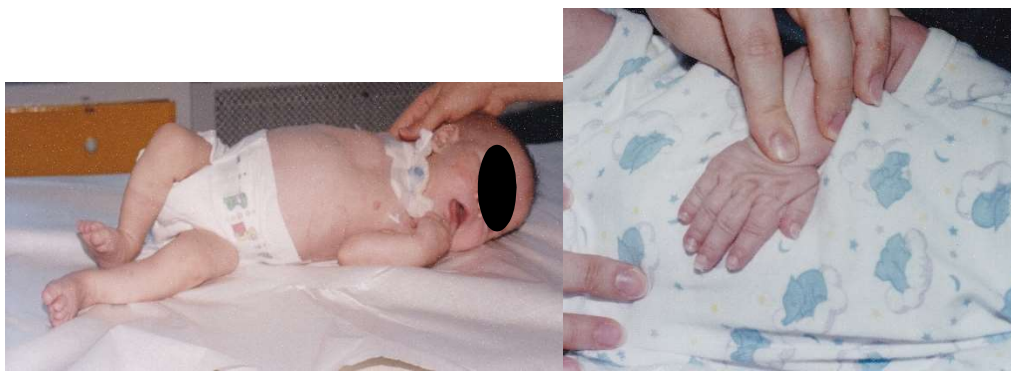
Λόγος παραπομπής η παρατηρηθείσα δυσμορφία άκρων χειρών.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται κύηση 39 εβδομάδων με φυσιολογικό τοκετό και βάρος γέννησης 3600γρ. Κατά το 3^ο 24ωρο παρουσίασε αναπνευστική δυσχέρεια που λόγω δυσκολίας διαχείρισης υποξυγοναιμίας, ετέθη μόνιμη τραχειοστομία.

Κατά τον κλινικό έλεγχο αναδεικνύεται γενικευμένη υποτονία, προέχον μέτωπο, καθίζηση ριζορινίου, ανεστραμμένα ρινικά πτερύγια, λείο φίλτρο, θολωτή υπερώα, βραχυδακτυλία άνω άκρων με υποπλασία τελικών φαλαγγών, ανωμαλίες δερμογλυφικών. Σωματομετρικά στοιχεία στην 3^η ΕΘ.



Εικόνα 113



Εικόνα 114

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε αποσιτισμένες σπικτικές τραχείας, σπονδύλων και επιφύσεων μηριαίων οστών. Ο υπόλοιπος έλεγχος εγκεφάλου, καρδιάς και οφθαλμών δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 53, MM-E, θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 ετών.

Λόγος εξέτασης κοντό ανάστημα.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός, 2^{ος} τόκος. Βάρος γέννησης 2750γρ, μήκος σώματος 48εκ και περίμετρος κεφαλής 34 εκ. Ηλικίες γονέων κατά την γέννηση 32 ετών ο πατέρας και 29 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει κοντό ανάστημα 105 εκ (3^η ΕΘ), δυσπλασία Αρ δείκτη (βραχύτερο με απουσία ονυχοφόρου φάλαγγας), στενός θώρακας, σκολίωση, θολωτή υπερώα προπέτεια κοιλίας και αναπτερουσμός ρινός. Υπερελαστικές αρθρώσεις και μακρύς λαιμός.

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε fish shaped σπονδύλους θωρακικής μοίρας, απουσία ονυχοφόρου φάλαγγας δείκτη Αρ και σκολίωση 30 μοιρών με μείζονα θωρακική καμπύλη.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 54, Μ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 5 ημερών.

Λόγος εξέτασης κατάγματα μηριαίου και βραχιονίου χαμηλής βίας.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός, 38 εβδομάδων κύησης. Κατά την γέννηση λόγο υποτονίας και συνοδού υποξυγοναιμίας το βρέφος διασωληνώθηκε. Ηλικίες γονέων 31 ο πατέρας και 32 η μητέρα. Το βάρος γέννησης ήταν 2730γρ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο καταγράφεται ικτερική χροιά δέρματος, διάχυτο πετεχειώδες εξάνθημα και έντονο οίδημα άκρων και οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος. Επιπλέον φέρει μακροκεφαλία, βραχυσωμία, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, ανώμαλες χειρομαντικές γραμμές αυξημένη απόσταση μεταξύ των θηλών, βουβωνοκήλη άμφω και κρυπορχία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει κατάγματα δεξιού βραχιονίου, δεξιού και αριστερού μηριαίου, κυφοσκολίωση ΘΜΣΣ και λεπτές πλευρές. Οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι νεφρών και εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς έδειξε ανοικτό βοτάλειο πόρο και αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA προτού καταλήξει από αιφνίδια πτώση οξυγόνωσης και βραδυκαρδία από την οποία δεν ανένηψε.

Ασθενής 55, Μ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 10 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 19 μηνών.

Λόγος εξέτασης μακροκεφαλία και κοντό ανάστημα.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται καισαρική τομή, 10 ημέρες προ της εκτιμώμενης ημερομηνίας του τοκετού. Είχε προηγηθεί ρήξη υμενικού σάκου. Βάρος γέννησης 1800 γρ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο καταγράφονται μακροκεφαλία περίμετρος κεφαλής σε ηλικία 19 μηνών 45εκ (90^η Ε.Θ), κοντό ανάστημα (Ύψος σώματος σε ηλικία 19 μηνών 57,5εκ <3^η Ε.Θ), καθίζηση ρινός, προέχον μέτωπο, ανώμαλα δερμογλυφικά και βραχυδακτυλία ιδίως του 5^{ου} άκρων χειρών άμφω. Επιπλέον το παιδί έχει θολωτή υπερώα, ένα αιμαγγείωμα μετώπου, επιπέδωση λοβίων αυτιών άμφω.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο δεν καταγράφηκαν παθολογικά ευρήματα.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 56, ΜΑ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 1 έτος, επανεξέταση 6 ετών.

Λόγοι παραπομπής, κοντό ανάστημα, επιληψία, θρομβοπενία.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται κύηση 28 εβδομάδων, καισαρική τομή, βάρος γέννησης 1090γρ, μήκος σώματος 38εκ, περίμετρος κεφαλής 27 εκατοστά. Το βρέφος παρέμεινε στην μονάδα εντατική νοσηλείας νεογνών για 3 μήνες λόγω προωρότητας και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας.

Στον κλινικό έλεγχο καταγράφεται προέχον μέτωπο, επίκανθος, υπερτελορισμός, πτώση δεξιού βλεφάρου, frontonasal dysplasia, σκαφοκεφαλία, βουβωνοκήλη Αρ, δερματική συνδακτυλία άνω άκρων, κοντό ανάστημα. Ο ασθενής κατά την πρώτη εξέταση δεν μίλαγε καθόλου. Καταγράφεται αναιμία από την βρεφική ηλικία με ανάγκη για συχνές μεταγγίσεις.



Εικόνα 115



Εικόνα 116

Ο αρχικός ακτινολογικός έλεγχος δεν ανέδειξε παθογνωμονικά ευρήματα ενώ στην ηλικία των 6 ετών είχε ευρήματα συμβατά με νόσο Legg-Calve-Perthes.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και ο ίδιος και οι γονείς του σε μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 57, NN, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 12 ετών.

Λόγος εξέτασης, δυσπλασία αγκώνων, γονάτων και ονύχων.

Στον κλινικό έλεγχο καταγράφεται ονυχοδυστροφία, βλαισότητα αγκώνων ιδίως δεξιά, οίδημα δεξιού γόνατος ανώδυνο μόνιμο. Αναφέρονται τα ίδια κλινικά ευρήματα στους πατέρα, παππού, αδελφή του παππού και προπάππου.



Εικόνα 117



Εικόνα 118

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε υποπλασία κερκίδας με συγγενές εξάρθρωμα δεξιά και υποπλαστική δεξιά επιγονατίδα.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 58, ΝΠ, Άρρεν

Ηλικία κατά την 1^η εξέταση 19 μηνών και επανεξέταση 3,5 ετών.

Λόγος εξέτασης, δυσπλασία αορτικής βαλβίδας και πολυδακτυλία.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά κύηση 38 εβδομάδων. Ηλικίες γονέων, 21 ο πατέρας και 17 η μητέρα, πρώτα ξαδέλφια οι γονείς. Κατά την 32^η εβδομάδα κύησης υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε εξαδακτυλία άκρων άμφω διάταση 3^{ης} και 4^{ης} κοιλίας εγκεφάλου καθώς και οπισθίου κέρατος αριστερής πλάγιας κοιλίας. Βάρος γέννησης 3840gr, μήκος σώματος 51εκ και περίμετρος κεφαλής 36εκ. Λόγο ταχύπνοιας στο τέλος του 1^{ου} 24ώρου ζωής του βρέφους διασωληνώθηκε και διεκομίσθει σε μονάδα εντατικής νοσηλεία νεογνών. Επίσης λόγο φορείας της μητέρας με HBsAg στο βρέφος έγιναν εμβόλιο και ορός κατά της ηπατίτιδας Β.

Από τον κλινικό έλεγχο το βρέφος φέρει υποτονία, εικόνα βαριάς ψυχοκινητικής νόσου, εξαδακτυλία άνω και κάτω άκρων άμφω, υποπλασία μέσης γραμμής, μεγάλο προέχον μέτωπο, επίκανθος, στραβισμός καθίζηση ρίζας ρινός, βραχύ φίλτρο, θολωτή υπερώα, χαμηλή πρόσφυση αυτιών και ανωμαλίες δερμογλυφικών.

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο βρέθηκαν έλλειψη μεσολοβίου εγκεφάλου, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας και μικρή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, κρυφορχία αριστερά, υδροκέφαλο για το οποίο χειρουργήθηκε και ετέθη κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση (βαλβίδα) με πίεση διανοίξεως 120mm H₂O.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 59, ΝΣ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 2,5 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία του ανάστημα και πολλαπλές σκελετικές δυσπλασίες.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται τελειόμηνη κύηση, φυσιολογικός τοκετός με βάρος γέννησης 2255gr μήκος σώματος 47 εκ και περίμετρος κεφαλής 31 εκ. 2^{ος} τόκος με αδελφή ηλικίας 6 ετών κλινικά υγιή. Ηλικίες γονέων 36 ο πατέρας και 31 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο αναδεικνύεται μικροκεφαλία, πλαγιοκεφαλία, προβολή μετωπιαίας ραφής, βραχεία αντιβράχια, υποπλαστικός αντίχειρας άμφω, ακρομεσομελική δυσπλασία, δυσπλαστικά ισχία άμφω, συγγενής ραιβοχειρία χειρουργηθείσα και υπερτροφία ούλων.



Εικόνα 119



Εικόνα 120

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο καταγράφεται υποπλασία αντίχειρα άμφω, βραχεία μηριαία και αντιβράχια άμφω, αβαθής κοτύλη άμφω εικόνα συμβατή με δυσπλασία ισχίων, μερική έλλειψη κερκίδας Αρ και υποπλασία δεξιάς κερκίδας. Επιπλέον κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των νεφρών δίδεται η εντύπωση έκτοπης θέσης δεξιού νεφρού.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενείς 60, Αδέλφια ΝΑ και ΝΑ, Άρρεν και θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 13 ετών, δίδυμα αδέλφια.

Λόγος παραπομπής, το χαμηλό για την ηλικία τους ανάστημα.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται καισαρική τομή λόγω δίδυμης κύησης, τελειόμηνη κύηση χωρίς επιπλοκές. 3^{ος} δίδυμος τόκος με μια μεγαλύτερη αδελφή 15 ετών με παρόμοια χαρακτηριστικά με τους εξετάζοντες και μια αδελφή 18 ετών κλινικά υγιή.

Κατά τον κλινικό έλεγχο τα παιδιά έχουν κοντό ανάστημα για την ηλικία τους, βάδιση Trendelenburg, βραχεία μετακάρπια και περιγράφουν αρθραλγίες. Η θήλυ ΝΑ έχει ανισοσκελία με διαφορά μήκους 3 εκ και εντόπιση βραχύτητας στο μηριαίο οστό.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο ο Άρρεν ΝΑ φέρει επιφυσιακή δυσπλασία αμφότερων ισχίων, μεταφυσιακές παραμορφώσεις μεσαίων φαλαγγών άκρων χειρών και πλατυσπονδυλία.

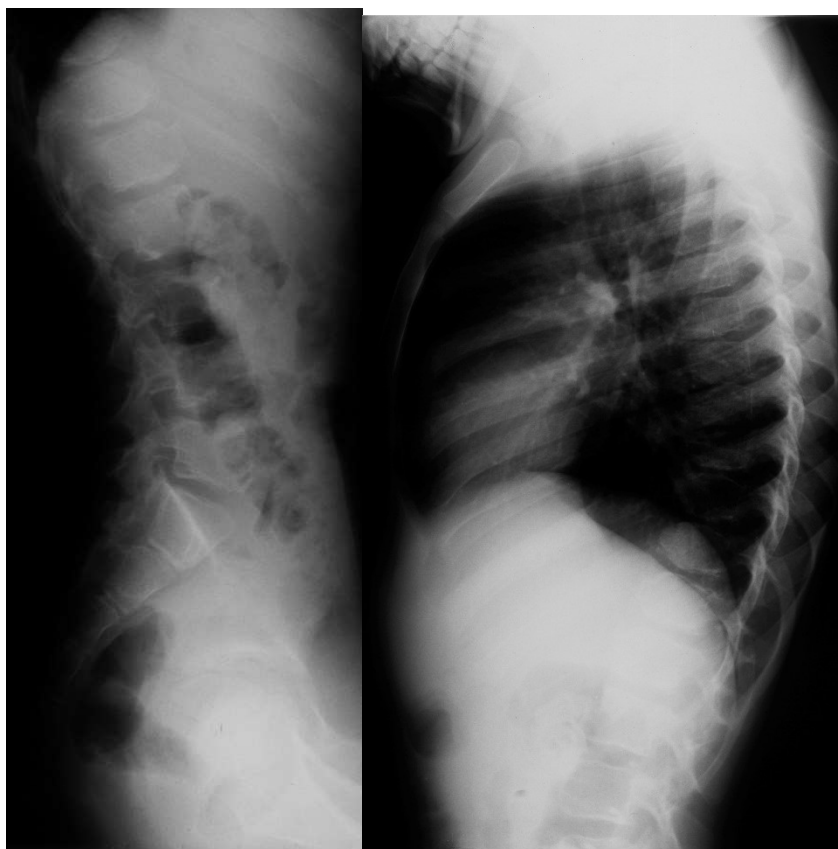
Η θήλυ ΝΑ, φέρει ήπιες μεταφυσιακές παραμορφώσεις μέσων φαλαγγών και ισχίων άμφω.



Εικόνα 121, Θήλυ ΝΑ



Εικόνα 122



Εικόνα 123, Άρρεν ΝΑ



Εικόνα 124

Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 61, ΠΒ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 14 ετών.

Λόγος παραπομπής, το κοντό για την ηλικία του ανάστημα και σκελετικές δυσπλασίες άκρων.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή μετά τελειόμηνη κύηση λόγω αποκόλλησης αμφιβληστροειδούς μητέρας. Βάρος γέννησης, 3100γρ, μήκος σώματος 51εκ και περίμετρος κεφαλής 34εκ. 1^{ος} τόκος. Ηλικίες γονέων κατά την γέννηση 26 ο πατέρας και 25 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο αναδεικνύεται μεσομελική δυσπλασία, κοντό ανάστημα και κερκιδική απόκλιση καρπών άμφω.

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφονται Madelung deformity καρπών άμφω, βραχείς περόνες και κνήμες άμφω. Οστική ηλικία 13 ετών (για παιδί χρονολογικά 14 ετών). Οι υπερηχογραφικοί έλεγχοι των λοιπών οργάνων δεν κατέγραψαν παθολογικά ευρήματα.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 62, ΠΣ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 29 μηνών.

Λόγος εξέτασης, κατάγματα χαμηλής βίας.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή λόγω θέσης μετά κύηση 36 εβδομάδων. Βάρος γέννησης 2870, μήκος σώματος 51εκ, περίμετρος κεφαλής 36 εκ. Εγκυμοσύνη μετά εξωσωματική γονιμοποίηση, 2^η προσπάθεια με ίδια σπέρμα και ωάρια. Γονείς ηλικίας 45 ετών αμφότεροι.

Από το ιστορικό αναφέρονται έως την ηλικία της εξέτασης (29 μηνών) προηγούμενα κατάγματα μηριαίου και ισχίου χαμηλής βίας.

Κατά την κλινική εξέταση το βρέφος έχει παθολογικά μικρά δόντια, διάφανα. Οι οφθαλμοί έχουν γαλάζιους σκληρούς χιτώνες. Στον κορμό φαίνεται μια προπτεία στέρνου και στο πρόσωπο καθίζηση ρινός και μικρή μύτη κατ' αναλογία του προσώπου.

Ο ακτινολογικός έλεγχος κατέγραψε πρόσθια γωνίωση δεξιού μηριαίου και πορωθέν κάταγμα Αρ ισχίου.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 63, ΠΑ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 3 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 9 ετών.

Λόγος εξέτασης το κοντό για την ηλικία ανάστημα και πολλαπλές σκελετικές δυσπλασίες.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή μετά κύηση 38 εβδομάδων με ολιγοϋδράμνιο και στοιχεία καθυστερημένης ανάπτυξης εμβρύου. Σωματομετρικά στοιχεία

κάτω από την 3^η Ε.Θ. Αναφέρονται τρεις προηγούμενες αποβολές 1^{ου} τριμήνου αυτόματες.

Παθολογοανατομική εξέταση ενός από τα απορριφθέντα εμβρύων ανέδειξαν μικρογναθία, ακρομεσομελική βραχυμελία και μεσομελική κάμψη μακρών οστών, στενό θώρακα και ανώμαλη διαμόρφωση πλευρών. Εξωσκελετικά ευρήματα ήταν η πνευμονική υποπλασία, καρδιακό δευτερογενές μεσοκολπικό έλλειμμα.

Μικροκύστεις νεφρών σπειραματικής και σωληναριακής προέλευσης. Πυλαία ίνωση και ατελή αναδόμηση χολαγγειακού δίσκου και υπερπλασία ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει κοντό ανάστημα κάτω από την 3^η Ε.Θ. Βραχεία άνω και κάτω άκρα, προέχον μετωπιαίο οστό, πρόπτωση οφθαλμών, θολωτή υπερώα, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, βραχυδακτυλία και δερματική συνδακτυλία 2^{ου} και 3^{ου} δακτύλων άκρου ποδός, ανώμαλα δερμογλυφικά δυσπλασία ονύχων και αραιωμένα μαλλιά.

Στην ηλικία των 4 ετών ανέπτυξε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια με ανάγκη για αιμοκάθαρση. Μείωση εφίδρωσης. Υποδοντία και ολιγοδοντία και άποιο διαβήτη. Απεβίωσε σε ηλικία 15 ετών.

Ο απεικονιστικός έλεγχος ανέδειξε πρόπτωση του μετωπιαίου οστού λόγω συνοστέωση στεφανιαίας και οβελιαίας ραφής, δυσπλασία πλευρών, κεκαμένη ωλένη, βραχεία μετακάρπια και φάλαγγες άπω, βραχείς κνήμες με διαπλάτυνση μεταφύσεων, βραχεία μετατάρσια και φάλαγγες άκρων ποδών. Τριφαλαγγικός μέγας δάκτυλος άκρου ποδός.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 64, ΠΚ-Μ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2,5 ετών. Επανεξέταση σε ηλικία 17 και 22 ετών.

Λόγος παραπομπής, συγγενή καρδιοπάθεια και σκελετικές δυσπλασίες.

Από το περιγεννητικό ιστορικό καταγράφεται καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας, κύηση 34 εβδομάδων με βάρος γέννησης 1700γρ. Αναφέρεται αποκόλληση πλακούντα κατά τον 2^ο μήνα.

Ηλικίες γονέων, 44 ο πατέρας και 40 η μητέρα κατά την γέννηση. Κατά την γέννηση διαγνώσθει με τετραλογία Fallot και σε ηλικία 1 έτους υπεβλήθη σε χειρουργική θεραπεία.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει σημαντική κυφοσκολίωση για την οποία στο εξωτερικό έως την ηλικία των 17 ετών υπεβλήθη σε 7 χειρουργεία. Υποπλαστικό αντίχειρα άμφω, υπερτελορισμός, επίκανθος, θολωτή υπερώα, λεπτότερο του φυσιολογικού το μικρό δάκτυλο άνω άκρων άμφω. Χαμηλό δείκτης μάζας σώματος. Απεβίωσε σε ηλικία 23 ετών μετά επιπλοκή κατά την διάρκεια αποκατάστασης συγγενούς καρδιοπάθειας.

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο καταγράφεται συγγενής καρδιοπάθεια με μεσοκολπική- μεσοκοιλιακή επικοινωνία, στένωση πνευμονικής αρτηρίας και υποπλαστικό στέλεχος της πνευμονικής με μεταστενωτική διάταση. Η χειρουργηθείσα 7 φορές σκολίωση παρουσιάζει μερική διόρθωση.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 65, ΠΛ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης. 5 έτη.

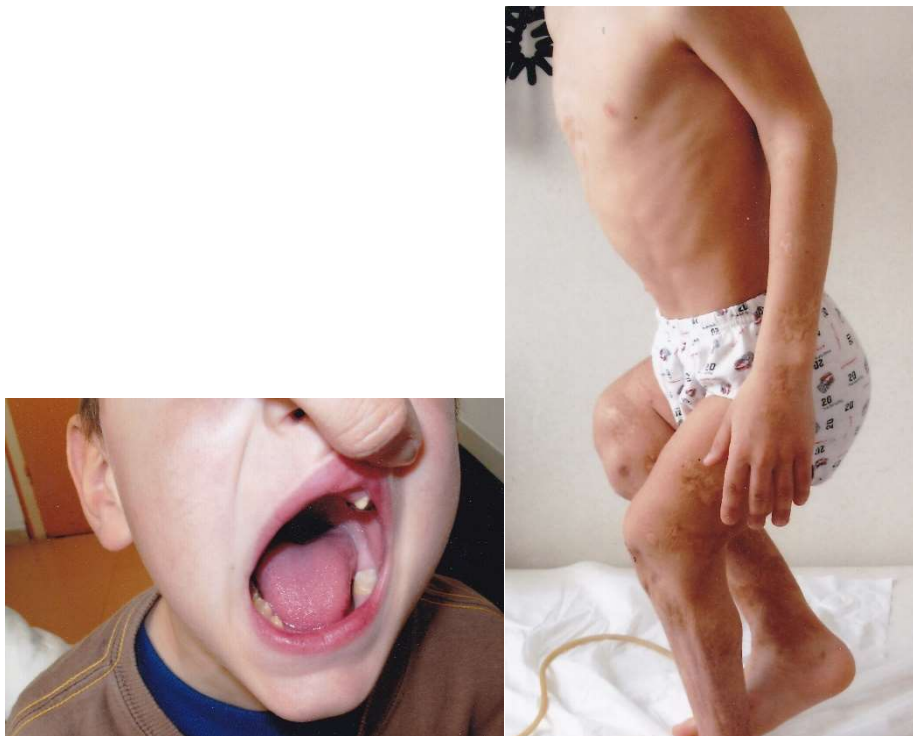
Λόγος παραπομπής, κοντό ανάστημα, συγγενής δυσπλασίες άκρων.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται καισαρική τομή λόγω θέσης, τελειόμηνη κύηση με βάρος γέννησης 3850gr. 1^{ος} τόκος. Ηλικίες γονέων κατά την γέννηση 29 ο πατέρας και 25 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει ραιβογονία άμφω χειρουργηθείσα με Taylor frames, ολιγοδοντία και έντονη τερηδόνα.

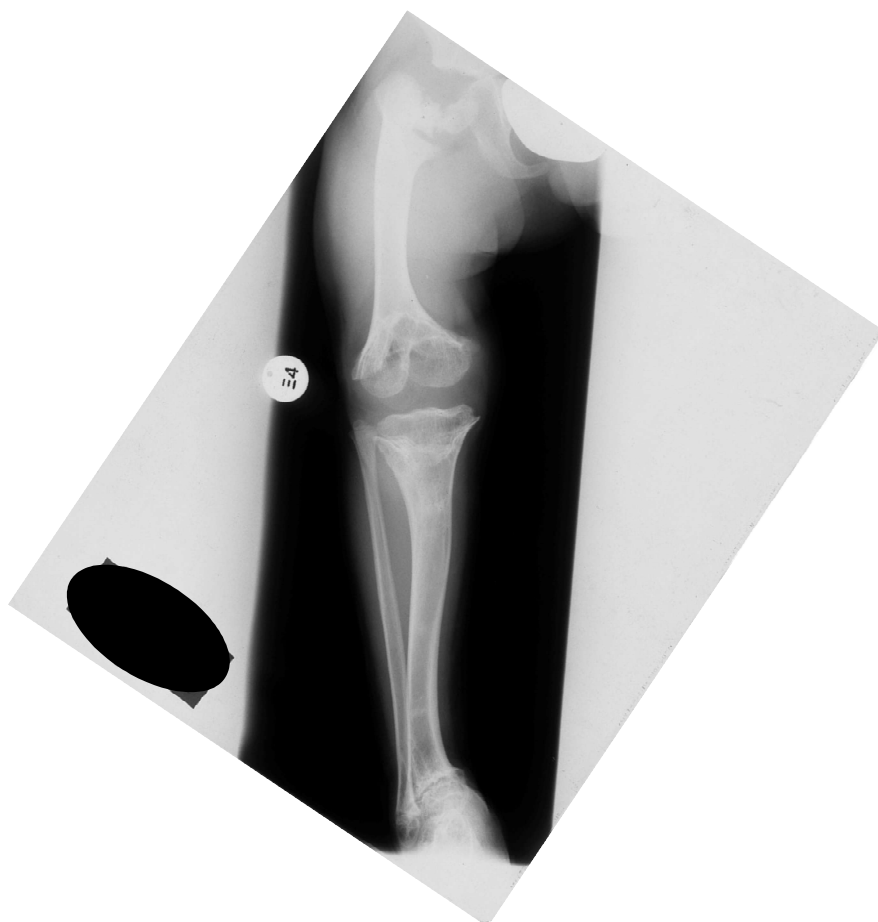


Εικόνα 125

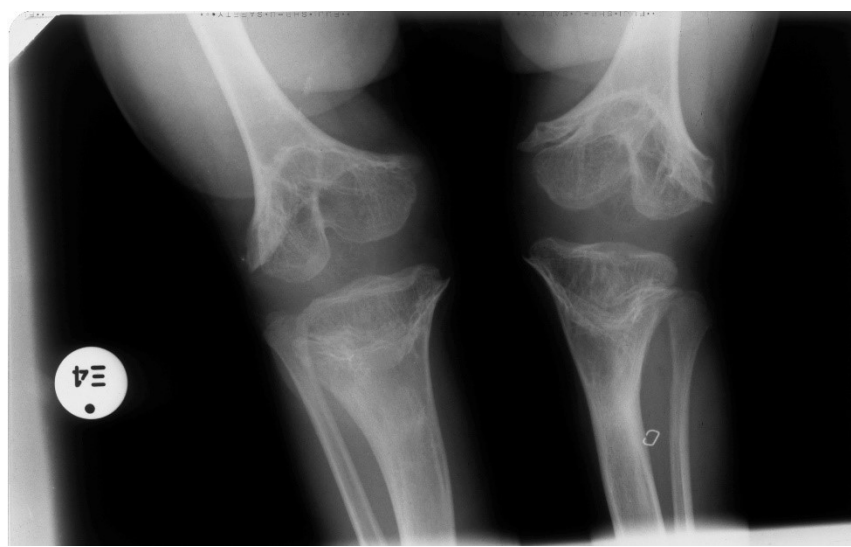


Εικόνα 126

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται δυσπλασία ισχίων άμφω, υπολειμματική απεικόνιση κεφαλής δεξιού μηριαίου οστού, υποπλασία κοτυλών άμφω, δυσπλασία επιφύσεων και μεταφύσεων μηριαίων οστών στο επίπεδο του γόνατος με συνοδό υπερξάρθρωμα. Επιπλέον παθολογική απεικόνιση των κατ' ώμων αρθρώσεων με εικόνα δυσπλασίας κεφαλής δεξιού βραχιονίου οστού.



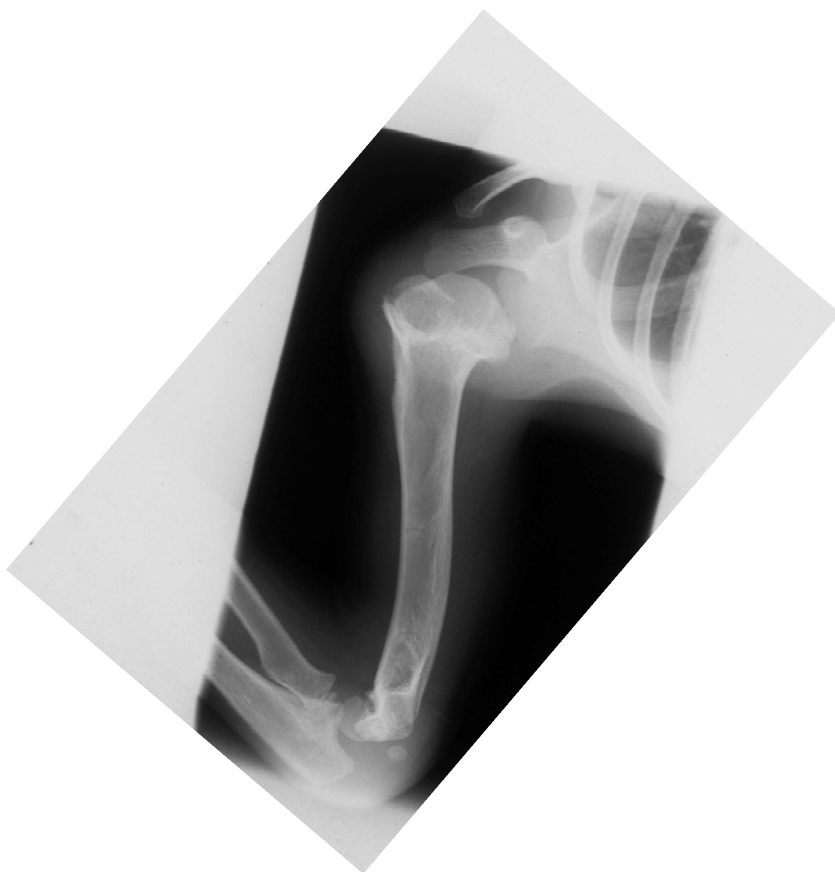
Εικόνα 127



Εικόνα 128



Εικόνα 129



Εικόνα 130

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 66, ΠΝ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 17 έτη.

Λόγος εξέτασης, το κοντό για την ηλικία του ανάστημα.

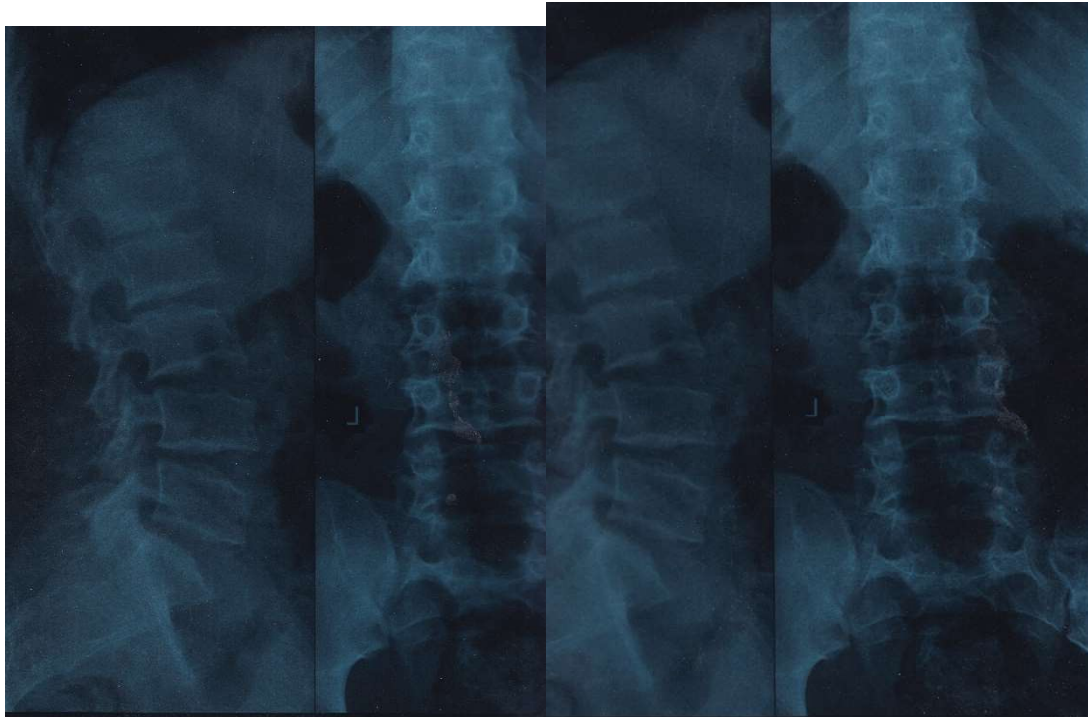
Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρονται φυσιολογικός τοκετός μιας τελειόμηνης κύησης.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί έχει ύψος 1,54 <3^η Ε.Θ. Φέρει δυσαναλογία κορμού – κάτω άκρων και έντονη λόρδωση ΟΜΣΣ.

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται ήπια αρθροκατάδυση ισχίων άμφω, πλατυσπονδυλία θωρακικών και οσφυϊκών σπονδύλων, οσφυοποίηση Ο5 (CT), οπίσθια κυκλοτερή προβολή δίσκων Ο4-Ο5 και Ο5-Ι1 και λιγότερο των ανωτέρω διαστημάτων (MRI).



Εικόνα 131



Εικόνα 132

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 67, Ρ, Θήλυ

Ηλικία κατά την εξέταση, 4 ημερών.

Λόγος εξέτασης, η θωρακική δυσπλασία και ο πρόωρος θάνατος.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός, τελειόμηνη κύηση, με βάρος γέννησης 3250γρ. Αναφέρονται 4 προηγούμενες αυτόματες αποβολές της μητέρας με στοιχεία σκελετικών δυσπλασιών των εμβρύων κατά τις ιατροδικαστικές εκθέσεις.

Από τον κλινικό έλεγχο όσο το βρέφος ήταν εν ζωή καταγράφεται σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια από τις πρώτες ώρες ζωής με εικόνα συμβατή με θωρακική δυσπλασία. Επιπλέον φέρει συστολικό φύσημα.



Εικόνα 133

Στον απεικονιστικό έλεγχο αναδεικνύεται ευρεία μεσοκοιλιακή και μεσοκολπική επικοινωνία, σοβαρά υποπλαστική πνευμονική αρτηρία, συνοστεώσεις πλευρών και ημισπόνδυλοι θωρακικής μοίρας.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 68, ΡΓ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 15 ετών και επανεξέτασης σε ηλικία 36 ετών.

Λόγος αρχικής εξέτασης η έντονη ραιβότητα κνημών άμφω και το κοντό για την ηλικία του ανάστημα.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται απροβλημάτιστη τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό.

Ο κλινικός έλεγχος αναδεικνύει κύρτωση κνημών άμφω και μηριαίων σε ραιβότητα. Κοντό ανάστημα. Σύγκαμψη γονάτων, βάδισμα τύπου Trendelenburg με έξω στροφή ισχίων.



Εικόνα 134

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται ραιβότητα και έσω στροφή κνημών άμφω περίπου 30 μοίρες. Ραιβότητα ισχίων άμφω.

Αναφέρονται πολλαπλές επεμβάσεις διόρθωσης αξονικών παραμορφώσεων των κάτω άκρων στο εξωτερικό.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

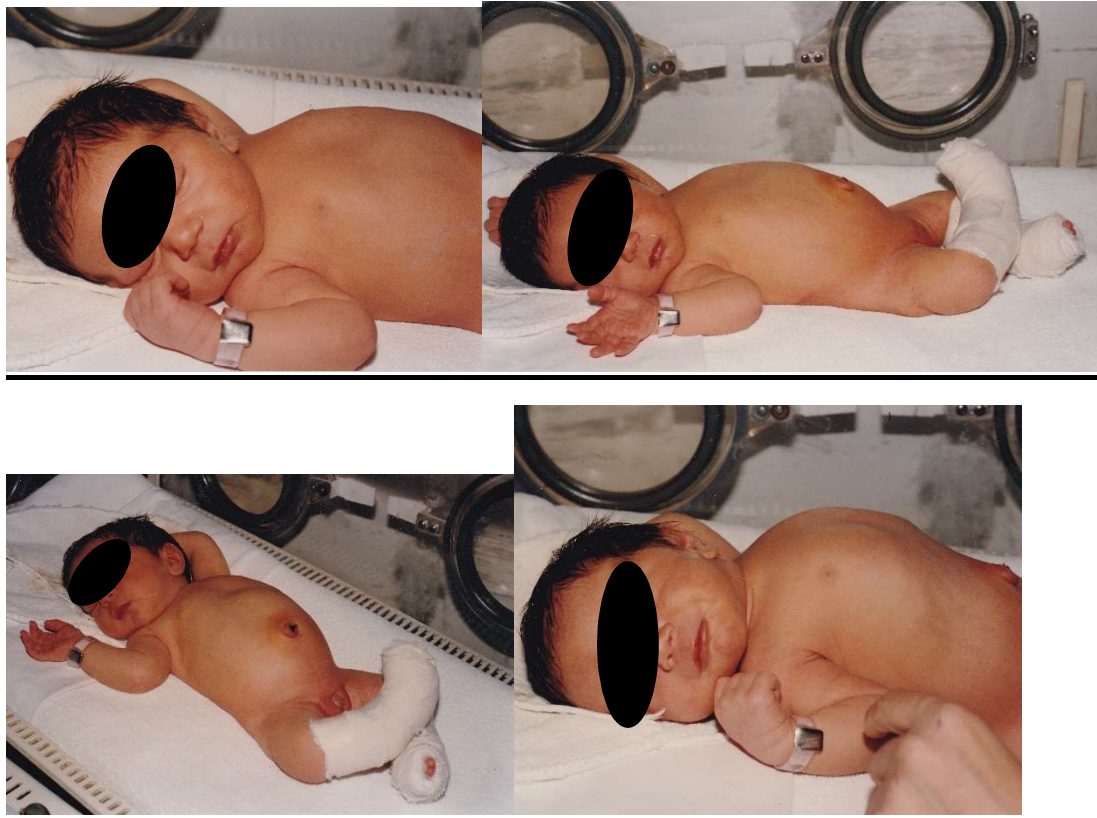
Ασθενής 69, Σ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 7 ημερών.

Λόγος εξέτασης, δυσπλασία άκρων ποδών και θώρακα με συνοδό παραπάρεση.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή με άμεση εμφάνιση ταχύπνοιας κατά τις πρώτες ώρες ζωής.

Ο κλινικός έλεγχος αναδεικνύει ραιβοιπποποδία άμφω, παραπάρεση, υποπλαστικοί γλουτοί, χαίνων πρωκτός χωρίς αντανεκλαστικό σφιγκτήρας.



Εικόνα 135

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφονται ημισπόνδυλοι ΘΜΣΣ, δυσπλασία οπίσθιου σκέλους πλευρών δεξιά, απλασία των Ο2 – Ο3- Ο4 σπονδύλων με οστέινη γέφυρα κατά το Αρ πλάγιο αυτών. Συγγενές εξάρθρωμα ισχίων άμφω.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 70, ΣΑΜ, Άρρεν

Ηλικία κατά την εξέταση, κύημα από διακοπή κύησης 20 εβδομάδων.

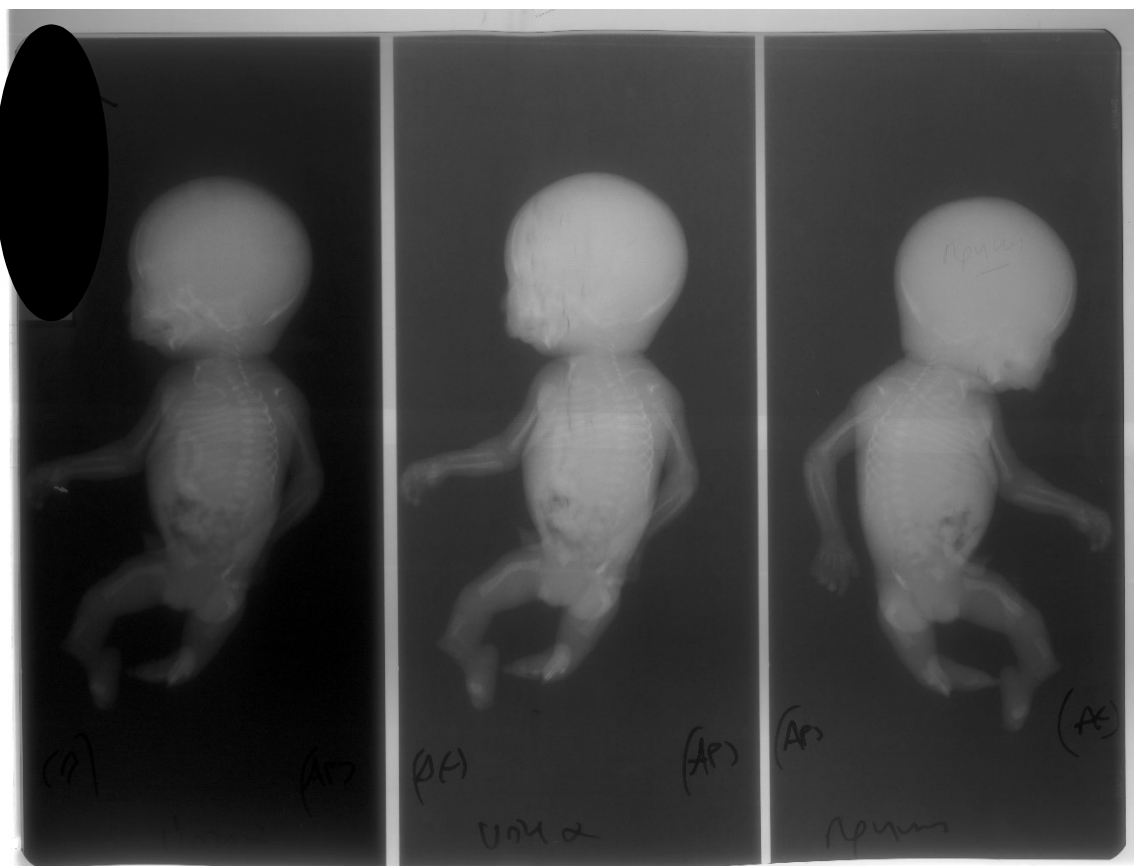
Λόγος εξέτασης, σκελετικές δυσπλασίες.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται διακοπή κύησης κατά την 20^η εβδομάδα λόγω παθολογικών ευρημάτων στον περιοδικό έλεγχο κατά την κύηση.

Τα κάτωθι ευρήματα προκύπτουν από τον παθολογοανατομικό έλεγχο του κυήματος.

Υπερωϊοσχιστία, μικρογναθία, βράχυνση κα γωνιώδης παραμόρφωση κάτω άκρων (καμπτομελική δυσπλασία). Βάρος σώματος 220γρ, μήκος 21εκ. Κύρτωση βραχιονίων άμφω.

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε οστεοπενία, κύρτωση βραχιονίων και γωνίωση μηριαίων και κνημών.



Εικόνα 136

Η διάγνωση της πάθησης του κυήματος ήταν κλινική λόγω αδυναμίας διενέργειας μοριακού ελέγχου.

Ασθενής 71, ΣΒ, Άρρεν.

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 6 μηνών.

Λόγος εξέτασης, κατάγματα χαμηλής βίας.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας, 3^{ος} τόκος. Βάρος γέννησης 3050γρ. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος κατά την 24^η εβδομάδα κύησης αναφέρει έντονη κύρτωση μηριαίων και κνημών άμφω. Η μητέρα επιπλέον αναφέρει πως και ένα από τα άλλα παιδιά της υπέστη κάταγμα χαμηλής βίας σε βρεφική ηλικία. Ηλικίες γονέων 33 ο πατέρας και 31 η μητέρα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το βρέφος έχει καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, και ένα ιστορικό δύο (2) καταγμάτων μηριαίου σε διάστημα ενός μηνός.

Ο ακτινολογικός έλεγχος αναδεικνύει οστεοπενία, κυρτά μηριαία και κνήμες. Το βρέφος φέρει γύψο για διπολικό κάταγμα μηριαίου ετεροχρονισμένο όπως αναφέρεται πιο πάνω.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 72, ΣΔ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 7,5 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 23 ετών.

Λόγος εξέτασης, μακροκεφαλία και κοντό ανάστημα.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται απροβλημάτιστη κύηση και φυσιολογικός τοκετός.

Ο κλινικός έλεγχος αναδεικνύει προπτεία μετώπου, ευρεία βάση ρινός, υπερτελορισμός, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, θολωτή υπερώα, βραχεία μετακάρπια και φάλαγγες, έντονο ινιακό όγκωμα, παχυσαρκία και κακή οδοντοφυΐα. Ύψος 1,32 (25^η Ε.Θ) και περίμετρος κεφαλής 57,5εκ (>95^η Ε.Θ).



Εικόνα 137

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο περιγράφεται αύξηση πυκνότητας οστών χωρίς κάποιο παθογνωμονικό στοιχείο και υποπλασία κάτω γνάθου.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 73, ΣΣ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 4 ετών και επανεξέταση 6 ετών.

Λόγος εξέτασης, δυσπλασία κάτω άκρων κυρίως.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση. Βάρος γέννησης 3300γρ και μήκος σώματος 50 εκ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει χαλαρή πλατυποδία, ραιβότητα κνημών, βραχύ αχίλλειο, χωλότητα βάδισης με διάχυτες αρθραλγίες που είτε συνοδεύονται είτε όχι από υμενίτιδες.



Εικόνα 138

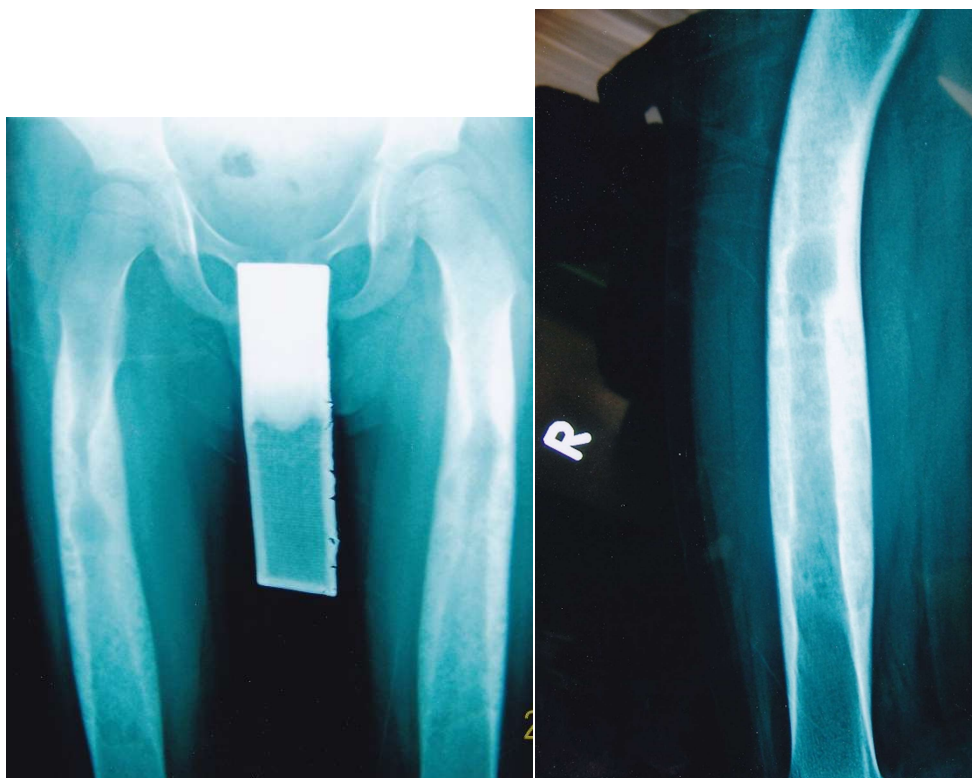


Εικόνα 139



Εικόνα 140

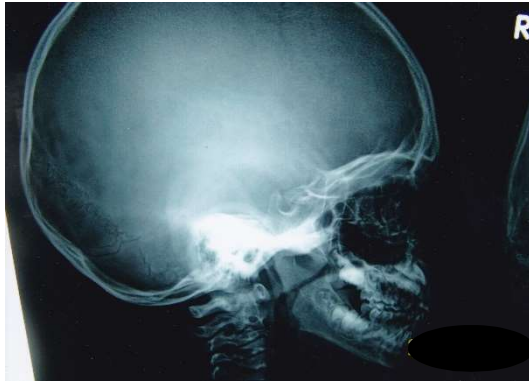
Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο παρατηρείται πάχυνση του φλοιού στο σύνολο των μακρών οστών κυρίως στην μεσότητα των διαφύσεων με απότομη μετάπτωση σε υγιή φλοιό (υπερόστωση). Σχετική οστεοπόρωση όπως σε οστεοδυστροφία (μη φόρτιση). Σπινθηρογράφημα (Tc-99m-MDP) με αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα κατά μήκος της διάφυσης των άνω και κάτω άκρων στα μακρά οστά, συμβατά με εικόνα προοδευτικής διαφυσιακής δυσπλασίας.



Εικόνα 141



Εικόνα 142



Εικόνα 143

Ο ασθενής, η μητέρα του και τα τρία του αδέλφια υπεβλήθησαν σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 74, ΣΘ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 5 ετών και επανεξετάσεις σε ηλικίες 8 και 13 ετών.

Λόγοι εξέτασης, το κοντό για την ηλικία του ανάστημα και δυσπλασίες κορμού και κάτω άκρων. 5^{ος} τόκος.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό χωρίς επιπλοκές.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει εκσεσυμασμένη κυφοσκολίωση, βραχεία άνω και κάτω άκρα, υπερξαρθρήματα αγκώνων άμφω, προέχον μετωπιαίο οστό, καθίζηση βάσης ρινός, θολωτή υπερώα και προέχον στέρνο.



Εικόνα 144



Εικόνα 145

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται κυφοσκολίωση, ανάστροφη κύρτωση γονάτων, ραιβότητα προσθίου ποδός άμφω, σκαφοκεφαλία, εξάρθρωμα κεφαλής κερκίδας άμφω.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 75, ΣΚ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 1 έτος.

Λόγος εξέτασης, πολλαπλά κατάγματα.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός, 1^{ος} τόκος, τελειόμηνη κύηση χωρίς επιπλοκές.

Κατά τον κλινικό έλεγχο παρατηρείται ύψος σώματος κάτω από την 3^η ΕΘ, κύρτωση αντιβραχίων και κνημών.

Στον ακτινολογικό έλεγχο καταγράφεται εικόνα πολλαπλών πόρων σε διαφορετικά στάδια πόρωσης ως μετά από κατάγματα, πρόσθια κύρτωση κνημών άμφω, λέπτυνση διπλόης κρανίου, ατροφία οστών αντιβραχίου με ήπια κύρτωση πλέον της φυσιολογικής των κερκίδων.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 76, ΤΚ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2,5 ετών

Λόγος παραπομπής, το κοντό για την ηλικία ανάστημα με συνοδό ήπια ψυχοκινητική νόσο.

Κατά τον κλινικό έλεγχο φέρει βλεφαρόπτωση αριστερά, ασυμμετρία προσώπου, καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, αποστρογγυλομένο ακρορίνιο, θολωτή υπερώα, μικρογναθία, βραχύς αυχένας, χαμηλή θέση θηλών, χαλαρότητα αρθρώσεων, ήπια σύγκαμψη αντίχειρων άμφω, χαλαρή πλατυποδία. Επιπλέον αναφέρεται καθυστέρηση στη βάδιση (14-17 μηνών) και στην ομιλία.

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε συνοστέωση 1^{ου} και 2^{ου} αυχενικού σπονδύλου και πλατυσπονδυλία κατώτερης οσφυϊκής μοίρας.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 77, TZ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 27 ημερών, επανεξέταση σε ηλικίες, 7 μηνών και 13 μηνών.

Λόγος παραπομπής, πολυδακτυλία άνω και κάτω άκρων.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με καισαρική τομή λόγω προηγηθείσας. Βάρος γέννησης 3950gr, περίμετρος κεφαλής 38εκ. 2^{ος} τόκος πατέρα ηλικίας 30 ετών και μητέρας ηλικίας 30 ετών. Σημειώνεται η προέλευση αμφότερων το γονέων από το ίδιο χωριό.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το βρέφος φέρει υπεράριθμα δάκτυλα άνω άκρων άμφω και κάτω δεξιού άκρου, υπεράριθμη θηλή Αρ, μικρογναθία, επίκανθος, στραβισμός, καθίζηση ρίζας ρινός, θολωτή υπερώα, προέχον ινιακό οστό, κάθετες αύλακες δέρματος (κατασπάσεις δέρματος), χαλαρότητα αρθρώσεων, ανωμαλίες δερματογλυφικών.



Εικόνα 146



Εικόνα 147

Κατά το απεικονιστικό έλεγχο το βρέφος βρέθηκε να φέρει υδροκέφαλο (έγινε παροχέτευση), μικρογυρία και λέπτυνση μεσολοβίου, διάταση πλάγιων κοιλιών εγκεφάλου. Μεταξονική εξαδακτυλία άνω άκρων άμφω και κάτω άκρου δεξιά.



Εικόνα 148

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 78, ΤΔ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 5 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 6 ετών.

Λόγος παραπομπής, κοντό ανάστημα και σκελετικές δυσπλασίες άνω και κάτω άκρων.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά κύηση 38 εβδομάδων, με βάρος γέννησης 2950γρ. Φυσιολογική αναπτυξιακή εξέλιξη ασθενούς (milestones).

Από το ιστορικό προκύπτει ότι η ασθενής διαγνώσθηκε με καταρράκτη σε ηλικία 5 μηνών και σε ηλικία 12 μηνών αφαιρέθηκε ψηλαφητός όγκος κοιλιακής χώρας που αντιστοιχούσε σε όγκο επινεφριδίου για το οποίο η παθολογοανατομική έκθεση το χαρακτήρισε ως νευροβλάστωμα. Ακολούθησαν χημειοθεραπείες.

Κατά τον κλινικό έλεγχο η ασθενής φέρει διογκωμένες αρθρώσεις με αξονικές παραμορφώσεις των μακρών οστών, πολλαπλά αιμαγγειώματα με ή χωρίς ψηλαφητούς φλεβόλιθους. Εικόνα καταρράκτη δεξιού οφθαλμού που επιβεβαιώθηκε με οφθαλμολογική εξέταση. Η ασθενής απεβίωσε σε ηλικία 20 ετών αιτία καρδιακής ανεπάρκειας στα πλαίσια παραμόρφωσης θωρακικού κλωβού.



Εικόνα 149



Εικόνα 150

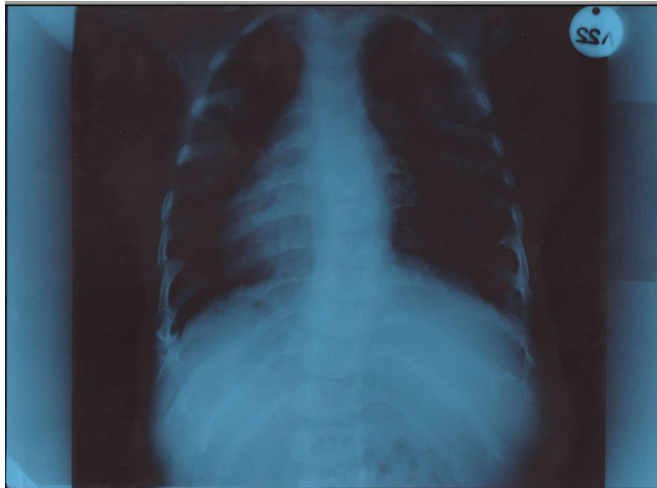


Εικόνα 151

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο αναδεικνύονται πολλαπλές συμμετρικές λυτικού τύπου οστικές αλλοιώσεις κατά τις μεταφύσεις των μακρών οστών με έκδηλη παραμόρφωση αυτών.



Εικόνα 152



Εικόνα 153

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 79, ΤΚ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 30 ετών.

Λόγος εξέτασης, το κοντό ανάστημα.

Από τη περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά τελειόμηνη κύηση χωρίς αναφερόμενες επιπλοκές.

Κατά τον κλινικό έλεγχο ο ασθενής φέρει κοντό για την ηλικία του ανάστημα, βραχεία δάκτυλα άνω και κάτω άκρων, πεπαχυσμένα, αραιή οδοντοστοιχία, βλαιογονία, υποπλασία ονύχων.

Αναφέρεται πολυδακτυλία χειρουργηθείσα σε μικρή ηλικία.



Εικόνα 154



Εικόνα 155

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε την βλαιογονία και υποπλασία ονυχοφόρων φαλαγγών άνω και κάτω άκρων.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 80, TM, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 22 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 11 ετών και 22 ετών.

Λόγος εξέτασης, σκολίωση, κοντό ανάστημα και μικροκεφαλία.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται τελειόμηνη κύηση με φυσιολογικό τοκετό. Βάρος γέννησης 2550γρ. Κατά τη 22^η εβδομάδα κύησης υπερηχογράφημα ανέδειξε καρδιοπάθεια και μικροκεφαλία. Η μητέρα αναφέρει οκτώ (8) προηγούμενες αυτόματες αποβολές σε εμβρυική ηλικία μεταξύ 2-3 μηνών. Πιθανόν να ενοχοποιείται *Toxoplasma*.

Κατά τον κλινικό έλεγχο καταγράφεται σκολίωση (για την οποία χειρουργήθηκε σε ηλικία 22 ετών), μικροκεφαλία με περίμετρο κεφαλής σε ηλικία 15 ετών, 45,5εκ (πολύ κάτω από την 3^η ΕΘ), βλεφαρόπτωση αριστερά, συγκλίνων στραβισμός, τριγωνική γνάθος, κλινοδακτυλία 5^{ου} δακτύλου άνω άκρου άμφω, διάχυτα εξανθήματα, βλαιοπλατυποδία και ψυχοκινητική καθυστέρηση με IQ<30.



Εικόνα 156



Εικόνα 157

Κατά τον απεικονιστικό έλεγχο η ασθενής φέρει χειρουργηθείσα σκολίωση (αντιμετωπισθείσα με σπονδυλοδεσία Θ2-Ο3), βαλβιδική στένωση πνευμονικής, ωοειδές τρήμα και μικρή μεσοκολπική επικοινωνία και μικροκεφαλία.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 81, ΤΙ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 10 μηνών και επιπλέον στοιχεία από την ακόλουθη νεκροτομή.

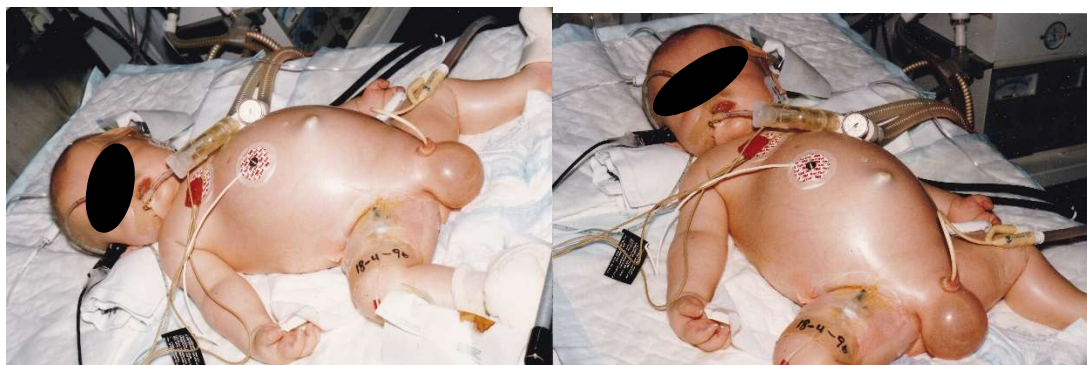
Λόγος εξέτασης, θωρακική δυσπλασία, θάνατος.

Από την περιγεννητική περίοδο αναφέρεται φυσιολογικό τοκετός μετά κύηση 33 εβδομάδων με βάρος γέννησης 2250γρ. Γονείς κλινικά υγιείς.

Κλινικά το παιδί διασωληνωμένο λόγω αναπνευστικής περιοριστικής ανεπάρκειας φέρει δυσαναλογία κορμού- άκρων.

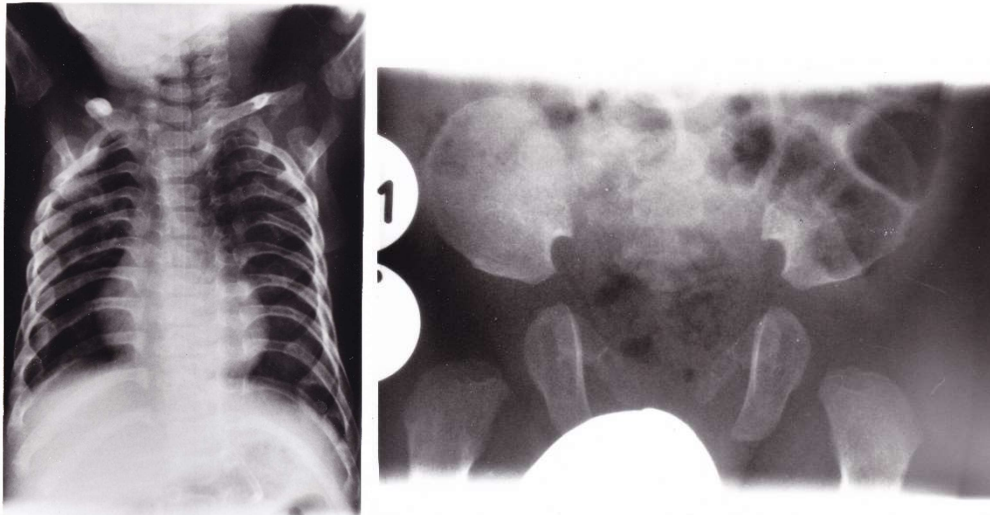


Εικόνα 158



Εικόνα 159

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε μικρή πύελο με υποπλαστικά λαγόνια οστά, δυσπλασία θωρακικού κλωβού με υψηλή θέση κλειδών και φυσιολογική σπονδυλική στήλη.



Εικόνα 160

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 82, Τ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης, 2 μηνών. Επανεξετάσεις 3,5 μηνών, 3 ετών.

Λόγος εξέτασης, ραιβοιπποποδία, σχιστία.

Από το περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται φυσιολογικός τοκετός μετά κύηση 34 εβδομάδων, με βάρος γέννησης 2400γρ, μήκος σώματος 40 εκ και περίμετρος κεφαλής 34εκ. 1^{ος} τόκος. Ηλικίες γονέων, 35 ετών ο πατέρας και 33 ετών η μητέρα. Αναφέρεται υπερηχογραφικό εύρημα βραχύ μηριαίου κατά την κύηση.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει σχιστία υπερώας διορθωθείσα χειρουργικά, ραιβοιπποποδία άμφω, βλαιογονία, διόγκωση αρθρώσεων του γόνατος, κοντό ανάστημα, καμπτοδακτυλία άνω άκρων άμφω, οπισθομικρογναθία, καθίζηση ρίζας ρινός και βραχύς αυχένας.



Εικόνα 161



Εικόνα 162



Εικόνα 163

Ο ακτινολογικός έλεγχος ανέδειξε ανεπαρκή ανάπτυξη ακρωμίων, των ηβικών οστών και των άνω μεταφύσεων των μακρών οστών. Οριζοντίωση κοτυλών, υπερξάρθρωμα ισχίων άμφω. Καθυστέρηση εμφάνισης πυρήνων οστέωσης βραχιονίων και γονάτων, αυξημένη οσφυοϊερά λόρδωση.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 83, ΧΔ, Θήλυ

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση, 5 ετών.

Λόγος παραπομπής, δυσπλασία δακτύλων άνω και κάτω άκρων.

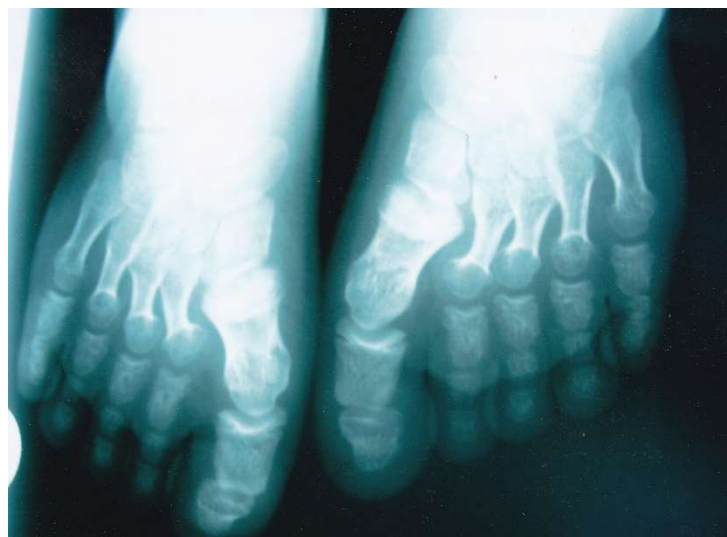
Από την περιγεννητική περίοδο καταγράφεται καισαρική τομή, λόγω προηγηθείσας, μετά κύηση 36 εβδομάδων με βάρος γέννησης 1845γρ. Κατά την κύηση περιγράφεται χαμηλή ενδομήτρια κινητικότητα.

Ο κλινικός έλεγχος αναδεικνύει ήπια νοητική υστέρηση, μακροκεφαλία, γαλάζιοι σκληροί χιτώνες οφθαλμών, καθίζηση ρίζας ρινός, θολωτή υπερώα, βραχεία και πεπαχυσμένα δάκτυλα άνω και κάτω άκρων.



Εικόνα 164

Ο ακτινολογικός έλεγχος καταγράφει βραχυδακτυλία άνω κα κάτω άκρων με συνοδό βράχυνση μετακαρπίων, μεταταρσίων και με ογκώδη εμφάνιση των προσβεβλημένων οστών.



Εικόνα 165



Εικόνα 166

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 84, ΨΧ, Θήλυ

Ηλικία κατά την 1^η εξέταση, 2 ετών.

Λόγος παραπομπής οι συγκάμψεις των άκρων με συνοδό συγγενή καρδιοπάθεια.

Από περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται εξωσωματική γονιμοποίηση, διάρκεια κύησης 37εβδομάδες, καισαρική τομή με βάρος γέννησης 2470γρ. Κατά την κύηση καταγράφεται πολυϋδράμνιο, επεισόδια αιμορραγιών, σακχαρώδης διαβήτης κύησης και προεκλαμψία που αποτέλεσε και την αιτία της καισαρικής τομής.

Αφορμή για εξωσωματική γονιμοποίηση η oligospermia του πατέρα και χαμηλός αριθμός ωαρίων μητέρας. Ηλικίες γονέων κατά την γέννηση 39 ο πατέρας και 38 η μητέρα. 2^{ος} τόκος οικογένειας. Η μεγαλύτερη αδελφή είναι κλινικά υγιής, όμως αναφέρεται δυσκαμψία αρθρώσεων στον πατέρα.

Κατά την γέννηση αναφέρεται περιφερική υπέρτονια και κεντρική υποτονία, πυλωρική στένωση που χειρουργήθηκε τον 1^ο μήνα.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει καθίζηση ρίζας ρινός, επίκανθος, μικρή μύτη, οπισθομικρογναθία, θολωτή υπερώα, έλλειψη αδαμαντίνης οδόντων, μικρό στόμα με δυσκολία ανοίγματος αυτού. Στα αυτιά παρατηρείται χαμηλή θέση, επιπέδωση λοβίου και οπίσθια κλίση. Επιπλέον δυσκαμψία άκρων χειρών και ποδών με συγκάμψεις φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων δακτύλων, ανωμαλίες δερμογλυφικών, λόρδωση ΟΜΣΣ.

Ο παρακλινικός έλεγχος ανέδειξε στένωση μιτροειδούς και αορτικής βαλβίδων, Legg-Calve-Perthes ισχίων άμφω, βραχεία μηριαία και βραχιόνια και στραβισμό.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 85, ΣΦ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 10 ετών.

Λόγος παραπομπής, βραχυμελία, βραχυδακτυλία.

Από τον περιγεννητικό ιστορικό αναφέρεται καισαρική τομή με βάρος γέννησης 2700γρ.

Κατά τον κλινικό έλεγχο το παιδί φέρει, χαμηλό ανάστημα, μακροκεφαλία, επίκανθος, καθίζηση ρίζας ρινός, μικρή μύτη, θολωτή υπερώα, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, βραχυδακτυλία, ανωμαλίες δερμογλυφικών παλάμης, περιορισμό πρηνισμού αντιβραχίου και έκτασης αγκώνων.

Κατά τον ακτινολογικό έλεγχο το παιδί φέρει συγγενές εξάρθρωμα κεφαλών κερκίδων άμφω.

Η ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Ασθενής 86, ΤΒ, Άρρεν

Ηλικία κατά την πρώτη εξέταση 31 ετών.

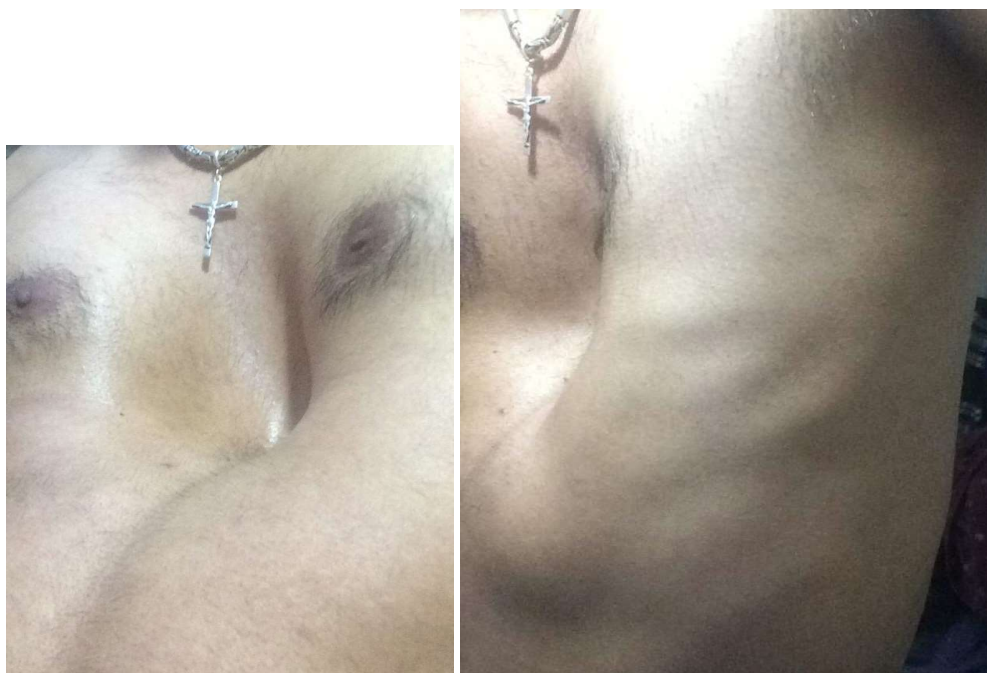
Λόγος παραπομπής, βραχεία άκρα, κερατοκόνιο.

2^{ος} τόκος οικογένεια 3 αδελφών. Ο 3^{ος} αδελφός φέρει παρόμοιο φαινότυπο.

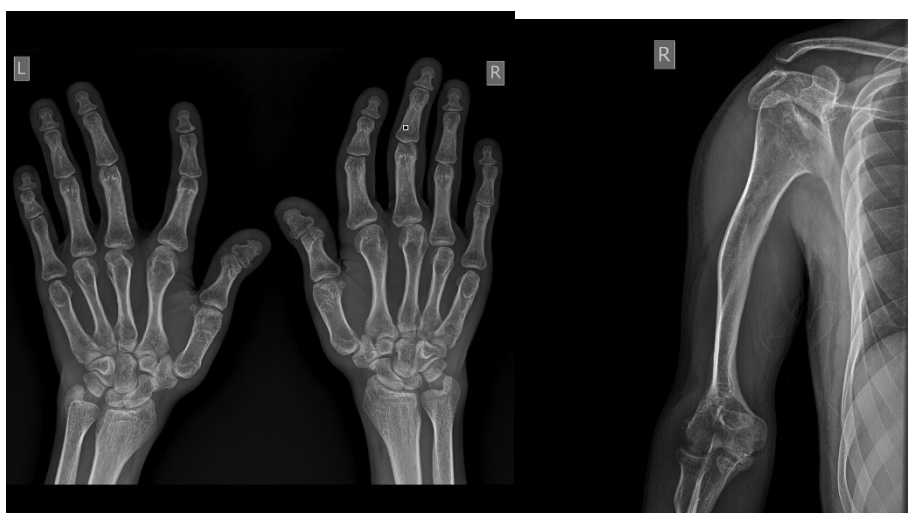
Από τον κλινικό έλεγχο ο ασθενής φέρει διάχυτη μυϊκή αδυναμία, βάδιση Trendelenburg, ανισοσκελία με βραχύτερο το δεξιό κάτω άκρο, βραχεία άνω άκρα ιδίως βραχιόνια οστά, pectus excavatum σημαντικού βαθμού, ωλένια απόκλιση δακτύλων, βλαιογονία γονάτων, κυφοσκολίωση.



Εικόνα 167



Κατά τον κλινικό έλεγχο διαπιστώνεται δυσπλασία και βράχυνση βραχιονίων, υποπλασία κεφαλών μηριαίων όπως σε ασηπτη νέκρωση κεφαλών μηριαίων άμφω με συνοδό βράχυνση αυχένα και το δεξί ισχίο σε έκτοπη υψηλή θέση με δημιουργία νεοκοτύλης όπως σε δυσπλασία ισχίου, κυφοσκολίωση και συνοδός λόρδωση ΟΜΣΣ. Επιπλέον ο οφθαλμολογικός έλεγχος ανέδειξε, αμβλυοπία και αστιγματισμό.



Εικόνα 168



Εικόνα 169



Εικόνα 170



Εικόνα 171



Εικόνα 172

Ο ασθενής υπεβλήθη σε γενετικό έλεγχο καρυότυπου και μοριακό έλεγχο DNA.

Μέθοδοι χρωσωμικού και μοριακού ελέγχου DNA γονιδιώματος.

1) Χρωσωμικός (καρυότυπος) έλεγχος (G-banding technique).

2) PCR μετά από αντιστροφή μεταγραφή (Reverse Transcription –PCR)

Στο RT-PCR χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα προϊόν cDNA που προέρχεται από την μεταστροφή των μορίων RNA με την βοήθεια ενζύμου της αντίστροφης μεταγραφάσης. Η διαδικασία RT-PCR περιλαμβάνει δύο στάδια: 1) Αντίστροφη μεταγραφή και 2) PCR.

Η διαδικασία ακολουθείται συνήθως σύμφωνα με τα πρωτόκολλα 1) Sensiscript RT kit εταιρείας QIAGEN και 2) PrimeScript 1st strand cDNA Synthesis Kit της εταιρείας Takara Bio.

Χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το RNA πραγματοποιείται αντίστροφη μεταγραφή και το cDNA που δημιουργείται χρησιμοποιείται αμέσως για αντίδραση PCR. Μέχρι στιγμής έχουν σχεδιαστεί ειδικά ζεύγη εκκινητών που επιτρέπουν την ενίσχυση του cDNA των γονιδίων, όπως πχ των γονιδίων της δυστροφίνης, της καρβεολίνης-3 και της καλπαϊνης-3 αντίστοιχα ενώ έχουν βελτιστοποιηθεί και οι συνθήκες της αντίδρασης PCR. Τέλος τα προϊόντα της αντίδρασης PCR ηλεκτροφορούνται σε πήκτωμα αгарόζης παρουσία μάρτυρα μεγέθους. Τα θραύσματα cDNA που εμφανίζουν αλλαγή στο πρότυπο ματίσματος απομονώνονται από το πήκτωμα αгарόζης.

Στην συνέχεια πραγματοποιείται καθαρισμός των προϊόντων της αντίδρασης PCR με την χρήση του αντιδραστήριου /kit ExoSAP-IT και έπειτα εφαρμόζεται αλληλούχιση των PCR προϊόντων χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια που παρέχονται από την κατασκευάστρια εταιρεία BigDye Terminator (BDT) v3.1 Cycle Sequencing Kit με το σύστημα ανάλυσης ABI 3500/3500xL της εταιρείας Applied Biosystems, Courtaboeuf, France).

3) Next Generation Sequencing (NGS)

Αποτελεί τεχνολογική εξέλιξη της μεθόδου WES που κερδίζει έδαφος χαρακτηριζόμενη ως επαναστατική στον χώρο. Κύριο πλεονέκτημά της είναι η παραγωγή τεράστιου όγκου δεδομένων υψηλής ποιότητας. Μπορεί να γίνει ανίχνευση είτε πάνελ συγκεκριμένων γονιδίων με μεγαλύτερο βάθος έρευνας είτε με έλεγχο όλου του ανιχνεύσιμου γονιδιώματος. Η τιμή στην χρήση συνεχώς μειώνεται όσο εξελίσσεται η μέθοδος ενώ η ταχύτητα περαίωσης της εξέτασης έχει μειωθεί δραματικά με την μέθοδο NGS. Τεχνολογικές πλατφόρμες που έχουν αναπτυχθεί είναι οι Roche 454, Illumina Genome Analyser (GA)/ Solexa, Applied Biosystem AB Solid, Ion Torrent Genome Machine PGM, και συνεχώς αναπτύσσονται νέες.

4) Targeted Panel Genes

Η αλληλούχιση του γονιδιώματος μπορεί να περιοριστεί σε έλεγχο γονιδίων που έχει βρεθεί ότι συνδέονται με μια συγκεκριμένη ασθένεια και φαινότυπο. Πρόκειται για οικονομική εφαρμογή που χρησιμοποιείται ευρέως κλινικά, για τον γενετικό προσδιορισμό ενός συνδρόμου. Το βάθος κάλυψης είναι μεγάλο, και αυτό προσφέρει μεγαλύτερη αναλυτική ευαισθησία. Ένα βασικό πλεονέκτημα είναι ότι περιορίζει τα δευτερεύοντα ευρήματα, και ένα βασικό μειονέκτημα είναι ότι το γονίδιο –αίτιο νόσου, μπορεί να μην περιλαμβάνεται στο συγκεκριμένο πάνελ. Εκεί η ικανότητα της κλινικής διαφορικής διάγνωσης και η επιλογή του κατάλληλου ή κατάλληλων panel είναι που κάνει την διαφορά στην επιτυχή ανίχνευση της μετάλλαξης και της επιβεβαίωσης της διάγνωσης τελικά.

5) Whole exome Sequencing (WES)

Η αλληλούχιση όλων των εξονίων του γονιδιώματος (WES), αντιστοιχεί στο 1-2% αυτού και καλύπτει όλες τις κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος. Το 85% των μονογονικών ασθενειών έχει βρεθεί ότι βρίσκεται στο 1-2%, για αυτό τον λόγο εκτιμάται ότι η χρήση του WES αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο ανίχνευσης

μεταλλάξεων πιο οικονομική από την χρήση του PCR ή του WGS. Επίσης το βάθος κάλυψης είναι μεγαλύτερο (x100 vs x30) σε σχέση με το WGS, όμως η ανάλυση είναι μέχρι 200 βάσεις (2X100 paired-end reads). Για το δείγμα απαιτείται ειδική προετοιμασία με εμπλουτισμό των περιοχών που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, με υβριδισμό ή με PCR. Αυτό συνεπάγεται όμως με ανομοιογένεια στην κάλυψη. Δηλαδή περιοχές που μπορεί να ελέγχονται πολλές φορές ενώ άλλες σχεδόν καθόλου. Το WES χρησιμοποιείται για εντοπισμό παραλλαγών (variants) σε γονίδια που σχετίζονται με συγκεκριμένη νόσο. Τέλος ισχύει και για το WES η πιθανότητα τα αρνητικά αποτελέσματα να είναι ψευδώς αρνητικά.

Η αλληλούχιση με WES και WGS μπορεί να ανιχνεύσει δευτερεύοντα ευρήματα. Δηλαδή γονίδια που δε σχετίζονται με τις ενδείξεις ελέγχου αλλά σχετίζονται με την εμφάνιση άλλων νόσων.

6) Whole Genome Sequencing, (WGS)

Η ανάλυση όλου του γονιδιώματος καλύπτει τις κωδικοποιούσες και τις μη κωδικοποιούσες περιοχές DNA. Παρέχει πλήρη στοιχεία για το γονιδίωμα που ελέγχεται, όμως το κόστος, οικονομικά είναι μεγάλο. Βασικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται ιδιαίτερη προετοιμασία του δείγματος. Για αυτό τον λόγο προσφέρει ομοιογένεια στην κάλυψη των βάσεων. Επιπλέον οι αναγνώσεις δύναται να είναι μεγαλύτερες από 200 βάσεις. Με αυτόν τον τρόπο η αλληλούχιση μπορεί να εντοπίσει επαναδιατάξεις και άλλες δομικές αλλαγές. Τα θετικά αποτελέσματα του WGS έχουν μεγάλη ακρίβεια και είναι αληθώς θετικά. Όσο αφορά τα αρνητικά όμως, η πιθανότητα του ψευδούς αρνητικού αποτελέσματος δεν αποκλείεται.

Το κόστος της ανάλυσης είναι μεγάλο.

Αποτελέσματα:

Η γενετική κατάταξη των υπό μελέτη δυσπλασιών θα γίνεται βάση την αναθεώρηση έτους 2019 του “Nosology and classification of genetic Skeletal disorders”[33] όπου μεταξύ άλλων καταγράφεται και ο OMIM (Online Mendelian Inheritance In Man)[34] που με αριθμητικούς κωδικούς καταγράφονται μοναδικοί αριθμοί για συσχετίσεις γονότυπων – φαινοτύπων ασθενών δημιουργώντας έτσι μια παγκόσμια τράπεζα πληροφοριών που συμβάλει στην διάγνωση ή/και διαφοροδιάγνωση περιστατικών με γενετικές δυσπλασίες και εν προκειμένω σκελετικές δυσπλασίες που αποτελεί το αντικείμενο αυτής της μελέτης. Αρκετά δε από τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αποτέλεσαν και νέες εγγραφές σε αυτόν τον κατάλογο αλλά και στο δίκτυο ESDN (European Skeletal Dysplasia Network) του οποίου είναι μέλος η ιατρική ομάδα του ιατρείου Κλινικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Σε μερικούς ασθενείς ο γενετικός έλεγχος δεν ολοκληρώθηκε λόγω του υψηλού κόστους ή άρνησης των γονέων.

Ασθενής 1 ΑΚ, θήλυ:

Η ασθενής 8,5 ετών, φέρει καρυότυπο 46 XX, και μετά μοριακό έλεγχο με την μέθοδο PCR βρέθηκε μετάλλαξη αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL10A1 στο χρωμοσωμική θέση 6q21 με OMIM 156500 ως επί μεταφυσιακής δυσπλασίας.

Δράση του COL10A1: είναι πρωτεΐνη που ανήκει στις βραχείες αλυσίδες ελάχιστου κολλαγόνου των χόνδρων.

Ασθενής 2, ΑΙ, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 14 μηνών, με καρυότυπο 46 XY, δεν περαίωσε τον μοριακό του έλεγχο.

Η επικρατούσα κλινική διάγνωση είναι η διασπαστική παραμόρφωση άνω και κάτω άκρων (Split hand and foot deformity/ SHFM). Αποκλείεται η πιθανότητα συνδρόμου αμνιακής ταινίας.

Το σύνδρομο SHFM έχει 4 τύπους. Οι 3 τύποι εμπεριέχουν μετάλλαξη αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου. Το SHFM1 με OMIM 183600 και μετάλλαξη των γονιδίων DLX5,DLX6. Το SHFM3 με OMIM 246560 και εστιακή μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 10q. Το SHFM4 με OMIM 605289 και μετάλλαξη της θέσης P63 του γονιδίου TP63, και τέλος το SHFM5 με OMIM 606708 και μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου WNT10B.

Ασθενής 3, AN, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 7,5 ετών, έχει καρυότυπο 46XY. Μετά μοριακό έλεγχο με την μέθοδο PCR βρέθηκε μετάλλαξη του DLL3 αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου. Άρα το παιδί φέρει σπονδυλοπλευρική δυσόστωση SCD01 με OMIM 277300.

Το γονίδιο DLL3 εδράζεται στο χρωμ.19;13. Σημαντικό συστατικό του σηματοδοτικού μονοπατιού Notch που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και σε νόσους.

Ασθενής 4 AA, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 1 έτους έχει καρυότυπο 46XY. Ο ασθενής φέρει μετάλλαξη αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου TRPV4 με OMIM 184252 μετά εξέταση με μέθοδο PCR, ως επί Σπονδυλομεταφυσιακής δυσπλασίας τύπου Kozlowski.

Το γονίδιο TRPV4 εδράζεται στο χρωμόσωμα 12q24. Μεσολαβητής της εισροής του Ca⁺ στα κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα.

Ασθενής 5, AA, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 14 ετών έχει καρυότυπο 46 XY. Ο ασθενής αρχικά υπεβλήθη σε εξέταση μοριακού ελέγχου με μέθοδο PCR μετάλλαξης γονιδίου FGFR3 η οποία και ήταν αρνητική

αποκλείοντας έτσι την υποαχονδροπλασία. Με βάση τον φαινότυπο και την ως άνω αρνητική εξέταση η ακριβέστερη κλινική διάγνωση είναι η μετατροφική δυσπλασία που συνοδεύεται από την μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου TRPV4 και OMIM 156530. Ο ασθενής όμως δεν συνέχισε τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 6 ΑΜ, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 6 ετών φέρει καρυότυπο 46 ΧΥ.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A1 ως επί ατελούς οστεογένεσης τύπου 1. OMIM No.120150 χρωμοσωμική θέση 17q21.

Ασθενής 7 ΑΙ, Άρρεν:

Ο ασθενής ηλικίας 19 μηνών φέρει καρυότυπο 46 ΧΥ.

Η κλινική διάγνωση του ασθενούς είναι η περιφερική αρθρογρύπωση.

Μια μετάλλαξη συνήθως των αυτοσωμικών επικρατών γονιδίων TPM2, TNN12, TNNT3 με σημαντική ανομοιογένεια στον φαινότυπο.

Ανιχνεύθηκε αλλαγή στο γονίδιο TPM2, στη χρωμοσωμική θέση 9q13. Είναι ισομορφή της τροπομοσύνης και εκφράζεται από τις μυϊκές ίνες. OMIM No. 190900.

Ασθενής 8 ΑΓ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 14 ετών φέρει καρυότυπο 46 ΧΥ.

Κλινική διάγνωση: διαστροφική δυσπλασία.

Έγινε μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου SLC26A2, OMIM. No. 222600. Χρωμ. 5q32.

Ο μοριακός έλεγχος του συγκεκριμένου γονιδίου δεν έδειξε μετάλλαξη για τα σημεία του γονιδίου που ελέγχθηκαν χωρίς να αποκλείεται μετάλλαξη σε άλλα σημεία του γονιδίου. Επίσης

βιοχημικές μελέτες στους ινοβλάστες ή στα χονδροκύτταρα μπορούν να γίνουν.

Ασθενής 9 ΑΣ, Θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 1 μηνών με καρυότυπο 46 XX.

Η κλινική διάγνωση: σύνδρομο Larsen. Το σύνδρομο οφείλεται στην μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FLNB, OMIM No. 150250.

Ο έλεγχος με την μέθοδο του whole exome στην ασθενή και στον πατέρα της έδειξαν μια γνωστή FLNB μετάλλαξη στον φορέα πατέρα και μια de-novo μετάλλαξη στην ασθενή η οποία και δημοσιεύτηκε. Πρόκειται για in frame deletion και συγκεκριμένα: c.5117_5119del p.(Phe1706del). Χρωμ. 3p14. Το γονίδιο είναι μια πρωτεΐνη συνδεδεμένη με ακτίνη. Επιδρά σε πολλούς υποδοχείς που ρυθμίζουν το κυτταροσκελετό, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή του.

Ασθενής 10, ΒΣ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 5 ετών με καρυότυπο 46 XY.

Ο ασθενής δεν υποβλήθηκε σε DNA έλεγχο.

Η κλινική του διάγνωση συμβαδίζει με αυτή της νόσου Du Pan όπου το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο GDF5 προκαλεί περονιαία υποπλασία με συνοδές σύνθετες βραχυδακτυλίες. OMIM No. 228900 στο χρωμ. 20q11.

Ασθενής 11, Β, Άρρεν:

Νεογέννητο με καρυότυπο 46XY (inv.9).

Κλινική διάγνωση: ιεροκοκκυγική απόφυση (Caudal appendage).

Η συγκεκριμένη πάθηση per se δεν έχει συσχετιστεί με κάποιο γονίδιο. Όμως έχει καταγραφεί ότι ασθενείς με μετατροπική δυσπλασία με μετάλλαξη το αυτοσωμικού γονιδίου TRPV4, OMIM No. 156530, εμφανίζουν συχνά αυτού του τύπου την απόφυση. Ο συγκεκριμένος ασθενής όμως δεν είχε χαρακτηριστικά

μετατροπικής δυσπλασίας, κάνοντας αυτή την δυσπλασία να είναι εστιακή.

Ασθενής 12, Γ, Θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 9 μηνών με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση: κληρονομική οστεοδυστροφία τύπου Albright όπου έχουμε την μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου GNAS, OMIM No. 103580. Χρωμ.20q13 όπου έχουμε απώλεια της λειτουργικότητας της ισόμορφης GS-alpha του γονιδίου GNAS.

Ο PCR έλεγχος μετάλλαξης του ως άνω αναφερθέντος γονιδίου απέβει αρνητικός με την επισημάνση ότι εκκρεμεί η ανάλυση του εξόνιου 1 του γονιδίου που επί του παρόντος δεν ήταν εφικτή.

Ασθενής 13, ΓΠ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 17 μηνών με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: ακροδυσόστωση.

Η ακροδυσόστωση σχετίζεται με το αυτοσωμικά επικρατεί γονίδια PDE4D & PRKAR14, OMIM No. 101800.

Ο ασθενής δεν υπεβλήθη σε γεννητικό έλεγχο DNA.

Ασθενής 14, ΓΜ, θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 18 μηνών με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση ήταν αυτή της ατελούς οστεογένεσης τύπου 1.

Η ατελή οστεογένεση τύπου 1 σχετίζεται με μετάλλαξη των αυτοσωμικών γονιδίων COL1A1 & COL1A2. Στα χρωμ. 17q21 και 7q21 αντίστοιχα. OMIM No. 120150 + 120160.

Ο γενετικός έλεγχος DNA της ασθενούς με την μέθοδο WES (Whole exome Sequencing) επιβεβαίωσε την κλινική διάγνωση.

Ασθενής 15, ΓΧ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 18 μηνών με καρυότυπο 46 XY.

Η κλινική διάγνωση ήταν αυτή της ψευδοαχονδροπλασίας.

Η ψευδοαχονδροπλασία σχετίζεται με μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COMP, OMIM No.177170, στο χρωμ. 19q13.

Το γονίδιο είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη της εξωκυττάριας μήτρας.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε μοριακό έλεγχο DNA με την μέθοδο PCR που επιβεβαίωσε την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 16, ΔΓ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 2 μηνών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση αυτή της οστεοπέτρωσης. Επιβεβαίωση διάγνωσης με την μέθοδο μοριακού ελέγχου WES, με θετική τη μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου CLCN7 με OMIM No. 611490, στο χρωμ. 16p13.

Ανήκει στις πρωτεΐνες των διαύλων χλωρίου που είναι υψηλά διατηρημένες και ευρίσκονται στα λυσοσωμάτια των διαφόρων ιστών.

Ασθενής 17, ΔΘ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 5 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: οστεοπέτρωση και ιχθύαση.

Ο έλεγχος του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου CLCN7 με την μέθοδο PCR ήταν αρνητικός για μετάλλαξη όπως και επιβεβαίωση της παρουσίας του γονιδίου STS στην περιοχή p22.3 του χρωμοσώματος X, δεν επιβεβαίωσαν οστεοπέτρωση του συγκεκριμένου τύπου ούτε και φυλοσύνδετη ιχθύαση.

Ισχυρή σύσταση για διενέργεια WES (whole exome sequence) που έως τώρα δεν πραγματοποιήθηκε.

Ασθενής 18, ΔΝ, Θήλυ:

Ηλικία ασθενούς 10 μηνών και καρυότυπος 46XX.

Κλινική διάγνωση συνδρόμου Larsen.

Επιβεβαίωση κλινικής διάγνωσης με μοριακό έλεγχο με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FLNB με OMIM No. 150250 στο χρωμ.3p14.

Ασθενής 19, ΔΠ, Θήλυ:

Ηλικία ασθενούς 25 ετών και καρυότυπος 46XX.

Κλινική διάγνωση: συνδρόμου Leri-Weil.

Το σύνδρομο αυτό επιβεβαιώνεται με τον μοριακό έλεγχο PCR μετάλλαξης του ψευδοεπικρατούς αυτοσωμικού γονιδίου SHOX με OMIM No. 127300. Στο χρωμ.xr22.

Η ασθενής δεν υποβλήθηκε σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 20, ΕΑ, Θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 1 έτους με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Επιβεβαίωση διάγνωσης με τον μοριακό έλεγχο PCR ο οποίος έδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No.184250, στο χρωμ.12q13 ως επί σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία τύπου Strudwick.

Τα γονίδια του κολλαγόνου είναι κύρια δομικά συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας (matrix). Συντίθενται από χονδροκύτταρα.

Ασθενής 21, ΕΝ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 6 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: πολλαπλή επιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος PCR έδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL9A2 με OMIM No. 600204, στο χρωμ.1p34 ως επί πολλαπλής επιφυσσιακής δυσπλασίας τύπου 2 (EDM2).

Το γονίδιο κωδικοποιεί την alpha-2 υπομονάδα του κολλαγόνου τύπου IX που εκφράζεται ειδικά στον χονδροειδή ιστό.

Ασθενής 22, ΖΓ, Άρρεν:

Ηλικία ασθενούς 1 έτος με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση αυτής του συνδρόμου Richieri – Costa.

Η κλινική διάγνωση απαιτεί την διενέργεια WES την οποία δεν έκανε η ασθενής. Η επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης πιθανόν θα μπορούσε να γίνει με ανεύρεση μετάλλαξης του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονίδιου EIF4A3 με OMIM No. 268305, στο χρωμ.17q25.

Ασθενής 23, Ζ, Άρρεν:

Ηλικία ασθενούς 4 μηνών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: οστεοπέτρωση, Απειλητική για τη ζωή νόσος που οφείλεται σε υπολειτουργία των οστεοκλαστών

- 1) Ο μοριακός έλεγχος με μέθοδο PCR γίνεται στοχευμένα για το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο OSMT1, όπως και για το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο RANKL με OMIM No. 259710 και για το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο TCIRG1 με OMIM No.259700 ή
- 2) Με την μέθοδο WES λόγω πολλών εμπλεκόμενων γονιδίων στην νόσο.

Ο μοριακός έλεγχος δεν ολοκληρώθηκε.

Ασθενής 24, ΖΓΔ, Θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 5 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση νανισμού χωρίς να εμπίπτει σε κάποια χαρακτηριστική κατηγορία από τα κλινικά ευρήματα,

Δεν υπεβλήθη σε μοριακό έλεγχο αλλά υπεβλήθη σε Array-CGH το οποίο ανέδειξε σύνδρομο μικροελλείμματος και συγκεκριμένα: ***arr cah 1p36.33 (554287-> 6286347} χ1 [5.7 Mb].***

Ασθενής 25, ΖΣ, Άρρεν:

Ηλικία ασθενούς 1 έτος με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση βραχέως δεξιού άνω άκρου και εγγύς κερκιδολενικής συνοστέωσης.

Τα ως άνω κλινικά ευρήματα μπορούν να είναι μεμονωμένα είτε στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Ως μεμονωμένα δεν έχουν συσχετισθεί με συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη. Ως επί συνδρόμου συχνότερο σύνδρομο που απαντάται είναι αυτό του Holt-Oram (Heart – Hand syndrome) που οφείλεται στην μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου TBX5 με OMIM No.142900.

Ο ασθενής δεν υπεβλήθη σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 26, Κ, Θήλυ:

Ασθενής ηλικίας 1 έτους με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση συγγενούς σπονδυλοεπιφυσσιακής δυσπλασίας.

Επιβεβαίωση διάγνωσης με μοριακό έλεγχο με μέθοδο WES με ταυτοποίηση μετάλλαξης αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 183900, στο χρωμ.12q13.

Το κολλαγόνο είναι το κύριο δομικό συστατικό της εξωκυττάριας μήτρας (matrix).

Ασθενής 27, ΚΑ, Άρρεν:

Ηλικία ασθενούς 9 μηνών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση κνημιαίας ημιμέλιας.

Κνημιαία ημιμέλια με OMIM No. 275220 ακόμη δεν έχει συσχετιστεί με γονιδιακή μετάλλαξη όταν είναι μονήρης δυσπλασία.

Όταν όμως συνοδεύεται από δυσπλασία αντίχειρα έχει συσχετιστεί με μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου SHH-ZRS με OMIM NO. 188740, στο χρωμ.7q36.

Το SHH είναι ρυθμιστικό στοιχείο που ανήκει στο εσώνιο 5 του LMBR1 γονιδίου.

Ασθενής 28, ΚΚ Θήλυ:

Ηλικία ασθενούς 7 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: σύνδρομο πολλαπλών εξοστώσεων.

Επιβεβαίωση κλινικής διάγνωσης έγινε με μοριακό έλεγχο με μέθοδο WES, με ανίχνευση της μετάλλαξης αυτοσωμικού γονιδίου EXT2 με OMIM No. 133701, στο χρωμ.11p11. Η μετάλλαξη ήταν DeNovo, δηλαδή δεν ανιχνεύτηκε στους γονείς.

Κωδικοποιεί μια γλυκοτρανσφεράση που εμπλέκεται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες.

Ασθενής 29, ΚΠ, Θήλυ:

Ηλικία κυοφορούσας 29 ετών, και κυήματα 24 εβδομάδων.

Καρυότυπος Α' εμβρύου 46XX, Β' εμβρύου 46XX.

Κλινική διάγνωση κυρτών μηριαίων του εμβρύου Β'. Η συγκεκριμένη παραμόρφωση ως μονήρης δεν εμπίπτει σε κάποια γνωστή γονιδιακή μετάλλαξη. Το πιθανότερο να είναι η πιο ορατή δυσπλασία στα πλαίσια συνδρόμου για την ταυτοποίηση του οποίου χρειάζονται επιπλέον στοιχεία.

Ασθενής 30, Κ Μ-Ε, Θήλυ:

Ηλικία ασθενούς 5,5 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση, σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με μέθοδο WES nextgen ανέδειξε DeNovo μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 108300, στο χρωμ.12q13 ως επί σπονδυλοεπιφυσσιακής δυσπλασίας τύπου συνδρόμου Stickler τύπου 1.

Το κολλαγόνο είναι κυρίαρχο δομικό συστατικό της εξωκυτταρικής μήτρας (matrix).

Ασθενής 31, ΚΣ, Άρρεν:

Ηλικία ασθενούς 4 έτη με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Ψευδοϋποπααραθυρεοειδισμός.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES, ανίχνευσε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου GNAS με OMIM No. 166350, στο χρωμ.20q13 στον ασθενή όπως και στον πατέρα. Η σημειακή μετάλλαξη του ασθενούς δεν έχει ποτέ ξανακαταγραφεί.

Ένα μεταγραφικό προϊόν του GNAS το Gs-alpha, παίζει σημαντικό ρόλο σχεδόν σε όλους τους ιστούς και πολλαπλές φυσιολογικές διαργασίες.

Ασθενής 32, ΚΧ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 1 μηνών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: σπονδυλοπλευρική δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο Sanger ανέδειξε μετάλλαξη το αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου LFNG με OMIM No. 609813, στο χρωμ.7q22. Η μετάλλαξη αυτή εντοπίστηκε σε ετεροζυγωτία τόσο στον πατέρα όσο και στην μητέρα.

Το γονίδιο κωδικοποιεί μια τρανσφεράση που τροποποιεί τους υποδοχείς της οδού Notch και μεταβάλλει την λειτουργία της οδού Notch. Η οδός Notch ρυθμίζει το πολλαπλασιασμό του κυττάρου, την διαφοροποίησή του και τον κυτταρικό θάνατο.

Ασθενής 33,ΚΣ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 12 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: περιφερική αρθρογρύπωση, περιφερικού τύπου.

Η distal arthrogryposis είναι ομάδα ανωμαλιών προσβάλλουσα κυρίως τα περιφερικά άκρα με συσπάσεις και ταξινομείται από τύπους DA1 μέχρι DA10.

Ασθενής 34, ΚΘ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 3 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση ανοσο-οστικής δυσπλασίας.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο Sanger ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου SMARCAL1 με OMIM No. 242900, στο χρωμ.2q35, συμβατό με ανοσο-οστική δυσπλασία τύπου Schimke.

Εμπλέκεται το γονίδιο στον επανασχηματισμό της χρωματίνης.

Ασθενής 35, ΜΑ, Άρρεν:

Ασθενής ηλικίας 3 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: ψευδοαχονδροπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος για μετάλλαξη του FGFR3 ήταν αρνητική. Νέος έλεγχος με μέθοδο WES (whole exome next generation sequence analysis) ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 184250, στο χρωμ.12q13 ως επί σπονδυλομεταφυσιακής δυσπλασίας τύπου Strudwick.

Ασθενείς 36, αδέλφια ΑΓ, ΑΡ και ΑΓ Άρρενες:

Ηλικίες ασθενών 11, 8 και 10 αντίστοιχα με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοπλευρική δυσόστωση και για τους τρεις.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR του γονιδίου COL2A1 απέβει αρνητικός. Ιδανικά ένας νέος έλεγχος με WES του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου DLL3 με OMIM No. 277300 ή MESP2 με OMIM No. 608681 ή LFNG με OMIM No.609813 ή ακόμη και του HES7 με OMIM No.613686 να ήταν πιο ενδεικτικός, αλλά δεν ολοκληρώθηκε για διάφορους λόγους.

Ασθενής 37, ΓΦ, θήλυ:

Ηλικία εξέτασης 7 μηνών με καρυότυπο 46 XX.

Η κλινική διάγνωση: Ψευδοψευδουποπαραθυρεοειδισμός (PPHP).

Επιβεβαιώθηκε με μοριακό έλεγχο με την μέθοδο Whole exome Sequencing (WES), όπου ανευρέθη μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου GNAS με OMIM No. 612463, χρωμ.20q13.

Η ασθενής είχε κάνει επιπλέον έλεγχο των γονιδίων FGFR3, FGFR1, FGFR2 και SHOX τα οποία δεν ανέδειξαν μεταλλάξεις.

Ασθενής 38 ΚΕ, θήλυ:

Ηλικία εξέτασης 33 ετών με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση: ατελής οστεογένεση.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο Whole exome sequencing (WES) ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A2 με OMIM No.120160 στο χρωμ.7q21 επιβεβαιώνοντας την κλινική διάγνωση ατελούς οστεογένεσης τύπου IV.

Ασθενής 39, ΛΒ, θήλυ:

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 31 έτη με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση: ατελής οστεογένεση.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A2 με OMIM No.120160 στο χρωμ. 7q21, επιβεβαιώνοντας την κλινική διάγνωση.

Ασθενής 40, ΛΑ, Άρρεν,

Ηλικία εξέτασης 2,5 ετών με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο του PCR των γονιδίων FGFR3, COL2A1, και TRPV4 ήταν αρνητικοί για μετάλλαξη. Πιθανός μελλοντικός έλεγχος με την μέθοδο Whole exome Sequencing να υποβοηθήσει περισσότερο στην διάγνωση.

Ασθενής 41, ΛΕ-Μ, Θήλυ:

Ηλικία εξέτασης 8,5 ετών με καρυότυπο 46 XX

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR δεν ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 183900 στο χρωμ.12q13.

Ασθενής 42, ΛΑ, Θήλυ:

Ηλικία εξέτασης 1 έτος με καρυότυπο 46XX

Κλινική διάγνωση ατελούς οστεογένεσης τύπου Ι.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A1 με OMIM No. 120150 στο χρωμ. 17q21.

Ασθενής 43, ΜΚ, Θήλυ και έμβρυο:

Ηλικία ασθενούς ΜΚ, 25 ετών και έμβρυο 24 εβδομάδων με καρυότυπο 46 XX αμφότεροι.

Κλινική διάγνωση ριζομελικού τύπου βραχυσωμίας αμφότερων με την παθολογοανατομική εκτίμηση να συνηγορεί υπέρ είτε ετερόζυγης αχονδροπλασίας είτε υποαχονδροπλασίας.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR για μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FGFR3 με OMIM 100800, δεν επιβεβαίωσε την ως άνω κλινική διάγνωση.

Δεν έγινε WES.

Ασθενής 44, ΜΤ, Θήλυ,

Ηλικία ασθενούς 13 ετών με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση: Οστεοπέτρωση (OPTA2).

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου CLCN7, στο εξώνιο (protein position 99,Tyz/cys) με OMIM No.166600 στο χρωμ.16q13, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Η CLCN7 πρωτεΐνη ευρίσκεται στα ενδοσωμάτια και λυσοσωμάτια των διαφόρων ιστών όπως και στους οστεοκλάστες.

Ασθενής 45, ΜΓ, Άρρεν

Ηλικία ασθενούς 3,5 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Klippel- Feil, anomaly 1

Γονίδια υπό διερεύνηση για την επιβεβαίωση της ως άνω κλινικής διάγνωσης τα αυτοσωμικά επικρατεί γονίδια GDF6 με OMIM No. 118100 στο χρωμ.8q22 και GDF3 με OMIM No. 613702 στο χρωμ.12q13.

Είναι μέλη του μετατροπέα του αναπτυξιακού παράγοντα –βήτα (TGFB1)

Ο ασθενής έως την συγγραφή του παρόντος δεν έχει προβεί σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 46, ΜΑ, Θήλυ.

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 4,5 έτη με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Ατελής οστεογένεση τύπου Ι.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A1. OMIM No. 120150 στο χρωμ.17q21.

Η οικογένεια των κολλαγόνων αποτελείται τουλάχιστον από 9 τύπους μορίων κολλαγόνου των οποίων οι αλυσίδες κωδικοποιούνται από τουλάχιστον 17 γονίδια .

Ασθενής 47, ΜΜ, Θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 13 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 21 ετών.

Κλινική διάγνωση: Υποαχονδροπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FGFR3 με OMIM No. 14600 στο χρωμ. 4p16, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Τα FGFR είναι οικογένεια πολυπεπτιδίων αναπτυξιακών παραγόντων που εμπλέκονται σε διάφορες λειτουργίες όπως η αγγειογένεση, μιτογένεση κτλ.

Ασθενής 48, ΜΜ, Θήλυ

Ασθενής ηλικίας 21 μηνών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Greig, κεφαλοπολυσυνδακτυλία.

Ο μοριακός έλεγχος για την επιβεβαίωση της ως άνω κλινικής διάγνωσης θα εξέταζε την μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου GLI3 με OMIM No. 175700 στο χρωμ.7p14.

Κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα δακτυλίου ψευδαργύρου.

Η ασθενής δεν έχει ακόμη προχωρήσει στην διενέργεια μοριακού ελέγχου.

Ασθενής 49, ΜΣ, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 1 έτος, με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Κλειδοκρανιακή δυσόστωση.

Ο μοριακός έλεγχος θα επιβεβαίωνε την ως άνω κλινική διάγνωση με την ανάδειξη μετάλλαξης του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου RUNX2 με OMIM No. 119600 στο χρωμ.6p21.

Κωδικοποιεί ένα Runt- σχετιζόμενο μεταγραφικό παράγοντα.

Ο ασθενής έως τώρα δεν έχει προβεί σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 50, ΜΣ, θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 3 έτη.

Κλινική διάγνωση: νόσος Blount.(Παραμορφωτική οστεοχόνδρωση κνημών)

Η Νόσος Blount έως σήμερα δεν έχει ταυτιστεί με συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη. Πλην μιας μελέτης δεν έχει βρεθεί Μεντέλια συμπεριφορά επικρατούσα ή υπολειπόμενη. Η μόνη μελέτη που έδειξε σε μια φυλή των Akan στην Γκάνα μια περίπτωση μελέτης πληθυσμού με ν.Blount με 62% θετικό οικογενειακό ιστορικό, [<http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001052>].

Μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR του γονιδίου COL10A1 για πιθανή συσχέτιση με μεταφυσιακή χονδροδυσπλασία απέβει αρνητική.

Ασθενής 51, M, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 3,5 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 2,5 ετών με καρυότυπο 46XY

Κλινική διάγνωση: Δυσπλασία τύπου Knies.

Ο μοριακός έλεγχος για την επιβεβαίωση της ως άνω κλινικής διάγνωσης θα γινόταν με την επιβεβαίωση της μετάλλαξης του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου CL2A1 με OMIM No. 156550 στο χρωμ.12q13.

Μέχρι του παρόντος ο ασθενής δεν έχει προβεί σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 52, MT, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης 4 μηνών με καρυότυπο 46XY

Κλινική διάγνωση: Βραχυτελοφαλαγγικής στικής χονδροδυσπλασίας.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του (XLR) υπολειπόμενου φυλοσύνδετου συνδεόμενου γονιδίου ARSE με OMIM No.302950 στο χρωμ.Χρ22, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Το γονίδιο ανήκει στην οικογένεια των σουλφανασών (D,E και F). Η πρωτεΐνη εντοπίζεται στο σύμπλεγμα Golgi.

Ασθενής 53, MM-E, θήλυ

Ηλικία εξέτασης 5 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης θα εξέταζε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No.183900 στο χρωμ.12q13.

Η ασθενής δεν προέβη έως τώρα σε μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 54, M, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης 5 ημερών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Ατελής οστεογένεση τύπου 2.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL1A1. OMIM No. 166210 στο χρωμ.17q21.

Ασθενής 55, Μ Θήλυ

Ηλικία εξέτασης 10 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 19 μηνών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Υποαχονδροπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FGFR3 με OMIM No. 146000 στο χρωμ. 4p16, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 56, ΜΑ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 1 έτος, επανεξέταση σε ηλικία 6 ετών με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: Cranio-frontonasal dysplasia.

Ο μοριακός έλεγχος τόσο του ασθενή όσο και των γονέων με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανέδειξε μετάλλαξη των γονιδίων HNRNPU & UPB1 σε ετεροζυγωτία τόσο στον ασθενή όσο και στους γονείς.

Το αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο HNRNPU εκφράζει φαινότυπο συμβατό με βρεφική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια και το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο UPB1 συνδέεται με τον φαινότυπο της νόσου της ανεπάρκειας της β-ουρεϊδοπρωτιονάσης χρωμοσωμική θέση 22q11.

Η τελευταία μετάλλαξη φαίνεται να είναι αυτή που επικρατεί στον φαινότυπο του ασθενούς.

Ανήκει στα νοσήματα των διαταραχών του μεταβολισμού λόγω έλλειψης στην αποδόμηση της πυριμιδίνης.

Ασθενής 57, NN, θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς, 12 έτη με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Nail-Patella.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου LMX1B με OMIM No. 161200 στο χρωμ.9q33, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Το γονίδιο κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που ανήκει στην οικογένεια των LIM-homeodomain.

Ασθενής 58, ΝΠ, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης 19 μηνών και επανεξέταση 3,5 ετών με καρυότυπο 46XY

Κλινική διάγνωση: Acrocallosal syndrome.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου KIF7 με OMIM No. 200990 στο χρωμ.15q26, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Κωδικοποιεί μια κροσσο-συνδεόμενη πρωτεΐνη που επηρεάζει το σηματοδοτικό μονοπάτι Hedgehog.

Ασθενής 59, ΝΑ, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης 2,5 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Ακρομελικός νανισμός.

Ο μοριακός έλεγχος για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης θα ήταν ιδανικά με την μέθοδο WES και το πιθανότερο γονίδιο που συνδυαζόταν με αυτό τον φαινότυπο του ασθενούς θα ήταν το αυτοσωμικό υπολειπόμενο NPR2 με OMIM No. 602875.

Ο ασθενής όμως δεν ολοκλήρωσε τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενείς 60, αδέλφια α) ΝΑ άρρεν, β) ΝΑ θήλυ

Ηλικία εξέτασης διδύμων σε ηλικία 13 ετών.

Κλινική διάγνωση: Πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία τύπου Ribbing.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR των γονιδίων COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, DTDST, COL2A1, SLC26A2, MNTN3 ήταν αρνητικός για μεταλλάξεις.

Σύσταση για διενέργεια WES (whole exome sequencing) το οποίο δεν έγινε έως την παρούσα μελέτη.

Ασθενής 61, ΠΒ, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης 14 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Δυσχονδροστέωση Leri-Weil.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανέδειξε μετάλλαξη του ψευδο-επικρατούς αυτοσωμικού γονιδίου SHOX με OMIM No.127300 στο χρωμ.Χρ22, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 62, ΠΣ, Θήλυ

Ηλικία εξέτασης 29 μηνών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Ατελής οστεογένεση τύπου 1.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανέδειξε μετάλλαξη του γονιδίου COL1A1 επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 63, ΠΑ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 3 έτη και επανεξέταση σε ηλικία 9 ετών με καρυότυπο 46 XX.

Κλινική διάγνωση: Κρανιοεκτοδερματική δυσπλασία που ανήκει στις κροσσοπάθειες.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου WDR35 με OMIM

No.613610 στο χρωμ.2p24, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 64, ΠΚ-Μ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2,5 ετών και επανεξέταση σε ηλικίες 17 και 22 ετών, με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Marfan.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου FBN1 με OMIM No. 154700 στο χρωμ.15q21, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Το σύνδρομο Marfan είναι νόσος του συνδετικού ιστού και παρουσιάζει πλειοτροπισμό και κλινική ετερογένεια.

Ασθενής 65, ΠΛ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Ριζομελικού τύπου επιφυσιομεταφυσιακή δυσπλασία (Kniest dysplasia).

Ο μοριακός έλεγχος θα επιβεβαιώνει την ως άνω κλινική διάγνωση με την ανάδειξη μετάλλαξης του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 156550 συμβατό με την δυσπλασία τύπου Kniest και η ιδανική μέθοδος θα ήταν αυτή του WES (Whole exome sequencing) λόγω της ατυπίας των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων.

Ο ασθενής έως τώρα δεν έχει ολοκληρώσει τον μοριακό του έλεγχο.

Ασθενής 66, ΠΝ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς 17 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (whole exome sequencing) με ανίχνευση μετάλλαξης του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 183900 στο χρωμ.12q13, θα επιβεβαιώνει την διάγνωση.

Ο ασθενής έως τώρα δεν έχει ολοκληρώσει τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 67, Ρ, Θήλυ

Ηλικία εξέτασης ασθενούς εν ζωή 4 ημερών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση : Σύνδρομο Jarcho-Levin σε συνάρτηση με τα παρακλινικά ευρήματα της νεκροτομής που ακολούθησε.

Ο μοριακός έλεγχος λόγω θανάτου δεν ολοκληρώθηκε.

Ο μοριακός έλεγχος αυτής της πλευροσπονδυλικής δυσόσωσης θα επιβεβαιωνόταν με την ανίχνευση μετάλλαξης των ενός εκ των αυτοσωμικών υπολειπόμενων γονιδίων DLL3 με OMIM No. 277300, MESP2 με OMIM No.608681, LFNG με OMIM No. 609813 και HES7 με OMIM No. 609813.

Ιδανική μέθοδος ανίχνευσης όλων αυτών των μεταλλάξεων συστήνεται το WES.

Ασθενής 68, ΡΓ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 15 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 36 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Μεταφυσιακή δυσπλασία τύπου Schmidt.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR των γονιδίων RMRP αυτοσωμικό υπολειπόμενο με OMIM No. 250250 και COL10A1 αυτοσωμικό επικρατές με OMIM No. 156500 ήταν αρνητικά για μετάλλαξη.

Συστήθηκε ο επανέλεγχος με την μέθοδο WES (Whole Exome Sequencing) ο οποίος εκκρεμεί.

Ασθενής 69, Σ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 7 ημερών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοπλευρική δυσόσωση.

Ο μοριακός έλεγχος κατά προτίμηση με την μέθοδο WES θα επιβεβαιώνει την διάγνωση με την ανίχνευση μετάλλαξης του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου DLL3 με OMIM No. 277300.

Η ασθενής δεν έχει ολοκληρώσει τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 70, ΣΑΜ, Άρρεν

Εξέταση κυήματος 20 εβδομάδων μετά διακοπή κύησης με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: Συμβατή με καμπτομελική δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος δεν ήταν εφικτός.

Ασθενής 71, ΣΒ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 6 μηνών με καρυότυπο 46XY

Κλινική διάγνωση: Ατελής οστεογένεση τύπου 1.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανέδειξε μετάλλαξη του γονιδίου COL1A1 επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 72, ΣΔ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 7,5 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 23 ετών. Καρυότυπος 46XY.

Κλινική διαφορική διάγνωση: μεταξύ οστεοπέτρωσης και πυκνοδυσόστωσης.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR για το αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο CLCN7 με OMIM No. 259710 δεν ανέδειξε μετάλλαξη.

Απομακρυνόμενοι από την διάγνωση της οστεοπέτρωσης συστήθηκε στον ασθενή ο μελλοντικός επανέλεγχος με την μέθοδο του WES (Whole exome Sequencing).

Ασθενής 73, ΣΣ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 4 ετών και επανεξέταση σε ηλικία 6 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: Προοδευτική διαφυσιακή δυσπλασία τύπου Camurati – Engelmann.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES τόσο του ασθενή όσο και της οικογένειας ανέδειξε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς

γονιδίου TGFB1 με OMIM No. 131300 στο χρωμ.19q13, τόσο στον ασθενή όσο στην μητέρα και σε ένα από τα αδέλφια του ηλικίας 1 έτους χωρίς όμως οι υπόλοιποι να έχουν κάποιο ανάλογο φαινότυπο.

Ασθενής 74, ΣΘ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 ετών και επανεξετάσεις σε ηλικίες 8 και 13 ετών. Καρυότυπος ασθενούς 46XY.

Κλινική διάγνωση: Μετατροπική δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος θα επιβεβαίωνε την ως άνω διάγνωση με την ανίχνευση της μετάλλαξης του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου TRPV4 με OMIM No. 156530 στο χρωμ.12q24.

Ο ασθενής δεν ολοκλήρωσε τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 75, ΣΚ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 1 έτος με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Ατελής οστεογένεση τύπου 1.

Ο μοριακός έλεγχος έγινε με την μέθοδο WES και ανιχνεύθηκε μετάλλαξη του γονιδίου COL1A1 επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 76, ΤΚ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2,5 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Συνδρόμο Verheij.

Ο μοριακός έλεγχος τόσο της ασθενούς όσο και των γονέων με την μέθοδο WES ανίχνευσε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου PUF60 με OMIM No. 615583 στο χρωμ.8q24 στην ασθενή και την μητέρα με την μετάλλαξη όμως στην ασθενή να είναι διαφορετική από αυτή στην μητέρα.

Ασθενής 77, Τζ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 27 ημερών και επανεξετάσεις σε ηλικίες 7 μηνών και 13 μηνών.

Καρυότυπος ασθενούς 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Acrocallosal.

Ο μοριακός έλεγχος που θα επιβεβαίωνε την κλινική διάγνωση θα ήταν ανίχνευση μετάλλαξης του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου KIF7 με OMIM No. 200990 στο χρωμ. 15q26.

Η ασθενής δεν ολοκλήρωσε τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 78, ΤΔ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 μηνών και επανεξέταση σε ηλικία 6 ετών.

Καρυότυπος ασθενούς 46XX.

Κλινική διάγνωση: Πολλαπλής εγchonδρωμάτωσης τύπου Ollier.

Ο μοριακός έλεγχος που θα ενίσχυε την ως άνω κλινική διάγνωση θα ήταν ανίχνευση μετάλλαξης των γονιδίων IDH1 ή IDH2 OMIM No. 166000.

Ο μοριακός έλεγχος δεν ολοκληρώθηκε καθώς η ασθενής απεβίωσε.

Ασθενής 79, ΤΚ, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 30 ετών με καρυότυπο 46 XY.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Ellis-Van Creveld (Χονδροεκτοδερματική δυσπλασία).

Ο μοριακός έλεγχος που θα ενίσχυε την ως άνω κλινική διάγνωση θα ήταν ανίχνευση μετάλλαξης του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου EVC ή EVC2 με OMIM No.225500 στο χρωμ.4p16.

Η EVC και EVC2 είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες τύπου 1. Δημιουργούν πρωτεϊνικό φραγμό μεταξύ των κροσσών και των κυτταροπλασματικών μεμβρανών.

Ο ασθενής δεν ολοκλήρωσε τον μοριακό έλεγχο.

Ασθενής 80, ΤΜ. Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης ασθενούς 22 μηνών και επανεξετάσεις σε ηλικίες 11 ετών και 22 ετών.

Καρυότυπος 46 XX.

Κλινική διάγνωση: Συνδρόμου Noonan.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES (Whole exome sequencing) ανίχνευσε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου PTPN11 με OMIM No. 163950 στο χρωμ.12q24, επιβεβαιώνοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 81, ΤΙ, Άρρεν

Ηλικία εξέτασης ασθενούς 10 μηνών εν ζωή αλλά και κατά την ακόλουθη νεκροτομή του ασθενούς λίγες ημέρες έπειτα.

Καρυότυπος 46XY.

Κλινική διάγνωση: Σύνδρομο Jeune(ασφυξιογόνος θωρακική δυσπλασία).

Ο μοριακός έλεγχος που θα επιβεβαίωνε την ως άνω κλινική διάγνωση θα ανίχνευε μετάλλαξη του αυτοσωμικών υπολειπόμενων γονιδίων DYNC2H1 ή IFT80 ή WDR34 ή TTC21B ή WDR19 ή IFT172 ή IFT140 με OMIM No. 263510.

Ο μοριακός έλεγχος δεν ολοκληρώθηκε λόγω της βαριάς κατάστασης του ασθενή που οδήγησε σε θάνατο.

Ασθενής 82, Τ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2 μηνών και επανεξετάσεις σε ηλικίες 3,5 μηνών και 3 ετών.

Καρυότυπος ασθενούς 46XX.

Κλινική διάγνωση: Σπονδυλοεπιφυσσιακή δυσπλασία.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανίχνευσε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου COL2A1 με OMIM No. 183900 στο χρωμ.12q13, ενισχύοντας την ως άνω κλινική διάγνωση.

Ασθενής 83, ΧΔ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 5 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Ακροδυσόστωση 1 (με ή χωρίς ορμονική αντίσταση).

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR ανίχνευσε μετάλλαξη του αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου PDE4D με OMIM No. 101800 στο χρωμ.17q24 επιβεβαιώνοντας την διάγνωση. Ο περαιτέρω έλεγχος των αδελφών και γονέων δεν ανέδειξε παρόμοια μετάλλαξη.

Ασθενής 84, ΨΧ, Θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 2 ετών με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: Αρθρογρύπωση, νόσος Perthes ισχίων άμφω.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο PCR για μετάλλαξη του γονιδίου FGFR3 (λόγω των βραχέων μηριαίων) ήταν αρνητικός ενώ στον επόμενο μοριακό έλεγχο με την μέθοδο NGS (next generation whole exome sequencing) ανιχνεύθηκε μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου γονιδίου NEK9. Το γονίδιο αυτό σχετίζεται με την εμφάνιση αρθρογρύπωσης και νόσου Perthes. OMIM No.614262 στο χρωμ.14q24.

Ασθενής 85, ΣΦ, θήλυ

Ηλικία πρώτης εξέτασης 10 έτη με καρυότυπο 46XX.

Κλινική διάγνωση: ακρομεσομελική δυσπλασία τύπου 1 (Maroteaux)

Στον μοριακό έλεγχο με την μέθοδο WES ανιχνεύθηκε νέα μετάλλαξη του αυτοσωμικού υπολειπόμενου τύπου γονιδίου NPR2 με OMIM No. 108961 στο χρωμ.9q22, εντάσσοντας την ασθενή στην σφαίρα των μεταλλάξεων που οδηγούν σε ακρομελική δυσπλασία με σημαντική βραχυδακτυλία και περιορισμό κίνησης πρηνισμού και υπτιασμού. Το υπεύθυνο γονίδιο NPR2 κωδικοποιεί ένα υποδοχέα του νατριοουρητικού πεπτιδίου Β.

Ασθενής 86, TB, Άρρεν

Ηλικία πρώτης εξέτασης 31 ετών με καρυότυπο 46XY.

Κλινική διάγνωση: πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία σε συνάρτηση με οφθαλμικές αλλοιώσεις που δεν έχουν ποτέ δημοσιευθεί.

Ο μοριακός έλεγχος με την μέθοδο WES ανίχνευσε μετάλλαξη των γονιδίων COMP, αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο με OMIM No. 132400 που απαντάται στη τύπου 1 πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία και του RIMS1 που απαντάται σε οφθαλμικές διαταραχές.

Το COMP είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη της εξωκυτταρικής μήτρας (matrix) που καταλύει την σύνθεση του κολλαγόνου και προάγει τον σχηματισμό ινιδίων.

Συζήτηση:

Οι σκελετικές δυσπλασίες είναι κλινικά και γενετικά μια ετερογενής ομάδα ανωμαλιών. Συνήθως εμφανίζουν διαγνωστικά διλήμματα και στον Ορθοπαιδικό αλλά και στον Κλινικό Γενετιστή[36].

Η σωστή διάγνωση δεν βασίζεται μόνο στην εκτίμηση της ακτινολογικής εικόνας του σκελετού, αλλά και στο λεπτομερές ιστορικό και στην κλινική εξέταση του ασθενούς. Βασικές πληροφορίες για την διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών αποτελούν τα σωματομετρικά στοιχεία στην γέννηση αλλά και η μετά την γέννηση ανάπτυξη.

Κατά την φυσική εξέταση σημαντικά στοιχεία είναι: η αναλογία κορμού – άκρων (συμμετρία ή μη), η παρουσία συγγενών ανωμαλιών και άλλων συγγενών ανωμαλιών του συνδετικού ιστού. Επίσης βασικός παράγοντας για την διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών είναι ο σωστός ακτινολογικός έλεγχος.

Η εξέταση των οστικών ανωμαλιών είναι προτιμότερο να γίνεται πριν την εφηβεία για να διευκολύνεται καλύτερα η εκτίμηση των υπό ανάπτυξη τμημάτων του σκελετού. Μερικές φορές όμως οι ακτινογραφικές ανωμαλίες είναι εξελισσόμενες και φαίνονται σε μεγαλύτερη ηλικία. Ως εκ τούτου απαιτείται λήψη ακτινογραφιών σε διαφορετικά διαστήματα.

Κατά την διάρκεια νεκροτομής ασθενούς με περιγεννητικά θανατηφόρο ανωμαλία ή κατά την διάρκεια ορθοπαιδικής επέμβασης πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από οστά και χόνδρους για ιστοπαθολογική εκτίμηση. Αυτό επιβάλλεται όχι μόνο για διαγνωστικούς λόγους αλλά και για την αποκάλυψη υποκείμενων ανωμαλιών που προκάλεσαν την νόσο (παθογενετικοί μηχανισμοί).

Όταν υπάρχει έστω και πιθανή κλινική διάγνωση, βιοχημική μελέτη και μοριακή γενετική ανάλυση, μπορούν να εφαρμοστούν για την επιβεβαίωση μιας πιθανής διάγνωσης ή για την έγκαιρη εκτέλεση ενός προγεννητικού ελέγχου.

Ερώτημα:

Η διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών είναι μόνο για τον Ορθοπαιδικό, τον Ακτινολόγο ή και στα χέρια του Κλινικού Γενετιστή?

Από το υπό μελέτη σύνολο των ασθενών έγινε επιλογή για αναδρομική και προοπτική καταγραφή αυτών των ασθενών με το δυνατόν πληρέστερο ιατρικό ιστορικό και την μεγαλύτερη πιθανότητα περαίωσης μοριακού ελέγχου.

Είναι η πρώτη φορά που πραγματοποιείται καταγραφή γενετικών σκελετικών δυσπλασιών στη Ελλάδα.

Η ανίχνευση της γενετικής ανωμαλίας έστω και αν πολλές φορές είναι παθογνωμονική η κλινική εικόνα ώστε να μην υπάρχει αμφιβολία διάγνωσης, έχει τα εξής σημαντικά πλεονεκτήματα:

1. Αποκαλύπτεται εάν πρόκειται για ετεροζυγοτίες που μεταφέρονται από γενεά σε γενεά, δίδοντας την δυνατότητα της ασθενούς να το ελέγξει μελλοντικά με προγεννητικό έλεγχο του εμβρύου.
2. Δίδεται ασφαλέστερη πρόγνωση είτε παρόντων παραμορφώσεων και συμπτωμάτων είτε νέων που θα εμφανιστούν μελλοντικά, και πολλές φορές αυτή η πληροφορία – πρόγνωση μπορεί να αλλάξει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς και την βέλτιστη παρακολούθησή του.

Το κόστος του μοριακού ελέγχου καθώς και το γεγονός ότι δεν καλύπτεται από τον ΕΟΠΥΥ αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για τους ασθενείς με αποτέλεσμα είτε καθυστερημένο έλεγχο είτε το καθόλου έλεγχο.

Η χρήση δε πηγών αναφοράς σύγκρισης φαινοτύπων όπως προκύπτει και από αυτή την μελέτη αλλά και από άτλαντες γίνεται εξαιρετικά χρήσιμη στην διάγνωση. Τελευταία λόγω του εύρους των δυσπλασιών και της δυσκολίας χρήσης έντυπου υλικού έχουν δημιουργηθεί μηχανές διαδικτυακές όπου βάζοντας λέξεις κλειδιά από τον κλινικό έλεγχο η μηχανή αναζήτησης δίδει πιθανές κλινικές διαγνώσεις βάση της συνεχούς ανανέωσης της τράπεζας πληροφοριών[35].

Δημιουργούνται με αυτό τον τρόπο τράπεζες πληροφοριών όπου περιστατικά από πολλές χώρες καταγράφονται με ένα κοινό τρόπο καταγραφής έτσι ώστε να διευρύνεται η δυνατότητα αναγνώρισης των πιο πολύπλοκων και σπάνιων σκελετικών δυσπλασιών.

Το παρόν υλικό της παρούσας μελέτης θα ενταχθεί στο ESDN (European Skeletal Dysplasia Network) (<http://www.esdn.org/eug/Home>), του οποίου το Ελληνικό σκέλος αποτελεί το κέντρο από όπου αντλήθηκαν τα δεδομένα.

Νόσος	Ηλικία 1 ^{ης} εξέτασης	Φύλο	Γονίδιο
Μεταφυσιακή δυσπλασία	8,5 ετών	Θ	COL10A1
Split hand foot deformity	14 μηνών	A	DLX 5
Σπονδυλοπλευρική δυσόστωση	7,5 ετών	A	DLL3
Σπονδυλομεταφυσιακή δυσπλασία τύπου Kozlowski	1 έτος	A	TRPV4
Μετατροφική δυσπλασία	14 ετών	A	TRPV4
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	6 ετών	A	COL1A1
Περιφερική αρθρογρύπωση	19 μηνών	A	TPM2
Διαστροφική δυσπλασία	14 ετών	A	SLC26A2
Σύνδρομο Larsen	1 μηνών	Θ	FLNB
Du Pan	5 ετών	A	GDF5
Ιεροκοκκυγική απόφυση	Νεογέννητο	A	TRPV4
Δυστροφία Albright	9 μηνών	Θ	GNAS
Ακροδυσόστωση	17 μηνών	A	PDE4D
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	18 μηνών	Θ	COL1A1
Ψευδοαχονδροπλασία	18 μηνών	A	COMP
Οστεοπέτρωση	2 μηνών	A	CLCN7
Οστεοπέτρωση/ιχθύαση	5 ετών	A	CLCN7/STS
Σύνδρομο Larsen	10 μηνών	Θ	FLNB
Σύνδρομο Leri-Weil	25 ετών	Θ	SHOX
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	1 έτος	Θ	COL2A1
Πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία	6 ετών	A	COL9A2
Σύνδρομο Richieri – Costa	1 έτος	A	EIF4A3
Οστεοπέτρωση	4 μηνών	A	OSMT1
Νανισμός απροσδιόριστος	5 ετών	Θ	-----
Εγγύς κερκιδολενική συνοστέωση	1 έτος	A	TBX5
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	1 έτος	Θ	COL2A1
Κνημιαία ημιμέλια	9 μηνών	A	SHH-ZRS
Σύνδρομο πολλαπλών εξοστώσεων	7 ετών	Θ	EXT2
Κυρτά μηριαία	Έμβρυο	Θ	-----
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	5,5 ετών	Θ	COL2A1
Ψευδοϋποπααραθυρεοειδισμός	4 ετών	A	GNAS
Σπονδυλοπλευρική δυσπλασία	1 μηνών	A	LFNG
Περιφερική αρθρογρύπωση	12 μηνών	A	-----

Ανοσο-οστική δυσπλασία τύπου Schimke	3 ετών	A	SMARCA1
Ψευδοαχονδροπλασία	3 ετών	A	FGFR3
Σπονδυλοπλευρική δυσόστωση	11 ετών	A	LFNG
Σπονδυλοπλευρική δυσόστωση	8 ετών	A	LFNG
Σπονδυλοπλευρική δυσόστωση	10 ετών	A	LFNG
Ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός	7 μηνών	Θ	GNAS
Ατελής οστεογένεση τύπου 4	33 ετών	Θ	COL1A2
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	31 ετών	Θ	COL1A2
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	2,5 ετών	A	-----
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	8,5 ετών	Θ	COL2A1
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	1 έτος	Θ	COL1A1
Ριζομελικού τύπου βραχυσωμία	24 εβδομάδων κύημα		-----
Οστεοπέτρωση	13 ετών	Θ	CLCN7
Klippel – Feil	3,5 ετών	A	GDF6
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	4,5 ετών	Θ	COL1A1
Υποαχονδροπλασία	13 ετών	Θ	FGFR3
Σύνδρομο Greig, κεφαλοπολυσυνδακτυλίας	21 μηνών	Θ	GLI3
Κλειδοκράνια δυσόστωση	1 έτος	A	RUNX2
Νόσος Blount	3 μηνών	Θ	COL10A1
Δυσπλασία τύπου Kniest	3,5 ετών	A	CL2A1
Βραχυτελοφαλαγγική στικτή χονδροδυσπλασία	4 μηνών	A	ARSE
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	5 ετών	Θ	COL2A1
Ατελής οστεογένεση τύπου 2	5 ημερών	A	COL1A1
Υποαχονδροπλασία	10 μηνών	Θ	FGFR3
Νόσος ανεπάρκειας β-ουρεϊδοπρωτεϊνών	1 έτος	A	HNRNPU/UPB1
Σύνδρομο Nail – Patella	12 ετών	Θ	LMX1B
Σύνδρομο Acrocallosal	19 μηνών	A	KIF7
Ακρομελικός νανισμός	2,5 ετών	A	NPR2
Πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία τύπου Ribbing	13 ετών	A	-----
Πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία τύπου Ribbing	13 ετών	Θ	-----
Δυσχονδροστέωση τύπου Leri – Weil	14 ετών	A	SHOX
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	29 μηνών	Θ	COL1A1
Κраниοδερματική δυσπλασία	3 ετών	Θ	WDR35
Σύνδρομο Marfan	2,5 ετών	A	FBN1
Ριζομελικού τύπου επιφυσιομεταφυσιακή δυσπλασία τύπου Kniest	5 ετών	A	COL2A1
Σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία	17 ετών	A	COL2A1
Σύνδρομο Jarcho – Levin	4 ημερών	Θ	-----
Μεταφυσιακή δυσπλασία τύπου Schmidt	15 ετών	A	-----
Ατελής οστεογένεση τύπου 2	Κύημα 20 εβδομάδων	...	-----
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	6 μηνών	A	COL1A1
Οστεοπέτρωση και πυκνοδυσόστωση	7,5 ετών	A	-----

Προοδευτική διαφυσικακή δυσπλασία τύπου Cumurati- Engelman	4 ετών	A	TGFB1
Μετατροπική δυσπλασία	5 ετών	A	TRPV4
Ατελής οστεογένεση τύπου 1	1 έτος	Θ	COL1A1
Σύνδρομο Verheij	2,5 ετών	Θ	PUF60
Acrocallosal syndrome	27 ημερών	Θ	KIF7
Εγchonδρωμάτωση τύπου Ollier	5 μηνών	Θ	-----
Χονδροεκτοδερματική δυσπλασία Ellis – Van Creveld	30 ετών	A	----
Σύνδρομο Noonan	22 μηνών	Θ	PTPN11
Σύνδρομο ασφυξιογόνου θωρακικής δυσπλασίας τύπου Jaune	10 μηνών	A	-----
Σπονδυλοεπιφυσικακή δυσπλασία	2 μηνών	Θ	COL2A1
Ακροδυσόσωση	5 μηνών	Θ	PDE4D
N. Perthes και αρθρογρύπωση	2 ετών	Θ	NEK9
Ακρομελική δυσπλασία τύπου 1	10 ετών	Θ	NPR2
Πολλαπλή επιφυσικακή δυσπλασία	31 ετών	A	COMP/RIMS1
Σπονδυλοπλευρική δυσόσωση	7 ημερών	Θ	DLL3

Πίνακας 3

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν 88 ασθενείς που μελετήθηκαν αναδρομικά και προοπτικά. Μεταξύ αυτών ήταν 48 άρρενες, 38 θήλεις και 2 κυήματα απροσδιόριστου φύλου.

20 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τον μοριακό τους έλεγχο.

Μεταξύ των δυσπλασιών συχνότερες ήταν:

Νόσος	Αριθμός ασθενών
Σπονδυλοπλευρική δυσόσωση	5 ασθενείς
Μετατροπική δυσπλασία	2 ασθενείς
Ατελής Οστεογένεση	10 ασθενείς
Περιφερική αρθρογρύπωση	3 ασθενείς
Σύνδρομο Larsen	2 ασθενείς
Ακροδυσόσωση	2 ασθενείς
Ψευδοαχονδροπλασία	2 ασθενείς
Οστεοπέτρωση	5 ασθενείς
Σύνδρομο Kniest	2 ασθενείς
Σπονδυλοεπιφυσικακή δυσπλασία	6 ασθενείς
Πολλαπλή επιφυσικακή δυσπλασία	2 ασθενείς
Σύνδρομο πολλαπλών εξοστώσεων	2 ασθενείς
Ψευδοϋπερπαραθυρεοειδισμός	2 ασθενείς

Πίνακας 4

Οι ηλικίες πρώτης εξέτασης κυμαίνονταν από νεογνό μέχρι 31 ετών.

Στις περισσότερες περιπτώσεις DeNovo μεταλλάξεις παρατηρούνται όσο αυξάνεται η ηλικία των υγιών γονέων κατά την τεκνοποίηση.

Ο μοριακός έλεγχος αυτών σε ποσοστό 98% συμβάδιζε με την κλινική διάγνωση.

Οι συχνότεροι κλινικοί ιατροί που εξέτασαν πρώτοι αυτούς τους ασθενείς ήταν παιδίατροι και ορθοπαιδικοί. Τελικοί αποδέκτες ήταν κλινικοί γενετιστές με γνώσεις συνήθως παιδιατρικής μιας και το μείζον ποσοστό αποτελούσε παιδιά.

Το παιδιατρικό υπόβαθρο αυτών των ιατρών αύξησε το ποσοστό επιτυχούς κλινικής διάγνωσης αλλά και αύξησε το ποσοστό ευαισθησίας παρατήρησης νοσηρότητας από συστήματα πέραν του σκελετικού που ήταν το πρωτοπαθές σύμπτωμα.

Το χαμηλό ανάστημα του παιδιού για την ηλικία του αποτέλεσε την συχνότερη αιτία παραπομπής προς γενετική διερεύνηση.

Ο μέχρι σήμερα μειούμενος αριθμός της ειδικότητας του κλινικού γενετιστή, ενδέχεται να δημιουργήσει ένα σημαντικό κενό στην αλυσίδα της διάγνωσης και καθοδήγησης του ασθενή στον Ελληνικό πληθυσμό.

Επίσης ο τελικός αποδέκτης, κλινικός γενετιστής πολλές φορές δεν είναι σε θέση να εκτιμήσει το εύρος των δυνατοτήτων παρέμβασης για βελτίωση της καθημερινότητας αυτών των ασθενών λόγω μη συμμετοχής άλλων ειδικοτήτων.

Από την εμπειρία που απέκτησα κατά την μελέτη αυτών των ασθενών επί σειρά ετών θεωρώ αναγκαία την δημιουργία μια επιτροπής ιατρών που ιδανικά θα αποτελείται από έναν κορμό με: *κλινικό γενετιστή, παιδοενδοκρινολόγο, παιδοορθοπαιδικό με εξειδίκευση στις σκελετικές δυσπλασίες, παιδονευρολόγο, παιδοψυχίατρο και αναπτυξιολόγο.*

Είναι σημαντικό να υπάρχει η δυνατότητα να γίνεται κλήση άλλων επιμέρους ειδικοτήτων όπου προκύπτει ανάγκη.

Η επιτροπή αυτή θα μπορούσε να λαμβάνει αποφάσεις για την παρούσα και μελλοντική διαχείριση ασθενών, αλλά και την

μετάβασή τους σε αντίστοιχη επιτροπή παρακολούθησής τους στην ενήλικη ζωή.

Μια τέτοια διαχείριση θα επέφερε αύξηση του προσδόκιμου ζωής και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Θα μείωνε το μέγεθος του Γολγοθά που περνάνε αυτές οι οικογένειες, και ενδεχομένως να σταμάταγε ο κύκλος μετάβασης αυτών των παθολογικών γονιδίων στις επόμενες γενεές με την κατάλληλη συμβουλευτική και της στοχευμένης χρήσης προγεννητικού ελέγχου σε απογόνους διαγνωσμένων ασθενών.

Αντί αυτού πολλές φορές ο ασθενής αναζητεί μόνος του ειδικότητες όπου ο κάθε συνάδελφος κάνει παρεμβάσεις όπου θεωρεί ότι μπορεί να συμβάλλει μη έχοντας ολοκληρωμένη εικόνα του ασθενή και με ελάχιστη έως καθόλου επικοινωνία μεταξύ των ιατρών που παρακολουθούν αυτούς τους ασθενείς. Επίσης στον τομέα της παιδορθοπαιδικής η έλλειψη εξειδίκευσης και η έλλειψη της ειδικότητας *per se*, οδηγεί ασθενείς σε κέντρα του εξωτερικού για επεμβάσεις με αποτέλεσμα την επιβάρυνση του ιδίου και του συστήματος υγείας της χώρας μας.

Βιβλιογραφία:

- [1]. Lancet 2: 1017, 1882
- [2]. Dunne KB, Clarsen SK: The origin of prenatal and postnatal deformities. *Pediatr. Clin. North Am.* 33:1277 PMID: 3786000
- [3]. Spranger J, Benir Chke K, Hall JG et al: Errors in morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group *J pediatr*: 100:160, PMID: 707306
- [4]. Hensinger RN: Standards in pediatric orthopedics. Ed 1. Raven press New York.
- [5]. Ain MC, Elmaci I, Hurko O, et al: Reoperation for spinal stenosis in achondroplasia. *J spinal Disord* 13:168 PMID: 10780694.
- [6]. Orioll IM, Castilla EE, Barbarosa-Neto JG, et al. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias *J. Med Genet.* 23:328 PMID: 3746832
- [7]. Francomano CA, Ortiz de Luna RI, Hefferon TW, et al. Localization of the achondroplasia gene to the distal 2,5Mb of the human chromosome 4p. *Hum Mol Genet.* 3:787, PMID: 8081365
- [8]. Dietz FR, Mathews KD: Update on the genetic bases of disorders with orthopaedic manifestations. *H Bone Joint Surg Am.* 78:1583 PMID: 8876589
- [9]. Fryns JP, Kleczkowska A, Verresen, Et al.: Germinal mosaicism in achondroplasia: a family with 3 affected siblings of normal parents. *Clin Genet.* 24Q 156 PMID: 6627718
- [10]. Horton: Fibroblast growth factor receptor 3 and the human chondrodysplasias. *Curr Opin Pediatr.* 9:437 PMID: 9300204
- [11]. Yamanaka Y, Tanaka H, Koike M, et al.: PTHrP rescues ATDC5 cells from apoptosis induced by FGF receptor 3 mutation. *J Bone Miner Res.* 18:1395 2003 PMID: 12929929
- [12]. De Pellegrin MP, McKenzie WG, Harcke HT, et al.: Ultrasonographic evaluation of hip morphology in osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop.* 20:588 PMID: 11008737

- [13]. Wynne-Davies R, Walsh WK, Gormley J: Achondroplasia and hypochondroplasia: clinical variation and spinal stenosis. *J Bone Joint Surg Br.* 63:508
- [14]. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, et al.: Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 41:454 PMID: 3631079
- [15]. Ain MC, Browne JA: Spinal arthrodesis with instrumentation for thoracolumbar kyphosis in pediatric achondroplasia. *Spine.* 29:2075 PMID: 15371713
- [16]. Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Agostini S: The callotasis method of limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res.* 241:137 PMID: 2924457
- [17]. Ganel A, Horoszowski H: Limb lengthening in children with achondroplasia: differences based on gender. *Clin Orthop Relat Res.* 332:179 PMID: 8913161
- [18]. McKusick VA: Mendelian inheritance in man: catalogue of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. Johns Hopkins University Press Baltimore
- [19]. Ribbing S: Studien uber hereditare multiple Epiphysenstorungen. *Acta Radiol (Stockholm) Suppl.* 34 1937
- [20]. Bassett GS: Lower-extremity abnormalities in dwarfing conditions. *Instr Course Lect.* 39:389 PMID: 2186129
- [21]. Ingram RR: The shoulder in multiple epiphyseal dysplasia. *J Bone Joint Surg Br.* 73:277 PMID: 2005154
- [22]. Andersen PE Jr, Schantz K, Bollerslev J, et al.: Bilateral femoral head dysplasia and osteochondritis: multiple epiphyseal dysplasia tarda, spondylo-epiphyseal dysplasia tarda, and bilateral Legg-Perthes disease. *Acta Radiol.* 29:705 PMID: 3190947
- [23]. Mackenzie WG, Bassett GS, Mandell GA, et al.: Avascular necrosis of the hip in multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr Orthop.* 9:666 PMID: 2600173
- [24]. Baitner AC, Maurer SG, Gruen MB, et al.: The genetic basis of the osteochondrodysplasias. *J Pediatr Orthop.* 20:594 PMID: 11008738

- [25]. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al.: Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet.* 56:368 PMID: 7847369
- [26].Prinos P, Costa T, Sommer A, et al.: A common FGFR3 gene mutation in hypochondroplasia. *Hum Mol Genet.* 4:2097 PMID: 8589686
- [27].Wynne-Davies R, Hall CM, Apley AG: *Atlas of skeletal dysplasias.* 1985 Churchill Livingstone Edinburgh
- [28].Hertel NT, Muller J: Anthropometry in skeletal dysplasia. *J Pediatr Endocrinol.* 7:155 PMID: 8061761
- [29]. Hall JG: Hypochondroplasia. *Birth Defects Orig Art Series.* 5:267
- [30].Maroteaux P, Lamy M: Les formes pseudoachondroplastiques des dysplasies spondylo-epiphysaires. *Presse Med* 10:383
- [31]. Ford N, Silverman FN, Kozlowski K, et al.: Spondyloepiphyseal dysplasia (pseudoachondroplastic type). *AJR Am J Roentgenol.* 86:462
- [32].Horton WA, Hall JG, Scott CI, et al.: Growth curves for height for diastrophic dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia congenita, and pseudoachondroplasia. *Am J Dis Child.* 136:316 PMID: 6803579
- [33]. *American Journal of Medical Genetics Part A* 179(2), DOI: 10.1002/ajmg.a.61366
- [34]. Hamosh A. Scott A.F. Amberger J.S. et al. . (2005) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.*, 33, 514–517.
- [35]. Oxford Medical Databases: London Dysmorphology Database Version 3.0. London Neurogenetics Database Version 3.0. Dysmorphology Photo Library on CD-ROM Version 3.0 [dx.doi.org/10.1136/jmg.39.10.782-b](https://doi.org/10.1136/jmg.39.10.782-b)
- [36]. Medical genetics and genomic medicine in Greece: achievements and challenges, Irini Manoli,Helen Fryssira, <https://doi.org/10.1002/mgg3.179>

