

*Στην μητέρα μου*

*Αικατερίνη*



**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Κίτσιου-Τζέλη**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ  
ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ  
ΣΕ ΕΝΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ.**

**Υποψήφια: ΣΟΦΙΑ ΝΤΟΥΖΓΟΥ**

Ιατρός, Κλινική Γενετίστρια

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Αθήνα, 2015

## ὈΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

«Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπηίης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχείοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων».

## **ΎΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ (Απόδοση στα νέα ελληνικά)**

*«Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.*

*Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέλφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.*

*Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.*

*Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.*

*Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.*

*Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.*

*Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα».*

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. κ. Καναβάκης Εμμανουήλ: Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων).
2. κ. Κίτσιου-Τζέλη Σοφία: Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών - Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.
3. κ. Γιαννούλια-Καραντανά Αγλαΐα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. κ. Καναβάκης Εμμανουήλ: Ομότιμος Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων).
2. κ. Κίτσιου-Τζέλη Σοφία: Καθηγήτρια Γενετικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών - Διευθύντρια Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.
3. κ. Γιαννούλια-Καραντανά Αγλαΐα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.
4. κ. Φρυσίρα Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κλινικής Γενετικής Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.
5. κ. Θωμαΐδου Λωρέττα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Παιδιατρικής Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Π.&Α. Κυριακού», Αθήνα.
6. κ. Τσολιά Μαρίζα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Διευθύντρια Β' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Π.&Α. Κυριακού», Αθήνα.
7. κ. Παναγιώτα Περβανίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναπτυξιακής & Συμπεριφορικής Παιδιατρικής Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία», Αθήνα.

|                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| <b>Ημερομηνία έναρξης</b> | <b>20/06/2009</b> |
| <b>Α' πρόοδος</b>         | <b>28/03/2011</b> |
| <b>Β' πρόοδος</b>         | <b>12/03/2012</b> |
| <b>Γ' πρόοδος</b>         | <b>28/03/2015</b> |

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τον αξιότιμο Ομότιμο Καθηγητή κ. Καναβάκη Εμμανουήλ που δέχθηκε να επιβλέψει την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής καθώς και για την πολυετή στήριξη του σε αυτή μου την προσπάθεια.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Κίτσιου-Τζέλη Σοφία για την καθοδήγησή της στην Ελλάδα, ειδικά για τον χρόνο που διέθεσε για την διόρθωση και ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής. Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Γιαννούλια-Καρανανά για τις συμβουλές της κατά τη διάρκεια της θητείας της ως Διευθύντρια του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού.

Ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους της Διεύθυνσης Γενετικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού για την άψογη επιστημονική συνεργασία: κ. Γιολάντα Γυφτοδήμου, Κατερίνα Σαρρή, Michael Bjorn Petersen, Μαρία Γρηγοριάδου, Χάρη Κόκοτα, Έφη Παντελιά, Κωνσταντίνα Μέρου, Ιωάννα Μαυρίδου. Την κ. Μιχελακάκη για την πρόσκληση συμμετοχής στο έργο για τη νόσο Niemann-Pick τύπου C.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τις Επίτιμες Καθηγήτριες Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου του Manchester, Professor Dian Donnai και Professor Jill Clayton-Smith, μέντορές μου.

Επίσης ευχαριστώ τους Τατιάνα Γιομπαζολιά, Άρτεμις Θεοδωρίδη, Francesca Inzana, Clementina Radio, Paul Tam, Catherine Breen, Rhona McLeod γιατί αυτή η προσπάθεια είναι και αποτέλεσμα της σημαντικής φιλίας τους.

Η μελέτη σχετικά με το σύνδρομο Cohen χρηματοδοτήθηκε από το Ελληνικό Υπουργείο Αιγαίου, πρόγραμμα B1.18 με τίτλο «Ερευνητικό πρόγραμμα για τη φροντίδα των αναγκών των παιδιών στα νησιά Φούρνοι Ικαρίας, στην περιοχή της Σάμου.

Το έργο DYSCERNE χρηματοδοτήθηκε με επιχορήγηση από τον Εκτελεστικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Γενετικής και το Κέντρο Βιοϊατρικής Έρευνας, Manchester, Ηνωμένο Βασίλειο.

Θερμά ευχαριστώ την Δρ Elana Chervinsky για την οργάνωση των δεδομένων της τελικής δημοσίευσης της διατριβής. Η δημοσίευση έγινε στα πλαίσια της υποτροφίας «Daniel Turnberg Travel Fellowship between the UK and the Middle East» η οποία απονεμήθηκε στην Δρ Elana Chervinsky υπό την επίβλεψη μου, για το Πανεπιστήμιο του Μάντσεστερ.

Ειδικά ευχαριστήρια στις οικογένειες των ασθενών: η συναινετική συμμετοχή τους είναι ο βασικός πλούτος του έργου μου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>24</b> |
| <b>ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>  | <b>29</b> |
| ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ .....  | 29        |
| ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΣΤΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ.....   | 31        |
| ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ.....   | 33        |
| ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ<br>ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ.....                               | 35        |
| ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ.....  | 37        |
| ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ .....   | 40        |
| ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΘΕΣΗ ΣΤΟ ΠΛΗΘΟΣ, « <i>CROWDSOURCING</i> ».....  | 41        |
| <i>Ορισμός.....</i>  | <i>42</i> |
| <i>Κίνητρα του Πλήθους.....</i>  | <i>44</i> |
| <i>Συνεργατικές Κοινότητες που βασίζονται στο πλήθος, «Crowd Collaborative<br/>        Communities».....</i>           | <i>45</i> |
| ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ COHEN ΑΠΟ ΙΔΡΥΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ.....  | 45        |
| Η ΑΣΘΕΝΕΙΑ NIEMANN-PICK ΤΥΠΟΥ C: ΜΙΑ ΝΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ <i>NPC1</i><br>ΚΛΗΡΟΝΟΜΕΙΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΝΗΣΙ..... | 48        |
| <b>ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>ΜΕΘΟΔΟΙ.....</b>  | <b>50</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| A. 1. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ, ΠΟΛΥ ΣΠΑΝΙΑ, ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ.....                              | 51        |
| <i>Χρωμοσωμικά, δυσμορφικά σύνδρομα (προσωπικές παρατηρήσεις).....</i>   | <i>51</i> |
| <i>Αδιάγνωστα, δυσμορφικά σύνδρομα (προσωπικές παρατηρήσεις).....</i>  | <i>52</i> |
| Ευρωπαϊκό πρόγραμμα DYSCERNE.....  | 52        |
| A. 2. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΙΔΡΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ)..... | 59        |
| <i>Οφθαλμολογική φαινοτύπηση στον ελληνικό, απομονωμένο πληθυσμό με σύνδρομο Cohen.....</i>                                    | <i>59</i> |
| <i>Συγκριτική φαινοτύπηση απομονωμένων πληθυσμών ασθενών με σύνδρομο Cohen λόγω ιδρυτικής μετάλλαξης σε ομοζυγωτία.....</i>    | <i>60</i> |
| <i>Μελέτη της κληρονομικότητας νέας μετάλλαξης της νόσου Niemann-Pick τύπου C, σε μια ελληνική, εκτεταμένη οικογένεια.....</i> | <i>60</i> |
| B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ 3 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΘΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ.....  | 61        |
| <i>Δείγμα.....</i>   | <i>61</i> |
| <i>Συλλογή και στατιστική ανάλυση δεδομένων.....</i>   | <i>62</i> |
| <b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....</b>  | <b>64</b> |
| A. 1. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ, ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ.....                                    | 64        |
| <i>Επανεξέταση ασθενούς με τρισωμία 10q26.11q26.2 και μονοσωμία 10q26.22q26.3, de novo (ασθενής A).....</i>                    | <i>64</i> |
| <i>Επανεξέταση ασθενούς με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2 (ασθενής B).....</i>  | <i>68</i> |
| A. 2. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΙΔΡΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ)..... | 72        |
| <i>Οφθαλμολογική φαινοτύπηση σε ελληνικό, απομονωμένο πληθυσμό με σύνδρομο Cohen.....</i>                                      | <i>72</i> |



|   |            |
|---|------------|
| <i>Δυσμορφίες προσώπου σε έλληνες ασθενείς με σύνδρομο Cohen από ιδρυτική<br/>μετάλλαξη.....</i>  | <i>74</i>  |
| <i>Μελέτη της κληρονομικότητας νέας μετάλλαξης της νόσου Niemann-Pick τύπου C, σε μια<br/>ελληνική, εκτεταμένη οικογένεια.....</i>      | <i>75</i>  |
| ΥΠΗΡΕΣΙΑ DYSCERNE: ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ ΑΠΟΣΤΑΣΗ .....   | 78         |
| ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ DYSCERNE .....   | 89         |
| B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ 3 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ<br>ΕΘΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ .....   | 89         |
| <b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>  | <b>95</b>  |
| ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ<br>ΣΠΑΝΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ .....                               | 95         |
| <i>Συγκριτική φαινοτύπηση πολύ σπανίων χρωμοσωμικών δυσμορφικών συνδρόμων. ....</i>   | <i>95</i>  |
| ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥΣ, ΓΕΝΕΤΙΚΑ<br>ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ .....                                       | 106        |
| <i>Συγκριτική φαινοτύπηση απομονωμένων πληθυσμών ασθενών με σύνδρομο Cohen<br/>λόγω ιδρυτικής μετάλλαξης σε ομοζυγωτία.....</i>         | <i>113</i> |
| ΥΠΗΡΕΣΙΑ DYSCERNE: ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ ΑΠΟΣΤΑΣΗ .....   | 118        |
| ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ<br>ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ - ΕΝΑ ΣΤΙΓΜΙΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ ..... | 126        |
| ΨΗΦΙΑΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ .....   | 129        |
| ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ: ΕΝΑ ΟΡΑΜΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ.....  | 131        |
| <b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>  | <b>134</b> |
| <b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....</b>  | <b>136</b> |
| <b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>   | <b>143</b> |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| <i>Πίνακας 1</i> .....  | 72  |
| <i>Πίνακας 3</i> .....  | 80  |
| <i>Πίνακας 4</i> .....  | 84  |
| <i>Πίνακας 5</i> .....  | 87  |
| <i>Πίνακας 6</i> .....  | 91  |
| <i>Πίνακας 7</i> .....  | 92  |
| <i>Πίνακας 8</i> .....  | 93  |
| <i>Πίνακας 9</i> .....  | 96  |
| <i>Πίνακας 10</i> ..... | 102 |
| <i>Πίνακας 11</i> ..... | 107 |
| <i>Πίνακας 12</i> ..... | 113 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| <i>Εικόνα 1</i> .....  | 54  |
| <i>Εικόνα 2</i> .....  | 58  |
| <i>Εικόνα 3</i> .....  | 66  |
| <i>Εικόνα 4</i> .....  | 68  |
| <i>Εικόνα 5</i> .....  | 70  |
| <i>Εικόνα 6</i> .....  | 71  |
| <i>Εικόνα 8</i> .....  | 77  |
| <i>Εικόνα 9</i> .....  | 78  |
| <i>Εικόνα 10</i> ..... | 94  |
| <i>Εικόνα 11</i> ..... | 133 |

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Ημερομηνία Γέννησης</b> | 28 <sup>η</sup> Οκτωβρίου 1976                           |
| <b>Διεύθυνση</b>           | 7, Οδός Κοντοπούλου<br>Αγία Παρασκευή<br>Αθήνα<br>153 42 |
| <b>Τηλέφωνο</b>            | +30 210 6002034  |
| <b>Κινητό</b>              | +44 (0)7584 717471                                       |
| <b>E-mail</b>              | sofia.douzgou@gmail.com                                  |

### ΣΠΟΥΔΕΣ-ΤΙΤΛΟΙ

**2015:** Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. Τομέας Υγείας Μητέρας-Παιδιού. Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής, Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Πανεπιστημίου Αθηνών, «Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο».

**2013:** Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών στην Διοίκηση της Υγείας. Τμήμα Οικονομικών Σπουδών, Πανεπιστήμιο Πειραιά. Μεταπτυχιακή Εργασία με θέμα «Στρατηγική Διαχείριση μιας ψηφιακής υπηρεσίας διάγνωσης σπανίων γενετικών συνδρόμων». Επιβλέπων καθ. Ιωάννης Πολλάλης.

**2011:** Αναγνώριση της ειδικότητας ως Κλινική Γενετική. *General Medical Council*, Αριθμός Εγγραφής 7126401, Ηνωμένο Βασίλειο.

**2008:** Ειδικότητα στην Ιατρική Γενετική. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ερευνητικό Ινστιτούτο *CSS-Mendel*, Ρώμη, Ιταλία. Βαθμός 70/70 με έπαινο.

Διπλωματική Εργασία με θέμα «Γενετική συμβουλευτική της κληρονομικής ινωμάτωσης των ούλων». Επιβλέπων καθ. *Bruno Dallapiccola*.

**2005:** Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στην Ελλάδα, Νομαρχία Ανατολικής Αττικής.

**2005:** Ισοτιμία πτυχίου ιατρικής, Δ.Ο.Α.Τ.Α.Π., με βαθμό «10, Άριστα».

**2004:** Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στην Ιταλία, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ρώμη, Ιταλία.

**2004:** Πτυχίο Ιατρικής και Χειρουργικής. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ρώμη, Ιταλία. Βαθμός πτυχίου 110/110 με έπαινο. Πειραματική πτυχιακή εργασία στην Ιατρική Γενετική: «Κληρονομικά σύνδρομα συσχετιζόμενα με μεταλλάξεις του γονιδίου *GJA1*». Επιβλέπων καθ. *Antonio Pizzuti*.

#### **ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ-ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

- Έπαινος για την επίδοση στις εξετάσεις ειδικότητας στην Ιατρική Γενετική. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ερευνητικό Ινστιτούτο *CSS-Mendel*, Ρώμη, Ιταλία.
- Έπαινος για το πτυχίο Ιατρικής και Χειρουργικής. Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ρώμη, Ιταλία.

#### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

*Royal College of Physicians*, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο

*Clinical Genetics Society*, Ηνωμένο Βασίλειο

*British Society For Genetic Medicine*

*European Society of Human Genetics*

Ελληνική Εταιρεία Ιατρικής Γενετικής

Σύλλογος Ιατρικών Γενετιστών Ελλάδα, Γενική Γραμματέας, Νοέμβριος 2009 – Μάρτιος 2011.

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

Ιατρικός Σύλλογος Ρώμης

Θεματική συμβουλευτική επιτροπή του ΚΕΕΛΠΝΟ για τα σπάνια νοσήματα

### **ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**Σεπτέμβριος 2013 έως σήμερα:** *Honorary Senior Lecturer, Institute of Human Development, University of Manchester, United Kingdom.*

**Ιούλιος 2013 έως σήμερα:** Μέλος της επιστημονικής συμβουλευτικής επιτροπής του *Face2Gene*, μιας εφαρμογής αναζήτησης και ταξινόμησης δυσμορφικών, γενετικών συνδρόμων η οποία βασίζεται στην τεχνολογία *FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis)* (<http://www.fdna.com/about-us/>).

**Ιούλιος 2013 έως σήμερα:** *Consultant in Clinical Genetics, Clinical Genetic Service, Manchester Centre for Genomic Medicine, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Saint Mary's Hospital, United Kingdom.*

**Μάιος 2011 έως Ιούλιος 2013:** *Clinical Fellow in Clinical Genetics, Manchester Centre for Genomic Medicine, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Saint Mary's Hospital, United Kingdom.*

**Δεκέμβριος 2008 έως Ιανουάριος 2010:** Σύμβαση έργου για περιστατικά κλινικής γενετικής στη Διεύθυνση Γενετικής, Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα.

**Οκτώβριος 2004 έως Οκτώβριος 2008:** Ειδικευόμενη στην Ιατρική Γενετική, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ερευνητικό Ινστιτούτο *CSS-Mendel*, Ρώμη, Ιταλία.

**Οκτώβριος 2001 έως Οκτώβριος 2004:** Πρακτική άσκηση στην Ιατρική Γενετική, Πανεπιστήμιο *La Sapienza*, Ερευνητικό Ινστιτούτο *CSS-Mendel*, Ρώμη, Ιταλία, με στόχο την εκπόνηση πειραματικής πτυχιακής εργασίας.

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ**

- **Ευρωπαϊκό δίκτυο ORPHANET για τις σπάνιες παθήσεις.**
  - 2002-2004: Υπεύθυνη μεταφράσεων της Ιταλικής ομάδας
  - 2004-2007: Υπεύθυνη έκδοσης της Ιταλικής ομάδας
  - 2008-2010: Υπεύθυνη δεδομένων της Ελληνικής ομάδας
  - 2012-2013: Συνεργάτης της Αγγλικής ομάδας
- **Ευρωπαϊκό Δίκτυο DYSCERNE για τη διάγνωση σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων.**
  - 2009-2011: Υπεύθυνη κόμβου υποβολής στην Ελλάδα
  - 2011-2013: Υπεύθυνη για τον εσωτερικό έλεγχο των παγκοσμίων παραπομπών στο δίκτυο (*gatekeeper*)

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

##### **Άρθρα**

1. **Douzgou S**, Chervinsky E, Gyftodimou Y, Kitsiou-Tzeli S, Shalev S, Kanavakis E, Donnai D, Clayton-Smith J. Dysmorphology services: a snapshot of current practices and a vision for the future. *Clin Genet*. 2015 Feb 16.
2. Sarri C, **Douzgou S**, Kontos H, Anagnostopoulou K, Tümer Z, Grigoriadou M, Petersen M.B, Kokotas H, Merou K, Pandelia E, Giouroukou E, Papanikolaou K, Cote G.B, Gyftodimou Y. 35-year follow-up of a case of ring chromosome 2: Array-CGH analysis and Literature Review of the ring syndrome. *Cytogenet Genome Res*. 2015 May 14..
3. Wiczorek D, Newman WG, Wieland T, Berulava T, Kaffe M, Falkenstein D, Beetz C, Graf E, Schwarzmayr T, **Douzgou S**, Clayton-Smith J, Daly SB, Williams SG, Bhaskar SS, Urquhart JE, Anderson B, O'Sullivan J, Boute O,

- Gundlach J, Czeschik JC, van Essen AJ, Hazan F, Park S, Hing A, Kuechler A, Lohmann DR, Ludwig KU, Mangold E, Steenpaß L, Zeschnik M, Lemke JR, Lourenco CM, Hehr U, Prott EC, Waldenberger M, Böhmer AC, Horsthemke B, O'Keefe RT, Meitinger T, Burn J, Lüdecke HJ, Strom TM. Compound Heterozygosity of Low-Frequency Promoter Deletions and Rare Loss-of-Function Mutations in TXNL4A Causes Burn-McKeown Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2014 Dec 4;95(6):698-707.
4. **Douzgou S**, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K; DYSCERNE expert panel. Dymorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service. *Eur J Hum Genet.* 2014 Mar;22(3):327-32.
  5. Mavridou I, Cozar M, **Douzgou S**, Xaidara A, Lianou D, Vanier MT, Dimitriou E, Grinberg D, Vilageliu L, Michelakakis H. Niemann-Pick type C disease: a novel NPC1 mutation segregating in a Greek island. *Clin Genet.* 2014 Jun;85(6):543-7.
  6. Pasini A, Sinibaldi L, Paloscia C, **Douzgou S**, Pitzianti MB, Romeo E, Curatolo P, Pizzuti A. Neurocognitive effects of methylphenidate on ADHD children with different DAT genotypes: a longitudinal open label trial. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013 Jul;17(4):407-14.
  7. Schanze I, Schanze D, Bacino CA, **Douzgou S**, Kerr B and Zenker M. Haploinsufficiency of SOX5, a member of the SOX (SRY-related HMG-box) family of transcription factors is a cause of intellectual disability. *Eur J Med Genet.* 2013;56:108-13.
  8. **Douzgou S**, Breen C, Crow Y, Chandler K, Metcalfe K, Jones E, Kerr B and Clayton-Smith J. Diagnosing Fetal Alcohol syndrome – new insights from newer genetic technologies. *Arch Dis Child.* 2012;97:812-7.
  9. Sarri C, **Douzgou S**, Gyftodimou Y, Tümer Z, Ravn K, Paspadaki A, Sarafidou T, Kontos H, Kokotas H, Karadima G, Grigoriadou M, Pandelia E, Theodorou V, Moschonas NK, Petersen MB. Complex distal 10q rearrangement in a girl with mild intellectual disability: follow up of the patient and review of the literature of non-acrocentric satellited chromosomes. *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2841-54.
  10. Donta C, Kavvadia K, Panopoulos P, **Douzgou S**. Generalized pulp stones: report of a case with 6-year follow-up. *Int Endod J.* 2011;44:976-82.
  11. Micale L, Augello B, Fusco C, Selicorni A, Loviglio MN, Silengo MC, Reymond A, Gumiero B, Zucchetti F, D'Addetta EV, Belligni E, Calcagnì A, Digilio MC, Dallapiccola B, Faravelli F, Forzano F, Accadia M, Bonfante A, Clementi M, Daolio C, **Douzgou S**, Ferrari P, Fischetto R, Garavelli L, Lapi E, Mattina T, Melis D, Patricelli MG, Priolo M, Prontera P, Renieri A, Mencarelli MA, Scarano G, della Monica M, Toschi B, Turolla L, Vancini A, Zatterale A, Gabrielli O, Zelante L, Merla G. Mutation spectrum of MLL2 in a cohort of Kabuki syndrome patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:38.



12. **Douzgou S**, Petersen MB. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet*. 2011;79:501-6. Review.
13. **Douzgou S**, Samples JR, Georgoudi N, Petersen MB. Ophthalmic findings in the Greek isolate of Cohen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:534-9.
14. **Douzgou S**, Mingarelli R, Dallapiccola B. Gingival overgrowth, congenital generalized hypertrichosis, epilepsy and mental retardation: case report and overview. *Clin Dysmorphol*. 2009;18:205-8. Review.
15. **Douzgou S**, Lehmann K, Mingarelli R, Mundlos S, Dallapiccola B. Compound heterozygosity for GDF5 in Du Pan type chondrodysplasia. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2116-21.
16. **Douzgou S**, Mingarelli R, Tarani L, De Crescenzo A, Riccio A. Silver-Russell syndrome following in vitro fertilization. *Pediatr Dev Pathol*. 2008;11:329-31.
17. Bertolino A, Di Giorgio A, Blasi G, Sambataro F, Caforio G, Sinibaldi L, Latorre V, Rampino A, Taurisano P, Fazio L, Romano R, **Douzgou S**, Popolizio T, Kolachana B, Nardini M, Weinberger DR, Dallapiccola B. Epistasis between dopamine regulating genes identifies a nonlinear response of the human hippocampus during memory tasks. *Biol Psychiatry*. 2008;64:226-34.
18. Castori M, **Douzgou S**, Silvestri E, Encha-Razavi F, Dallapiccola B. Reassessment of holoprosencephaly-diencephalic hamartoblastoma (HDH) association. *Am J Med Genet A*. 2007;143:277-84.
19. Bertolino A, Caforio G, Blasi G, Rampino A, Nardini M, Weinberger DR, Dallapiccola B, Sinibaldi L, **Douzgou S**. COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;95:253-5.
20. Flex E, Pizzuti A, Di Bonaventura C, **Douzgou S**, Egeo G, Fattouch J, Manfredi M, Dallapiccola B, Giallonardo AT. LGI1 gene mutation screening in sporadic partial epilepsy with auditory features. *J Neurol*. 2005;252:62-6.
21. Zuccarello D, Morini E, **Douzgou S**, Ferlin A, Pizzuti A, Salpietro DC, Foresta C, Dallapiccola B. Preliminary data suggest that mutations in the CgRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:760-4.

## **Βιβλία**

- *Annuario Orphanet-Italia, (Orphanet-Italy Yearbook)*, 2005.
- *Associazioni italiane malattie rare, (Italian associations of patients with rare diseases)*, 2004.

από την ομάδα Orphanet Ιταλίας 2004-2008, με την υποστήριξη της Ιταλικής Φαρμακοβιομηχανίας (*Farmindustria*).

### **Κεφάλαια σε βιβλίο**

Sofia Douzgu and Bruno Dallapiccola.  
The Gingival Fibromatoses.

["Underlying Mechanisms of Epilepsy"](#),

ed Fatima Shad Kaneez,

ISBN 978-953-307-765-9,

Published: September 26, 2011

under [CC BY-NC-SA 3.0 license](#)

### **ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- Συνδιοργανώτρια του Εργαστηρίου Δυσμορφολογίας των ετήσιων Συνεδρίων της *European Human Genetics Society* από το 2014.
- Συνδιοργανώτρια του Διεθνούς Συνεδρίου και Σεμιναρίων Δυσμορφολογίας του *Manchester Centre for Genomic Medicine* από το 2011.

### **ΟΜΙΛΙΕΣ**

#### **2014**

*Dysmorphology and radiology of Inborn Errors of Metabolism, Manchester: «Hair in the Inborn Errors of Metabolism».*

*The Manchester Dysmorphology Training Course: «Craniosynostoses»; «Hypertrichosis/Hirsutism syndromes».*

#### **2013**

*The Manchester Dysmorphology Course: «The Coffin-Siris/Nicolaides-Baraitser syndromes».*

Χωρέμειο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Μετεκπαιδευτικά μαθήματα στη Γενετική: «Μεταλλάξεις του γονιδίου SOX5 και νοητική υστέρηση».

#### **2012**

*M62 Genetics Forum, Manchester: «5q14 deletion encompassing MEF2C».*

## **2011**

*MSc in Genetic Counselling, University of Manchester: «Dysmorphology».*

## **2010**

Μεταπτυχιακό στη Γενετική, Καθηγητής Αναστάσιος Γερμενής, Ιατρική Σχολή Π/Ν Θεσσαλίας: «Η Συνεργασία με τον Κλινικό Γενετιστή».

## **2009**

Α' και Β' Μ.Ε.Ν., Νοσοκομείο παιδών «Αγία Σοφία», Εκπαιδευτικά σεμινάρια για νεογνολόγους: «Νεώτερες εξελίξεις σχετικά με τα σύνδρομα Noonan/CFC/Costello».

Συνέδριο Νευρογενετικής, Σχολή Ειδικότητας στη Νευρολογία, Ιατρική Σχολή, Π/Ν Αθηνών: Η κλινική γενετική διάγνωση.

Ετήσια συνάντηση του Ελληνικού Συλλόγου ασθενών με σύνδρομο Prader-Willi, Αθήνα: «Το σύνδρομο Prader-Willi».

## **2007**

Ημερίδες ενημέρωσης για την Υγεία Μητέρας-Παιδιού, Κέντρο Ερευνών για Θέματα Ισότητας υπό την αιγίδα του ευρωπαϊκού προγράμματος *WHEALTH-Archimed*: «Προγεννητική Γενετική Συμβουλευτική», Νοσοκομεία Μυτιλήνης, Πύργου και Χανίων.

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- **English:** *Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge, 1991.*
- **Γερμανικά:** *ZEUGNIS Zentrale Mittelstufenprüfung, Goethe Institut, Αθήνα, 1993.*
- **Ιταλικά:** άπταιστα
- **Ισπανικά:** *Certificado de Espanol, Nivel Inicial, Istituto Cervantes, Ρώμη, 2004.*
- **Ελληνικά:** μητρική γλώσσα

## **ΓΝΩΣΕΙΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ**

Επαρκείς σε όλα τα εξής

- *Windows/Office/Macintosh Operating Systems*

- *Microsoft Office*
- *STATA Data Analysis and Statistical Software*
- *Software Γενετικής*
  - *Cyrillic, Pedigree Drawing and Risk Analysis*
  - *ANTRO, Metacarpo-Phalangeal Profile analysis*
  - *SHIRE, Management of Genetic Counseling Sessions*
  - *DYSCERNE web-based manager*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δυσμορφολογία αφορά την αναγνώριση και τη διαχείριση των σπανίων γενετικών συνδρόμων πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν μια προσπάθεια αξιολόγησης μιας υπηρεσίας κλινικής γενετικής, στον τομέα των σπάνιων δυσμορφικών συνδρόμων (δυσμορφολογία), σε ένα Ελληνικό Τμήμα Ιατρικής Γενετικής. Το πρώτο βήμα για τον καθορισμό μέτρων αξιολόγησης είναι η παροχή πληροφοριών σχετικά με τις επιπτώσεις μιας υπηρεσίας ώστε να υποστηριχθεί η ανάπτυξή της. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει συναίνεση, μέχρι σήμερα, σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα απόδοσης για τη δυσμορφολογία, επιλέξαμε (Α) να εξετάσουμε, σύμφωνα με τη διάκριση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τον αντίκτυπο των παρεχόμενων υπηρεσιών προς: 1. μεμονωμένους ασθενείς/οικογένειες που υποφέρουν από μια γενετική διαταραχή; 2. πληθυσμούς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μιας γενετικής διαταραχής και (Β) να διερευνήσουμε και να συγκρίνουμε τη φύση και τη χρησιμότητα μιας υπηρεσίας δυσμορφολογίας σε τρεις διαφορετικές συνθήκες: δύο πόλεις της Μεσογείου, Αθήνα, Ελλάδα και *Afula*, Ισραήλ, το Κέντρο Γενωμικής Ιατρικής του Μάντσεστερ, μια υπηρεσία του Ηνωμένου Βασιλείου με εμπειρία στη δυσμορφολογία και τη ψηφιακή υπηρεσία δυσμορφολογίας DYSCERNE.

Στο πρώτο μέρος, η μελέτη αυτή περιλαμβάνει παραδείγματα μεμονωμένων Ελλήνων ασθενών με εξαιρετικά σπάνια γενετικά σύνδρομα που διεγνώσθησαν μέσω χρωμοσωμικής ανάλυσης με μικροσυστοιχίες (XAM) και παραδείγματα ελληνικών πληθυσμών με ένα δυσμορφικό σύνδρομο που προκαλείται από ιδρυτική μετάλλαξη: και στις δύο κατηγορίες περιγράφουμε τον συγκεκριμένο αντίκτυπο της υπηρεσίας δυσμορφολογίας στην οριοθέτηση και εμπλουτισμό των αντίστοιχων

φαινοτύπων, στην παροχή πληροφοριών σχετικών με τη πρόγνωση των ασθενών και στην δημιουργία υποθέσεων σχετικά με τους υποκείμενους παθολογικούς μηχανισμούς.

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα του συνδρόμου Cohen (CS) από ιδρυτική μετάλλαξη, η συγκεκριμένη μελέτη οριοθετεί τον φαινότυπο που προκαλείται από μια «μεσογειακή», ιδρυτική μετάλλαξη. Αυξημένη συχνότητα του CS έχει παρατηρηθεί σε ένα ελληνικό νησί με 2.000 κατοίκους και υψηλό βαθμό ενδογαμίας. Όλοι οι ασθενείς ήταν ομοζυγώτες για μια απαλοιφή του γονιδίου *COH1* (εξώνια 6-16) γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση ιδρυτικής μετάλλαξης, η οποία έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα τύφλωσης για τους Έλληνες ασθενείς που νοσούν από ομοζυγωτία της ιδρυτικής μετάλλαξη σε σχέση με ασθενείς άλλων εθνοτήτων και γονοτύπων. Επανεξετάσαμε, επίσης, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με ομάδες ασθενών με CS το οποίο προκύπτει από ιδρυτική μετάλλαξη και αποδείξαμε ότι τα περισσότερα διαγνωστικά χαρακτηριστικά που συνδέονται μέχρι τώρα με το CS είναι λιγότερο από πάντα παρόντα σε αυτούς τους ασθενείς. Δηλαδή το CS χαρακτηρίζεται από ευρεία κλινική ετερογένεια ακόμα και στις διακριτές πληθυσμιακές ομάδες με ιδρυτική μετάλλαξη (Φινλανδική, Ελληνική/Μεσογειακή, *Amish* και «Ιρλανδοί ταξιδιώτες»). Η ελληνική/μεσογειακή ιδρυτική μετάλλαξη σχετίζεται με ένα φαινότυπο CS που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα και σταθερά παρόντα, μυοσκελετικά σημεία και συμπτώματα, ανωμαλίες του κερατοειδούς, περιοδοντική νόσο, υψηλή συχνότητα αυτιστικών στοιχείων και σημαντικής καθυστέρησης της λεκτικής επικοινωνίας και μικροκεφαλία.

Στη συνέχεια, η μελέτη αυτή επεκτάθηκε στη χρήση του πιλοτικού προγράμματος DYSCERNE που χρηματοδοτήθηκε το 2007 από την Επιτροπή Ευρωπαϊκή Δημόσιας Υγείας του Εκτελεστικό Οργανισμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ, DG SANCO) με

στόχο τη δημιουργία ενός δικτύου εμπειρογνωμοσύνης για ασθενείς με σπάνια, δυσμορφικά, γενετικά σύνδρομα. Το διαγνωστικό σύστημα δυσμορφολογίας (DDS) συστάθηκε για να διευκολύνονται οι γιατροί σε όλη την ΕΕ να υποβάλουν ηλεκτρονικά τα περιστατικά προς διάγνωση μέσω της χρήσης μιας ασφαλούς διεπαφής με βάση το διαδίκτυο (*web-based interface*), που φιλοξενείτο σε καθορισμένα σημεία πρόσβασης (κόμβοι υποβολής), σε 26 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Αναφέρουμε τα αποτελέσματα της εν λόγω υπηρεσίας για 200 περιστατικά που υποβλήθηκαν διαδοχικά μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και 2012. Κάθε περιστατικό εξετάστηκε, κατά μέσο όρο, από πέντε εμπειρογνώμονες. Προτάθηκαν, κατά μέσο όρο και ανά περίπτωση, τρεις πιθανές διαγνώσεις κάποιου γενετικού συνδρόμου. Στο 22,5% των περιπτώσεων, επιτεύχθηκε συναινετική κλινική διάγνωση από τους εμπειρογνώμονες. Γενετικές εξετάσεις προτάθηκαν στο 70,5% των περιπτώσεων, ενώ άλλες εργαστηριακές έρευνες και απεικονιστικός έλεγχος συστήθηκαν στο 35,5 και 26% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Προτάθηκαν παραπομπές σε περαιτέρω ειδικούς στο 23,5% των περιπτώσεων. Συνολικά, 181 πολύ σπάνια ή εξαιρετικά σπάνια γενετικά σύνδρομα λήφθηκαν υπόψιν στη διαφορική διάγνωση των 200 περιστατικών. Σε δύο περιπτώσεις, οι αξιολογητές πρότειναν ότι τα ευρήματα αποτελούσαν ένα νέο γενετικό σύνδρομο, και σε ένα από αυτά τα σύνδρομα η υποκείμενη γενετική αιτία ανακαλύφθηκε στη συνέχεια. Από την μελέτη αυτή φάνηκαν και άλλα οφέλη της υπηρεσίας όπως η δυνατότητα να κατευθυνθεί ο παραπέμπων γιατρός σε συγκεκριμένα κέντρα για τις διαγνωστικές εξετάσεις, η συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα καθώς και οι εκπαιδευτικές προεκτάσεις της υπηρεσίας προς όλους τους συμμετέχοντες.

Δείξαμε επίσης ότι είναι πιο πιθανό μια ΧΑΜ να εκτελεστεί αν προταθεί σε αγγλική υπηρεσία κλινικής γενετικής και όχι στις μεσογειακές υπηρεσίες. Αυτό το δεδομένο

αντανακλά πιθανότατα τις διαφορές δυνατότητας πρόσβασης σε γενετικές εξετάσεις λόγω των συγκεκριμένων περιορισμών στη χρηματοδότηση τους, στις μεσογειακές χώρες. Δείξαμε επίσης ότι, η πρώτη επίσκεψη σε μια κλινική δυσμορφολογίας είναι πιο σημαντική, όσον αφορά την επίτευξη κλινικής διάγνωσης, από ό,τι η επανεξέταση. Αποδείξαμε επίσης ότι μια επιβεβαιωμένη διάγνωση ενός δυσμορφικού γενετικού συνδρόμου μειώνει σημαντικά τα αιτήματα για άλλες, μη γενετικές, εργαστηριακές έρευνες. Αντίθετα, αυξάνει τις παραπομπές για επανεξέταση από άλλους ειδικούς και, σε πιο σημαντικό βαθμό (t-test 8,244), αυξάνει τις παραπομπές για τον έλεγχο πιθανών συσχετιζόμενων επιπλοκών. Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη ποσοτικοποίηση της ζήτησης υπηρεσιών υγείας, μετά τη διάγνωση ενός δυσμορφικού, γενετικού συνδρόμου.

Στην εποχή της γενωμικής ιατρικής, το μείγμα της ειδικής γνώσης στην δυσμορφολογία και των τεχνολογιών αλληλούχισης νέας γενιάς (εξωμική και γενωμική ανάλυση) θα είναι πολύ παραγωγικό τόσο στην έρευνα όσο και στη μεταφορά στην κλινική διαχείριση.

Παρά το γεγονός ότι οι τεχνολογίες θα εξελίσσονται πάντα, ο τελικός ρόλος του Κλινικού Γενετιστή θα είναι πάντα να έχει επίγνωση ότι στο κέντρο όλων αυτών υπάρχει ένας ασθενής με μια σπάνια, πολύπλοκη κλινική κατάσταση και η οικογένειά του.



## **ABSTRACT**

Dysmorphology concerns the recognition and management of rare, multiple anomaly syndromes. The objective of this study was an attempt to evaluate the clinical genetics service in the field of rare dysmorphic syndromes (Dysmorphology), in a Hellenic department of medical genetics. The first step in defining evaluation measures is to provide information on the impact of a service, to support its development. As there is no consensus, so far, on appropriate efficiency measures for Dysmorphology, we chose (A) to examine, according to the WHO distinction the impact of the service provided to: 1. individual patients/families suffering from a genetic disorder; 2. populations at increased risk of a genetic disorder and (B) to investigate and compare the nature and utility of a Dysmorphology service in three different conditions: two Mediterranean cities, Athens, Hellas and Afula, Israel (MDS), the Manchester Centre for Genomic Medicine, a UK service with dysmorphology expertise (UKDS) and the DYSCERNE, digital service (DDS).

This study includes examples of individual Greek patients with extremely rare chromosomal syndromes diagnosed by Chromosomal microarray analysis as well as Greek populations with a dysmorphic syndrome caused by a founder mutation: in both categories, the Dysmorphology service had a specific impact on the definition and enrichment of the corresponding phenotypes, providing information associated with the prognosis of patients and assumptions on the underlying pathological mechanisms.

A high frequency of Cohen syndrome has been observed in a Hellenic island with 2,000 inhabitants and a high degree of inbreeding. All patients were homozygous

for a COH1, exon 6-16 deletion suggesting a founder effect. We present the results of their first systematic ophthalmologic assessment. The ophthalmic phenotype of the Hellenic isolate of Cohen syndrome is characterized by the involvement of both the posterior and the anterior eye segment, bilaterally, in the majority of cases (93%). Greek Cohen patients that share a founder mutation are at a higher risk of developing blindness in respect to those of other ethnicities and genotypes. We also reviewed the available clinical data on CS cohorts of patients who share a founder effect and demonstrated that most features associated so far with CS are less than those always present in the patients who share a founder mutation thus representing clinical heterogeneity. Furthermore, there is a wide clinical variability of CS in the distinct founder mutation cohorts, the Finnish, Greek/Mediterranean, Amish and Irish travelers. The Greek/Mediterranean founder mutation is correlated to a CS phenotype characterized by specific and persistent skeletal features, corneal changes, periodontal disease, a distinct neurocognitive phenotype for the high recurrence of autism and non-verbal communication and inconstant microcephaly.

This study also includes the results of the use of the DYSCERNE pilot project that was funded in 2007 by the European Commission Public Health Executive Agency (EU DG Sanco) aimed at setting up a network of expertise for patients with rare dysmorphic disorders. As part of DYSCERNE, a Dysmorphology Diagnostic System (DDS) was set up to enable clinicians throughout the EU to submit cases electronically for diagnosis using a secure, web-based interface, hosted at specified access points (Submitting nodes), in 26 different European countries. We report the outcome of this service for 200 cases submitted consecutively between January 2010 and 2012. Each case was reviewed by an

average of five expert reviewers. An average of three possible syndromic diagnoses was suggested per case. In 22.5% of the cases, a consensus clinical diagnosis was reached. Genetic testing was suggested in 70.5% of the cases, whereas other laboratory investigations and diagnostic imaging were recommended in 35.5 and 26% of the cases, respectively. Further specialized opinions were suggested in 23.5% of the cases. Overall, a total of 181 very rare or extremely rare genetic syndromes were considered in the differential diagnosis of the 200 cases. In two cases, the reviewers suggested that the findings represented a new syndrome, and in one of these syndromes the underlying genetic cause was subsequently identified. Other benefits of the submission process included the possibility of directing the case submitters to specific centres for diagnostic testing or participation in research and educational benefit derived for both case submitters and reviewers.

We also show that it is more likely that Chromosome Microarray Analysis will be performed if suggested in the UKDS rather than in the MDS; this, most probably reflects the difference of access to genetic testing following funding limitations in the MDS. We also demonstrate that in terms of achieved diagnosis, the first visit to a dysmorphology clinic is more significant than a follow-up. We show that a confirmed syndrome diagnosis significantly decreases the requests for other, non genetic, laboratory investigations. Conversely, it increases the requests for reviews by other specialists and, most significantly (t-test 8.244), it increases further requests for screening for possible associated complications. This is the first demonstration of the demands, on a health service, following the diagnosis of a dysmorphic condition.

We imagine the future genomic dysmorphology service as an interface between professionals in genetics that includes access to genetic counsellors but also bioinformaticians, a piece of health infrastructure that may be a Clinical Centre for Genomic Medicine or a Health Data Repository, the findings themselves including the incidental ones, and, possibly, a revenue stream. This interface, unlike the classic genetic clinic could be an e-service or an e-business available on data clouds, to be used according to local demand. We believe it is important to remember that technologies will invariably progress, yet the final role of the dysmorphologist will always be to be mindful that at the centre of all this there is a patient with a rare, complex condition and their family but also patient groups as co-adjuvants of the design of health care policies

## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Αγγλική Διαγνωστική Υπηρεσία - *UKDS*

Διεύθυνση Γενετικής – ΔΓ

Εκατοστιαία Θέση – Ε.Θ. Έκθεση εμπειρογνομόνων – ΕΕΓ

Ευρωπαϊκή Ένωση – ΕΕ

Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού - ΙΥΠ

Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου – ΜΤΕ

Μεσογειακή Διαγνωστική Υπηρεσία – ΜΔΥ

Νοητική Υστέρηση – ΝΥ

Πανεπιστήμιο - Π/Ν

Περίμετρος Κεφαλής – ΠΚ

Πιθανότητα Επανεμφάνισης – ΠΕ

Συγγενείς Ανωμαλίες – ΣΑ

Σύνδρομο *Cohen* - *CS*

Σύστημα Δυσμορφολογικής Διάγνωσης – DDS

Τεχνολογίες Αλληλούχισης Νέας Γενιάς – ΤΑΝΓ

Υπερηχογράφημα – Υ/Η

Χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες – ΧΑΜ

Ψυχο-Κινητική Καθυστέρηση – ΨΚΚ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΚΑΙ ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Μεταξύ των πολλών προβλημάτων που προκύπτουν κατά την πρακτική της κλινικής γενετικής, ίσως τα πιο περίπλοκα, όσον αφορά την κατανόηση της παθογένεσης, αντιπροσωπεύουν οι ασθένειες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία συγγενών ανωμαλιών. Ο *Winter* (1996) εκτίμησε ότι περίπου 1 στα 40 (2,5%) νεογνά έχει αναγνωρίσιμες συγγενείς ανωμαλίες (ΣΑ) κατά τη γέννηση. Αυτές, στο ήμισυ των περιπτώσεων εμφανίζονται ως μονήρεις και στο υπόλοιπο ήμισυ ως πολλαπλές.

Οι μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι παίρνουν μέρος στην πολύπλοκη και πολυσύνθετη διαδικασία της μορφογένεσης και της ανάπτυξης του ανθρώπινου οργανισμού είναι γνωστοί μόνο εν μέρει και είναι προφανές ότι, σε μεγάλο βαθμό, εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος. Τα γονίδια δρουν πλειοτροπικά, εκφράζονται ποικίλως, σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και αλληλουχία. Αυτή η σύνθετη παθογένεση δικαιολογεί την αυξημένη συχνότητα των ΣΑ, οι οποίες ταξινομούνται σε ελάσσονες και μείζονες. Οι μείζονες ΣΑ έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία ή/και την κοινωνική αποδοχή του ατόμου. Οι ελάσσονες ΣΑ, αντίθετα, δεν έχουν σημαντικές ιατρικές ή αισθητικές επιπτώσεις. Τα αίτια των ΣΑ είναι γνωστά μόνο εν μέρει, αν και τεκμηριώνεται η μεγάλη συμβολή των γενετικών παραγόντων (πάνω από το 40% των περιπτώσεων) (Dallapicola and Novelli, 2006).

Επίσης, έχει εκτιμηθεί ότι εκ των 1.750 και άνω ανθρώπινων κληρονομικών διαταραχών που προκαλούν άναρχη μορφογένεση, περισσότερες

από 1.000, είναι σύνδρομο πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών.<sup>1</sup> Το καθένα από τα περισσότερα από 4.200 αναγνωρισμένα δυσμορφικά σύνδρομα είναι σπάνιο αλλά, συλλογικά, προκαλούν υψηλή νοσηρότητα (Wilson, 1992; Winter, 1996).

Ως δυσμορφικό σύνδρομο, ορίζεται ένα σύνολο συγγενών ανωμαλιών που παρατηρούνται σε συνδυασμό, συχνότερα από ότι είναι στατιστικά πιθανό, με βάση τη συχνότητα των μεμονωμένων ανωμαλιών, και που έχουν συγκεκριμένη γενετική ή τερατογόνο αιτία ή εικάζεται ότι έχουν κοινή ή συναφή παθολογική βάση. Το καθένα δυσμορφικό σύνδρομο είναι σπάνιο, μάλιστα, ορισμένα είναι εξαιρετικά σπάνια, αλλά η σωστή διάγνωση και ο χαρακτηρισμός των πιθανών γενετικών αιτιών έχει καθοριστική σημασία για την κάθε οικογένεια (Hennekam, Allanson, and Krantz, 2010; Lyons Jones, Crandall Jones, and del Campo, 2013). Ως σπάνιες, ορίζονται οι ασθένειες που επηρεάζουν ένα μικρό αριθμό ατόμων, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στην Ευρώπη, μια ασθένεια θεωρείται σπάνια όταν η συχνότητα δεν υπερβαίνει το 1:2000 άτομα. Υπάρχουν και οι εξαιρετικά σπάνιες ασθένειες, οι οποίες πλήττουν ακόμα λιγότερα άτομα, δηλαδή η συχνότητα δεν ξεπερνάει το 1:10.000 άτομα. Η ακριβής όμως συχνότητα πολλών δυσμορφικών συνδρόμων δεν είναι γνωστή, ως σήμερα. Χαρακτηριστικά, πολλά από αυτά έχουν αναφερθεί μία μοναδική φορά βιβλιογραφικά, ενώ τα αποτελέσματα ερευνών αναδεικνύουν συνεχώς νέες κλινικές ή/και γενετικές οντότητες.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in Man™, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

<sup>2</sup> Orphanet: The portal for rare diseases and orphan drugs, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>;  
Eurordis: European Organization for Rare Diseases, [http://www.eurordis.org/secteur.php3?id\\_rubrique=1](http://www.eurordis.org/secteur.php3?id_rubrique=1)

## ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΓΕΝΕΤΙΣΤΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Λόγω της σημαντικής επιβάρυνσης του συστήματος υγείας και της συνακόλουθης ανησυχίας των συγγενών για την πιθανότητα επανεμφάνισης, τα δυσμορφικά σύνδρομα αντιπροσωπεύουν μία από τις πιο συχνές και σημαντικές αιτίες παραπομπής για Γενετική Συμβουλευτική. Ως Γενετική Συμβουλευτική ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία οι ασθενείς ή/και οι συγγενείς τους με κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας που ενδέχεται να είναι κληρονομική (διάγνωση) ενημερώνονται σχετικά με τις συνέπειες της ασθένειας (φυσική ιστορία), την πιθανότητα να την παρουσιάσουν και να την μεταβιβάσουν (υπολογισμός κινδύνου), τους τρόπους πρόληψης (πρωτογενής πρόληψη) και τους πιθανούς τρόπους βελτίωσης της κλινικής εικόνας (διαχείριση, θεραπεία, πρόνοια). Επιπλέον, σήμερα, μία πλειάδα διαφορετικών γενετικών εξετάσεων υποστηρίζει τη Γενετική Συμβουλευτική (Harper, 2010).

Μέχρι πρότινος η κλινική διαχείριση αυτών των περιπτώσεων ήταν συμπτωματολογική. Οι ραγδαίες εξελίξεις της σύγχρονης Γενετικής των τελευταίων 50 χρόνων άλλαξαν ριζικά αυτό το σενάριο. Η ολοκλήρωση της αλληλούχισης του συνόλου των ανθρωπίνου γενώματος (*Human Genome Project*), το 2003, έθεσε τα θεμέλια για την ανακάλυψη των μοριακών βάσεων πολλών κληρονομικών ασθενειών με άμεσες συνέπειες για την εξάσκηση της ιατρικής (Lander, 2011). Επιπλέον, οι τεχνολογίες ανάλυσης αλληλούχισης νέας γενιάς (TANΓ, ολική εξωμική και γενωμική ανάλυση) μεταμορφώνουν το τοπίο για τα άτομα και τις οικογένειες με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές μέσω της ανακάλυψης των μοριακών αιτιών αυτών και θεωρούνται «επανάσταση» στην ιατρική έρευνα και πρακτική (Biesecker, 2010). Η πρόοδος στην εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών καθώς και των αντίστοιχων συστημάτων



πληροφορικής σημαίνει ότι η έγκαιρη διάγνωση θα γίνει το πρότυπο της περίθαλψης για τα άτομα με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές (Newman and Black, 2014). Η συνολική διαγνωστική απόδοση μετά από ολική γενωμική ανάλυση (*whole genome sequencing*) αναφέρθηκε πρόσφατα ως 62%, σε μια επιλεγμένη ομάδα ατόμων με σοβαρή νοητική υστέρηση (NY) (Gilissen, 2014).

Ο κλινικός γενετιστής έχει το ειδικό πλεονέκτημα στην κλινική διάγνωση των γενετικών συνδρόμων με πολλαπλές ΣΑ ή/και ψυχοκινητική καθυστέρηση (ΨΚΚ), γιατί είναι ο ειδικός ο οποίος εντοπίζει τα άτομα και τις οικογένειες, των οποίων η διαταραχή ή η πάθηση καθορίζεται, εν μέρει ή πλήρως, από μια γενετική συνιστώσα. Η κατανόηση όλων των πιθανών μοντέλων κληρονομικότητας και των υποκείμενων μηχανισμών, η διατήρηση αρχείων που επιτρέπει τη σύγκριση προγενέστερων με μεταγενέστερες περιπτώσεις και η ανταλλαγή επιστημονικών απόψεων σε διεθνές επίπεδο είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις εξάσκησης του ιατρικού του ρόλου. Ο κλινικός γενετιστής πλεονεκτεί επίσης στην κλινική διάγνωση των συνδρόμων με ΣΑ, εν μέρει, γιατί παρέχει συνήθως μια υπηρεσία με αποδέκτη έναν μεγάλο πληθυσμό, γεγονός που του επιτρέπει να αποκτήσει σημαντική εμπειρία ακόμη και για τις πιο σπάνιες διαταραχές, τις οποίες ο παιδίατρος ή κάποιος άλλος ειδικός μπορεί να συναντήσουν μόνο λίγες φορές κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής τους σταδιοδρομίας. Η «γενετική προσέγγιση», η οποία δίνει έμφαση στην αξιόπιστη και ειδική διάγνωση και η διατήρηση αρχείων και μητρώων που επιτρέπουν τη σύγκριση των παλαιών περιπτώσεων με νέες καθώς και η σύσταση ομάδων συζήτησης και ανταλλαγής πληροφοριών για τα δύσκολα περιστατικά, έχουν θέσει τον κλινικό γενετιστή στο κέντρο αυτού του τομέα. Παρ'όλα αυτά είναι οι άλλοι ειδικοί, οι οποίοι θα έρθουν πρώτοι σε επαφή με τα σπάνια περιστατικά

και αυτοί που θα πρέπει να πάρουν τις βασικές αποφάσεις όσον αφορά τη διαχείριση των ασθενών (Harper, 2010).

Η Δυσμορφολογία είναι μια ιατρική εξειδίκευση των κλινικών γενετιστών. Οι εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγοι μπορούν να αναγνωρίσουν ότι ένα παιδί που γεννήθηκε με ένα χαρακτηριστικό συνδυασμό, φυσικών ή/και μαθησιακών δυσκολιών έχει μια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση (ή σύνδρομο). Τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ένα συγκεκριμένο σύνδρομο παρουσιάζουν παρόμοια φυσικά χαρακτηριστικά, ανάπτυξη, εξέλιξη και συμπεριφορά. Ορισμένα σύνδρομα είναι πολύ σπάνια και ακόμη και οι ειδικοί πρέπει να διαβουλεύονται μεταξύ τους πριν από την πραγματοποίηση μιας διάγνωσης. Η διάγνωση εξασφαλίζει την κατάλληλη περίθαλψη και πρόγνωση καθώς και την παροχή κατάλληλης συμβουλευτικής σχετικά με την πιθανότητα επανεμφάνισης του συνδρόμου στην οικογένεια. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόσβαση σε νέες θεραπείες. Είναι επίσης μια ευκαιρία για την οικογένεια να έρθει σε επαφή με μια ομάδα υποστήριξης των ασθενών ή με άλλες οικογένειες όπου έχει διαγνωστεί το ίδιο σύνδρομο. Για να γίνει μία σωστή διάγνωση, είναι απαραίτητο να συγκεντρωθούν λεπτομερή ιατρικά ιστορικά καθώς και κλινικές φωτογραφίες. Αυτό γιατί, σε πολλές περιπτώσεις, οι άνθρωποι με δυσμορφικά σύνδρομα παρουσιάζουν ένα συγκεκριμένο συνδυασμό χαρακτηριστικών του προσώπου ή/και άλλων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων (Reardon and Donnai, 2007).

## **ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

Η δήλωση μετά από διαβούλευση ειδικών του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι «οι εξελίξεις στην Γενετική θα είναι

αποδεκτές μόνο εάν η εφαρμογή τους γίνεται με ηθική, με σεβασμό στην αυτονομία, τη δικαιοσύνη, την εκπαίδευση και τις πεποιθήσεις και τους πόρους του κάθε έθνους και της κοινότητας» (World Health Organization, 2000). Το γεγονός ότι τόσοι πολλοί δημόσιοι φορείς έχουν σχολιάσει σχετικά με τις υπηρεσίες γενετικής και τα συναφή ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα, δίνει έμφαση όχι μόνο στη σημασία αυτού του τομέα της ιατρικής περίθαλψης, αλλά, επίσης, σε ευρύτερα ζητήματα τα οποία έχουν μεγάλη σημασία στις δημοκρατικές κοινωνίες. Οι υπηρεσίες κλινικής γενετικής αποβλέπουν στην παροχή υγειονομικών μέτρων που εφαρμόζονται για να βοηθήσουν τους ανθρώπους με ένα γενετικό ελάττωμα και τις οικογένειές τους, να ζουν και αναπαράγονται όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά (World Health Organization, 1999). Σε γενικές γραμμές μπορούν να χωριστούν σε εκείνες τις υπηρεσίες που επικεντρώνονται στις ανάγκες των οικογενειών που πλήττονται από μια γενετική διαταραχή ή που θεωρούν τους εαυτούς τους να είναι σε αυξημένο κίνδυνο και σε εκείνες που στοχεύουν ολόκληρους πληθυσμούς, με σκοπό τον εντοπισμό εκείνων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικής διαταραχής (Donnai, 2002).

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μια εκρηκτική αύξηση των γνώσεων σχετικά με τις γενετικές βάσεις των ασθενειών, στα πλαίσια της ταχέως μεταβαλλόμενης σύγχρονης τεχνολογίας. Οι εξελίξεις είναι γρήγορες και οι νέες γνώσεις γίνονται ταχύτατα διαθέσιμες στους ασθενείς, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξανόμενη ζήτηση, καθώς και αυξημένες προσδοκίες, γενετικών υπηρεσιών. Αυτό δημιουργεί μια πρόκληση για την παροχή υπηρεσιών στον τομέα της υγείας, ώστε να συμβαδίζουν με τις προσδοκίες του γενικού πληθυσμού. Οι υπηρεσίες αυτές πρέπει επίσης να παρέχονται και να

αναπτύσσονται μέσα σε ένα ευρύ πλαίσιο δεοντολογίας (Donnai, 2002; Newman and Black, 2014).

Ένα τμήμα κλινικής γενετικής προσφέρει ένα πολύπλοκο φάσμα υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής γενετικής αξιολόγησης για τη διάγνωση της νόσου, τον γενετικό έλεγχο, την γενετική συμβουλευτική, την ψυχολογική υποστήριξη, σύμφωνα με τις ανάγκες του ατόμου ή/και της οικογένειας. Σε αντίθεση με άλλους τομείς της ιατρικής, πολλοί από τους «ασθενείς» είναι υγιείς αλλά σε αυξημένη πιθανότητα, οι ίδιοι, κατά τη διάρκεια της ζωής τους, να αναπτύξουν ή να μεταβιβάσουν μια γενετική ασθένεια στα παιδιά τους. Συνήθως, δεν υπάρχει συγκεκριμένη φαρμακολογική ή χειρουργική θεραπεία, και ο στόχος της πλειονότητας των συνεδριών γενετικής συμβουλευτικής είναι η παροχή πληροφοριών και η βοήθεια στη διαχείριση της κρίσης. Σε αυτό το πλαίσιο, οι έννοιες της παροχής υπηρεσίας υγείας και κοινωνικού οφέλους είναι περιορισμένες και επικρατεί έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τους στόχους των υπηρεσιών κλινικής γενετικής (McAllister, 2007).

## **ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ**

Οι υπηρεσίες δυσμορφολογίας συμβάλλουν στις προσπάθειες μείωσης των νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας μέσω της διάγνωσης των συνδρόμων πολλαπλών ΣΑ καθώς και νοητικής υστέρησης, κυρίως όσον αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό. Διάφορες εκτιμήσεις θέτουν σε προοπτική τις ιατρικές επιπτώσεις των ΣΑ. Έχει υπολογιστεί ότι είναι υπεύθυνες για το 20-30% των νεογνικών και το 30-50% των βρεφικών θανάτων. Οι τρεις κύριες αιτίες θανάτου βρεφών, οι ΣΑ, το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση, και το

σύνδρομο αιφνίδιου βρεφικού θανάτου, έχουν αναγνωρισμένες γενετικές συνιστώσες και αντιπροσωπεύουν το 46% του συνόλου των θανάτων βρεφών (Mathews and MacDorman, 2013). Μια μελέτη της ποσοτικοποίησης της επίδρασης των γενετικών ασθενειών σε νοσοκομειακό τμήμα Παιδιατρικής στον Καναδά έδειξε ότι το 71% των εισαγωγών στο νοσοκομείο είχε μια υποκείμενη διαταραχή με σημαντική γενετική συνιστώσα (McCandless SE, 2004). Νέες κλινικές οντότητες προστίθενται καθημερινά στα σχεδόν 4.141 αναγνωρισμένα δυσμορφικά σύνδρομα.<sup>3</sup> Εν όψει αυτής της ζήτησης, οι υπηρεσίες δυσμορφολογίας έχουν συμπεριληφθεί ως αναπόσπαστο μέρος των υπηρεσιών γενετικής εντός των περισσότερων παιδιατρικών νοσοκομείων (Donnai, 2002).

Η διαγνωστική απόδοση των υπηρεσιών δυσμορφολογίας είναι μεταβλητή και έχει αναφερθεί καθυστερημένη ή αβέβαιη διάγνωση σε 38% των περιπτώσεων (Moeschler and Shevell; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, 2006). Αυτό μπορεί να αποδοθεί κυρίως σε 3 λόγους: (1) τη σπανιότητα πολλών από αυτών των συνδρόμων (συχνότητα μικρότερη των 2 ανά 100.000 άτομα σε όλο τον κόσμο), (2) την άνιση κατανομή ή διαθεσιμότητα των υπηρεσιών δυσμορφολογίας με αποτέλεσμα την άνιση πρόσβαση σε ειδικούς (Godard B, 2003) και (3) την εμπειρία, την κατάρτιση και την ικανότητα των δυσμορφολόγων, κλινικών γενετιστών.

Υπάρχουν σχετικά λίγοι ειδικοί στην δυσμορφολογία και Κέντρα Εμπειρογνομόνων (πρώην Κέντρα Αναφοράς) για ασθενείς με δυσμορφικά σύνδρομα έχουν συσταθεί σε ορισμένες χώρες εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ). Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών συνεπάγεται ότι ακόμη και στα

---

<sup>3</sup> *The Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD)*

[http://www.lmdatabases.com/about\\_lmd.html - lddb](http://www.lmdatabases.com/about_lmd.html - lddb)

κέντρα αυτά, η εμπειρία μπορεί να είναι περιορισμένη (Aymé and Rodwell, 2014; Rodwell and Aymé, 2014). Η πρόσβαση σε εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγους ποικίλλει ευρέως σε όλη την ΕΕ. Μέχρι πρότινος, δεν υπήρχε επίσημο δίκτυο δυσμορφολογίας, παρόλον ότι υπάρχει σημαντική γνώση και εμπειρία στο πλαίσιο των υφιστάμενων ευρωπαϊκών κέντρων εμπειρογνωμοσύνης, οι δίαυλοι επικοινωνίας μεταξύ των κέντρων είναι ανεπίσημοι και ασυνεπείς. Η σημαντική διαφορά στην παροχή υπηρεσιών για ασθενείς με σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα έχει προφανείς συνέπειες για τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους επαγγελματίες υγείας.

## **ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΩΝ ΣΤΗΝ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ**

Μια σειρά από παράγοντες έχουν επηρεάσει την παροχή υπηρεσιών γενετικής, κυρίως η διαθεσιμότητα χρηματοδότησης που έχει επιδεινωθεί από την πρόσφατη οικονομική κρίση. Τα νοσοκομεία έχουν γίνει ένα κομβικό σημείο για τη μεταρρύθμιση της στρατηγικής υγειονομικής περίθαλψης σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες κατά τη διάρκεια της τρέχουσας χρηματοπιστωτικής κρίσης. Οι επιτυχείς μεταρρυθμίσεις σε μια τέτοια περίοδο θα πρέπει αναμφισβήτητα να αντιμετωπιστούν τόσο στο οργανωτικό όσο και στο χρηματοδοτικό επίπεδο στη νοσοκομειακή περίθαλψη. Επιπλέον, κρίσιμης σημασίας για την διαρθρωτική μεταρρύθμιση θα είναι μια ευρέως διαδεδομένη αναγνώριση των ελλείψεων στο ισχύον σύστημα και την πεποίθηση ότι τα νέα μοντέλα της νοσοκομειακής περίθαλψης μπορεί να προσφέρουν λύσεις για να ξεπεραστούν αυτά τα ελλείμματα. Η προώθηση του διαρθρωτικού επανασχεδιασμού των νοσοκομείων υπό την πίεση συγκράτησης του κόστους δεν είναι εύκολο έργο και γίνεται με αργούς ρυθμούς στην Ευρώπη (Clemens, 2014).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η στάση του ευρύτερου κοινού αλλά και των χρηστών των υπηρεσιών γενετικής που μπορεί να μεταβληθεί απότομα. Είναι χαρακτηριστικό ότι όταν η ηθοποιός Αντζελίνα Τζολί ανακοίνωσε ότι είχε δοκιμαστεί θετικά για το γονίδιο του καρκίνου του μαστού *BRCA1* και είχε υποβληθεί σε διπλή μαστεκτομή, οι παραπομπές για γενετική συμβουλευτική και εξετάσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο υπερδιπλασιάστηκαν, και παρέμειναν εξαιρετικά περισσότερες απ'ότι συνήθως για τουλάχιστον έξι μήνες. (Hawkes, 2014).

Ωστόσο, στο συγκεκριμένο τομέα των ΣΑ, μια σημαντική κινητήρια δύναμη για την παροχή υπηρεσιών υπήρξε η διαθεσιμότητα γενετικών εξετάσεων ενώ σήμερα είναι η διαγνωστική επίδραση των νέων τεχνολογιών γενωμικής, ΤΑΝΓ, που αποτελούν μια μοναδική ευκαιρία για την αναδιαμόρφωση και επανασχηματοποίηση των υπηρεσιών δυσμορφολογίας (Biesecker, 2010; Yang Y et al, 2014).

Η χρωμοσωμική ανάλυση με μικροσυστοιχίες (ΧΑΜ, *aCGH*) επιτρέπει τη διάγνωση ποσοτικών διαφορών στο γενετικό υλικό ενός ασθενούς, σε συγκεκριμένα επίπεδα ανάλυσης, οι οποίες, στη συνέχεια, ερμηνεύονται ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα. Η ΧΑΜ χρησιμοποιείται στις μέρες μας ως πρώτο διαγνωστικό τεστ σε περιστατικά κλινικής γενετικής. Παρόλα αυτά, δεν είναι μέθοδος-πανάκεια καθώς δεν διαγιγνώσκει πολλές από τις νοσολογικές, γενετικές οντότητες, όπως π.χ. τα ποιοτικά λάθη του *DNA* (σημειακές μεταλλάξεις κ.α.). Η διαγνωστική απόδοση της ΧΑΜ έχει αναγνωρισθεί ως 8,5%, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη σε περισσότερα από 2.000 περιστατικά, μετά τη γέννηση (Lu X, 2007).

Η ικανότητα των TANΓ να ελέγχουν όλα τα κωδικοποιητικά εξόνια του τμήματος του γονιδιώματος που εκφράζεται σε πρωτεΐνες, έχει τροφοδοτήσει την ανακάλυψη γονιδίων και επιτάχυνε την κατανόηση της παθογένεσης πολλών μονογονιδιακών ασθενειών. Ως αποτέλεσμα, οι TANΓ εφαρμόζονται διαγνωστικά σε μια σειρά από κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Αυστραλία και την Ευρώπη και αναπτύσσεται ενεργά από τα κλινικά εργαστήρια σε όλο τον κόσμο. Είναι ενδιαφέρον ότι, προκειμένου αυτή η τεχνολογία να εφαρμοστεί λειτουργικά και με οικονομικά αποδοτικό τρόπο, προς το παρόν, στα περισσότερα κλινικά κέντρα, οι TANΓ εφαρμόζονται στοχευμένα, επί της βάσης συγκεκριμένης κλινικής διάγνωσης και δημιουργούνται βάσεις δεδομένων ώστε να συσχετίζονται άμεσα, τα φαινοτυπικά και τα εργαστηριακά ευρήματα με αντίστοιχες εφαρμογές συστημάτων βιο-πληροφορικής. Μια τέτοια στοχευμένη προσέγγιση για την ανάλυση μειώνει σημαντικά το κόστος της ανάλυσης, την επικύρωση και την ερμηνεία τυχόν γενετικών παραλλαγών. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, είναι σημαντικό στη διαδικασία συναίνεσης, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους να κατανοήσουν τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα τέτοιου είδους, εστιασμένων, αναλυτικών προσεγγίσεων.

Η εφαρμογή των TANΓ έχει ήδη αλλάξει το τοπίο για τα άτομα και τις οικογένειες με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές. Γενετικές κλινικές οντότητες οι οποίες ήταν προηγουμένως «ανθεκτικές» σε ερευνητικές προσπάθειες ή σε ακριβή διάγνωση είναι τώρα το επίκεντρο μελετών και επιδέχονται διάγνωση ρουτίνας μέσω των παραπάνω προσεγγίσεων. Η πρόοδος στην τεχνολογία γονιδιωματικής αλληλούχισης και της πληροφορικής θα σημαίνει ότι αυτές οι εξειδικευμένες εξετάσεις θα γίνουν το πρότυπο περίθαλψης για τα άτομα με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές. Η υποχρέωση για τους γενετιστές και τους



άλλους επαγγελματίες υγείας να αξιοποιήσουν αυτή την «γενωμική επανάσταση» για το μέγιστο όφελος του ασθενή είναι πραγματική. Οι ηθικές, νομικές και κοινωνικές συνέπειες είναι πολύπλοκες και απαιτούν ένα ανοικτό ζωντανό διάλογο και την εμπλοκή όλων των μελών της κοινωνίας (Biesecker, 2010; Newman and Black, 2014).

Ωστόσο, οι γενετικές εξετάσεις δεν παρέχουν πάντα διαγνωστικό αποτέλεσμα, και για αυτό το λόγο πρόσθετες τεχνολογίες, όπως τα λογισμικά αναγνώρισης δυσμορφιών προσωπείου αναπτύσσονται και χρησιμοποιούνται σήμερα και αναμένεται να διαδραματίσουν ένα ρόλο στις υπηρεσίες δυσμορφολογίας του μέλλοντος.<sup>4</sup> Τα κρανιο-προσωπικά χαρακτηριστικά είναι άκρως κατατοπιστικά, για τους κλινικούς γενετιστές, κατά τη διάγνωση γενετικών ασθενειών. Ως πρώτο βήμα για την διάγνωση υψηλής απόδοσης των εξαιρετικά σπάνιων διαταραχών της ανάπτυξης εισάγεται στις μέρες μας μια αυτόματη προσέγγιση που υλοποιεί τις πρόσφατες εξελίξεις στην υπολογιστική όραση. Έχει αποδειχθεί ότι αυτές οι εφαρμογές (*applications*) επιτρέπουν την ομαδοποίηση των ασθενών ανάλογα με το φαινότυπο, ακόμη και όταν δεν υπάρχει διάγνωση ενός γνωστού συνδρόμου και βοηθούν τους κλινικούς ιατρούς στην αναζήτηση πιθανών διαγνώσεων για τους ασθενείς με υποψία αναπτυξιακών διαταραχών (Ferry, 2014).

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

Ένα μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας ασχολείται, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, με την αποτελεσματικότητα και ποιότητα της

---

<sup>4</sup> *Facial Dysmorphology Novel Analysis (FDNA®) technology.* <http://www.fdna.com/>

γενετικής συμβουλευτικής με στόχο την επαλήθευση των αποτελεσμάτων και της ποιότητάς της, η οποία βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση των αντιδράσεων των συμβουλευομένων ή στην αντιπαραβολή των αντιλήψεων των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (Shiloh S et al, 1990; Bish A et al, 2002; Tercyak KP et al, 2004; Wang C et al, 2004; Skirton H et al, 2005). Επιπλέον, πρόσφατα αναπτύχθηκαν οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την αξιολόγηση της ποιότητας της γενετικής συμβουλευτικής.<sup>5</sup>

Ωστόσο, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί συναίνεση σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα αποτελεσματικότητας και αξιολόγησης της παροχής υπηρεσίας κλινικής γενετικής, δηλαδή σχετικά με το πώς θα μετρηθεί και θα αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της ιατρικής υπηρεσίας. Το πρόβλημα αυτό είναι πιο έντονο στον συγκεκριμένο τομέα της γενετικής συμβουλευτικής και της παροχής υπηρεσίας των δυσμορφικών συνδρόμων, όπου το ποσοστό μη διάγνωσης φτάνει το 38%, λόγω της σπανιότητας των ασθενειών αυτών και των συχνά άγνωστων γενετικών τους βάσεων (Moeschler and Shevell; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, 2006). Το πρώτο βήμα για την οριοθέτηση έγκυρων μέτρων είναι η παροχή στοιχείων για τον αντίκτυπο μιας υπηρεσίας, ώστε να υποστηριχθεί η ανάπτυξή της.

### **ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΘΕΣΗ ΣΤΟ ΠΛΗΘΟΣ, «Crowdsourcing».**

Το «*crowdsourcing*» είναι η πρακτική της απόκτησης αναγκαίων υπηρεσιών, ιδεών ή περιεχομένου μέσω της προσέλκυσης συνεισφορών από μια

---

<sup>5</sup> EuroGenTest

<http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit3/summaryofguidelinesMay06.xhtml>

μεγάλη ομάδα ανθρώπων, και ιδιαίτερα από μια κοινότητα η οποία βασίζεται στο διαδίκτυο (*online*), και όχι από τους παραδοσιακούς εργαζόμενους ή προμηθευτές. Η διαδικασία αυτή συχνά χρησιμοποιείται για τον καταμερισμό δύσκολης ή χρονοβόρας εργασίας ή για την ανέρευση χρηματοδότησης για την εκκίνηση επιχειρήσεων και φιλανθρωπικών ιδρυμάτων ή, και για μια γενική αναζήτηση της λύσης ενός προβλήματος. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί εκτός του διαδικτύου. Το «*crowdsourcing*» συνδυάζει τις προσπάθειες πολλών οι οποίοι αυτο-προσδιορίζονται ως εθελοντές ή εργαζόμενοι με μερική απασχόληση, όπου ο καθένας συμμετέχει με δική του πρωτοβουλία και προσθέτει ένα μικρό μέρος στο μεγαλύτερο αποτέλεσμα. Το «*crowdsourcing*» διακρίνεται από την εξωτερική ανάθεση (*outsourcing*) στο ότι το έργο προέρχεται από μια απροσδιόριστη δημόσια ομάδα και όχι μέσω ανάθεσης σε ένα συγκεκριμένο όνομα.

### **Ορισμός**

Οι *Enrique Estellés-Arolas* και *Fernando González Ladrón-de-Guevara* (2012), συνέθεσαν μια ευρεία οριοθέτηση του όρου: «το *crowdsourcing* είναι ένα είδος συμμετοχικής δραστηριότητας στο Διαδίκτυο, στην οποία ένα άτομο, ένα ίδρυμα, μια μη κερδοσκοπική οργάνωση ή μια εταιρεία προτείνουν σε μια ομάδα ατόμων ετερογενούς γνώσης, χαρακτηριστικών και αριθμού, μέσω μιας εύκαμπτης, ανοικτής πρόσκλησης, την εθελοντική δέσμευσή τους σε μια εργασία. Η ανάληψη του έργου, το οποίο είναι μεταβλητής πολυπλοκότητας και προσαρμοστικότητας, και στην οποία το πλήθος θα πρέπει να συμμετάσχει μέσω της συνεισφοράς έργου, χρημάτων, γνώσεων ή/και εμπειρίας, συνεπάγεται πάντα αμοιβαίο όφελος. Ο χρήστης θα λάβει την ικανοποίηση μιας

συγκεκριμένης ανάγκης, είτε πρόκειται για οικονομική, κοινωνική αναγνώριση, αυτοεκτίμηση, ή ανάπτυξη των ατομικών δεξιοτήτων, ενώ ο «crowdsourcer» θα αποκτήσει και θα χρησιμοποιήσει προς όφελός τους αυτό που ο χρήστης συνεισφέρει στο επιχείρημα, η μορφή του οποίου εξαρτάται από το είδος της δραστηριότητας που προαπαιτήθηκε».

Στην κλασική χρήση του όρου, τα προβλήματα μεταβιβάζονται σε μια άγνωστη ομάδα λυτών, με τη μορφή μιας ανοικτής πρόσκλησης για λύσεις. Οι χρήστες - επίσης γνωστοί ως πλήθος - υποβάλλουν λύσεις οι οποίες στη συνέχεια είναι ιδιοκτησία της οντότητας που μεταβιβάζει το πρόβλημα - ο «crowdsourcer». Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο συνεισφέρων της λύσης ανταμοίβεται χρηματικά, με βραβεία ή με αναγνώριση. Σε άλλες περιπτώσεις, τα μόνα οφέλη μπορεί να είναι δόξα ή πνευματική ικανοποίηση. Το «crowdsourcing» μπορεί να παράγει λύσεις από ερασιτέχνες και εθελοντές, που εργάζονται στον ελεύθερο χρόνο τους, ή από εμπειρογνώμονες ή μικρές επιχειρήσεις που ήταν άγνωστοι στην οργάνωση που ξεκίνησε το επιχείρημα (Howe, 2006).

Το «crowdsourcing», ως τρόπος επίλυσης προβλημάτων καινοτομίας υπάρχει, με τη μία ή την άλλη μορφή, εδώ και αιώνες. Η διαφορά σήμερα έγκειται στην τεχνολογία. Κατά την τελευταία δεκαετία, τα εργαλεία για την ανάπτυξη, το σχεδιασμό και τη συνεργασία έχουν αλλάξει ριζικά. Γίνονται πιο ισχυρά και πιο εύκολα στη χρήση όλη την ώρα, ακόμη και καθώς οι τιμές τους πέφτουν κατακόρυφα. Τουλάχιστον εξίσου σημαντικό στοιχείο, οι διαδικτυακές πλατφόρμες «crowdsourcing» έχουν γίνει πολύ πιο εξειδικευμένες, γεγονός που καθιστά όλο και πιο εύκολη τη διαχείριση, την υποστήριξη και τη μεσολάβηση μεταξύ των κατανεμημένων εργαζομένων. Οι εταιρείες μπορούν να

αναζωογονήσουν (με συστήματα παροχής κινήτρων, για παράδειγμα) και να αναδιατάξουν το πλήθος των χρηστών σε μια συνεχή ροή προβλημάτων. Στην ουσία, το πλήθος έχει γίνει ένα σταθερό θεσμικό όργανο, διαθέσιμο σε πρώτη ζήτηση (Boudreau and Lakhani, 2013).

Οι *Brabham* και συνεργάτες προσπάθησαν να καθορίσουν τις βασικές συνιστώσες του *crowdsourcing* και προτείνουν ένα πλαίσιο για την κατανόηση της δυναμικής χρησιμότητάς του στον τομέα της δημόσιας υγείας (Brabham DC et al, 2014).

### **Κίνητρα του Πλήθους**

Οι «*crowdsourcers*» υποκινούνται κυρίως από τα οφέλη αυτής της διαδικασίας. Ένα από αυτά περιλαμβάνει την ικανότητα να συγκεντρώνουν μεγάλο αριθμό λύσεων και πληροφοριών με ένα σχετικά φθινό κόστος. Οι χρήστες έχουν κίνητρα να συμβάλλουν στα ανατιθέμενα καθήκοντα τόσο εσωτερικού χαρακτήρα, όπως η κοινωνική επαφή, η πνευματική διέγερση ή μια απλή απασχόληση για να περνάει ο χρόνος, όσο και εξωγενή, όπως το κέρδος. Η έρευνα δείχνει ότι το πλήθος ενεργοποιείται από εσωτερικά κίνητρα, όπως η επιθυμία μάθησης. Παρόλα αυτά είναι πιο πιθανό ο κάθε χρήστης να μπει στο επιχείρημα, όταν του δίνεται η ελευθερία/πρωτοβουλία να αποφασίσει σε ποιιά προβλήματα να ανταποκριθεί. Η ευκαιρία να αποδεικνύει ή να δοκιμάζει κάποιος τη φήμη του ανάμεσα σε μια μεγάλη κοινότητα συνομηλίκων/συναδέλφων είναι άλλο ένα ισχυρό κίνητρο όπως είναι, επίσης, τα χρήματα (Boudreau and Lakhani, 2013).

## **Συνεργατικές Κοινότητες που βασίζονται στο πλήθος, «Crowd Collaborative Communities»**

Οι κοινότητες είναι οργανωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να συγκεντρώνουν τα αποτελέσματα των πολλαπλών συνεργατών και να τα αθροίζουν σε ένα συνεκτικό σύνολο προστιθέμενης αξίας, ακριβώς όπως συμβαίνει και με τις παραδοσιακές επιχειρήσεις. Και όπως οι εταιρείες, οι κοινότητες πρέπει πρώτα να αξιολογήσουν τι θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην τελική συγκέντρωση και στη συνέχεια να προσπαθήσουν να το επιτύχουν μέσω ενός συνδυασμού τεχνολογίας και διαδικασίας.

Η δύναμη της κοινότητας είναι η ποικιλία της, αλλά δεν έχει συνοχή. Οι εταιρείες δημιουργούν συνοχή με τις δομές και τα συστήματα (όπως τα κίνητρα) που ευθυγραμμίζουν τις τιμές. Προσλαμβάνουν υπαλλήλους γιατί ταιριάζουν στα κριτήρια και τους τοποθετούν μαζί έτσι ώστε να μπορούν να αλληλεπιδρούν άμεσα, να κοινωνικοποιούνται και να μοιράζονται έναν πολιτισμό, μια κοινή λογική, μια κουλτούρα. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι αποκτούν ειδική εμπειρία και γνώση στους στενούς τομείς στους οποίους εστιάζει η εταιρεία. Ένα πλήθος, αντίθετα, μπορεί να συντάξει συμμετέχοντες από όλο τον κόσμο - από διαφορετικές εταιρείες, τομείς και κλάδους - οι οποίοι έχουν τα δικά τους συμφέροντα και κίνητρα. Αυτό καθιστά το πλήθος πιο δύσκολο να ελεγχθεί (Boudreau and Lakhani, 2013).

## **ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ COHEN ΑΠΟ ΙΔΡΥΤΙΚΗ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ**

Το σύνδρομο *Cohen* (CS) (OMIM #216550) είναι μια σπάνια, αυτοσωματική υπολειπόμενη, αναπτυξιακή διαταραχή που έχει αποδοθεί σε μεταλλάξεις του γονιδίου *COH1* (Kolehmainen J B. G.-S.-K., 2003). Οι ασθενείς

εμφανίζουν συγκεκριμένα κρανιοπροσωπικά χαρακτηριστικά τα οποία περιλαμβάνουν μικροκεφαλία, πυκνά μαλλιά και φρύδια, κυματοειδείς βλεφαρικές σχισμές με φορά προς τα κάτω, βραχύ φίλτρο το οποίο δεν καλύπτει τα μπροστινά δόντια δίνοντας μια έκφραση με ανοικτό στόμα με εξέχοντες κοπτήρες και μικρογναθία (Kolehmainen J W. R., 2004). Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν υποτονία κατά την παιδική ηλικία, υπερεκτασιμότητα των αρθρώσεων, ουδετεροπενία και ποικίλες οφθαλμολογικές ανωμαλίες. Οι τελευταίες εκπροσωπούνται συνήθως από πρῶιμη ἑναρξη μυωπίας και προοδευτική αμφιβληστροειδοπάθεια. Έχουν επίσης αναφερθεί βλεφαρόπτωση, νυσταγμός, στραβισμός, μικροκόρνεα, ατροφία της ίριδας, και, σπανίως, συγγενείς οφθαλμικές ανωμαλίες (Chandler KE et al, 2002; 2003).

Το CS έχει παρατηρηθεί παγκοσμίως αλλά υπερεκπροσωπείται στο φινλανδικό πληθυσμό λόγω ιδρυτικής μετάλλαξης η οποία εξαπλώθηκε σε ένα απομονωμένο, αγροτικό πληθυσμό με υψηλά επίπεδα ενδογαμικών (συγγενικών) γάμων (Kivitie-Kallio and Norio, 2001).

Το 2004, αναφέρθηκαν οκτώ παιδιά με CS, απόγονοι δύο εκτεταμένων οικογενειών *Amish* στο βορειοανατολικό Οχάιο, οι οποίες συνδέονταν μέσω συγγενικών γάμων. Η σχετικά ομοιογενής κλινική εικόνα και, εν συνεχεία, η μοριακή ανάλυση του γονιδίου *COH1* επιβεβαίωσαν μια ιδρυτική μετάλλαξη σε αυτό τον πληθυσμό με γνωστό, αυξημένο συντελεστή ενδογαμίας (Falk MJ, 2004).

Το CS επίσης παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα στους «Ιρλανδούς ταξιδιώτες», μια μικρή μειονότητα (<1%) του συνολικού πληθυσμού της Ιρλανδίας. Αυτός ο νομαδικός πληθυσμός παρέμεινε απομονωμένος για πολλά

χρόνια και χαρακτηρίζεται από συγγενικούς γάμους, αυξάνοντας τη συχνότητα του CS, μεταξύ άλλων αυτοσωματικών υπολειπόμενων διαταραχών, σε περίπου 0,5 ανά 1000 παιδιά των μελών του. Οι ασθενείς παρουσιάζουν συγκεκριμένη ιδρυτική μετάλλαξη του γονιδίου *COH1*, σε ομοζυγωτία (Murphy AM, 2007).

Αυξημένη συχνότητα του CS έχει επίσης παρατηρηθεί σε δύο μικρά, γειτονικά, σχετικά απομονωμένα νησιά του ανατολικού ελληνικού αρχιπελάγους με πληθυσμό 2.000 κατοίκους. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν μία νέα, ενδογονιδιακή απαλοιφή του γονιδίου *COH1*, που εκτείνεται από το εξώνιο 6 έως το 16, σε ομοζυγωτία, γεγονός που υποδηλώνει, παρόμοια με τον φινλανδικό πληθυσμό, ιδρυτική μετάλλαξη (Bugiani M et al, 2008). Πριν την εκπόνηση της παρούσας μελέτης, είχαν εντοπιστεί και διαγνωσθεί με μοριακές μεθόδους, 14 ασθενείς με CS, 10 άνδρες και 4 γυναίκες. Η «ελληνική απαλοιφή» έχει επίσης εντοπιστεί σε δύο οικογένειες από την Κεντρική Ιταλία και σε μία στην Νότια Ιταλία. Η ανάλυση των απλοτύπων έδειξε ότι η απαλοιφή πιθανώς εμφανίστηκε αρχικά σε έναν προγονικό ιδρυτή της περιοχής της Μεσογείου (Katzaki E, 2007; Parrì V, 2010). Η ελληνική μετανάστευση στην Ιταλία και κυρίως, στη νότια Ιταλία, είναι ένα κοινωνικό φαινόμενο που έχει περιγραφεί από τις αρχές του 8ου και 7ου αιώνα π.Χ. μέχρι τον 16ο και 17ο αιώνα, για διάφορους λόγους, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών κρίσεων ή του εμπορίου (Harris J., 2000; Harris and Porphyriou, 2007).

Η γενετική και κλινική ομοιογένεια της φινλανδικής ομάδας με CS έχει χρησιμοποιηθεί ως βάση καθορισμού των διαγνωστικών κριτηρίων του συνδρόμου τα οποία όμως δεν μπορούν να εφαρμοστούν πιστά σε άλλες, εθνικά και γενετικά διαφορετικές, πληθυσμιακές ομάδες (Kolehmainen J W. R., 2004).



Αυτό ισχύει και για τον οφθαλμολογικό φαινότυπο των ασθενών με CS (Chandler KE et al, 2002; 2003).

## **Η ΑΣΘΕΝΕΙΑ NIEMANN-PICK ΤΥΠΟΥ C: ΜΙΑ ΝΕΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *NPC1* ΚΛΗΡΟΝΟΜΕΙΤΑΙ ΣΕ ΕΝΑ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΝΗΣΙ**

Η ασθένεια Niemann-Pick τύπου C (NPC) είναι μια σπάνια, αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή της λυσοσωμικής αποθήκευσης, η οποία χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά ετερογενή κλινική εικόνα. Προκύπτει από διαταραχή της διακίνησης των κυτταρικών λιπιδίων και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση μιας ποικιλίας λιπιδίων στο λυσοσωμικό/ενδοσωμιακό σύστημα, ειδικά της μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης. Μέχρι στιγμής, μεταλλάξεις σε δύο γονίδια, τα *NPC1* και *NPC2*, έχουν συνδεθεί με τη διαταραχή.

Περιγράφηκε μια νέα μετάλλαξη του γονιδίου *NPC1* (p.A1132P; c.3394G>C), σε ομοζυγωτία, σε δύο ασθενείς που προέρχονταν από την ίδια μικρή πόλη ενός νησιού του Αιγαίου των οποίων οι οικογένειες δεν ανέφεραν συγγενικούς δεσμούς. Η ανάλυση γονεϊκών δειγμάτων έδειξε, και στους δύο ασθενείς, ομοζυγωτία της μετάλλαξης από κατάβαση από υγιείς γονείς-ετεροζυγώτες, φορείς. Στα πλαίσια παροχής γενετικής συμβουλευτικής τοπικά, 153 κάτοικοι της μικρής πόλης διερευνήθηκαν για την μετάλλαξη και εντοπίστηκαν 64 φορείς, συνολικά (Mavridou I, 2014).

## **ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν μια προσπάθεια αξιολόγησης της παροχής υπηρεσίας κλινικής γενετικής στον τομέα των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων, σε ένα ελληνικό τμήμα κλινικής γενετικής και συγκεκριμένα στη Διεύθυνση Γενετικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού.

Ο απώτερος σκοπός ήταν να περιγραφεί η υπηρεσία δυσμορφολογίας όπως αυτή εφαρμόζεται σήμερα σε διάφορες συνθήκες, με ένα βλέμμα σε εθνικούς και οικονομικούς παράγοντες καθώς και στις διαφορές στην κλινική προσέγγιση και να συζητηθεί πώς αυτή η υπηρεσία μπορεί να μεταβληθεί στη μετα-γενωμική εποχή.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Συναίνεση σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα αποτελεσματικότητας και αξιολόγησης μιας υπηρεσίας δυσμορφολογίας, δηλαδή σχετικά με το πώς θα μετρηθεί και αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της ιατρικής υπηρεσίας, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε

**A.** Να εξετάσουμε τον αντίκτυπο αυτής της υπηρεσίας σύμφωνα με τον κλασικό διαχωρισμό του ΠΟΥ (World Health Organization, 1999; Donnai, 2002) σε ένα ελληνικό τμήμα κλινικής γενετικής και συγκεκριμένα στη Διεύθυνση Γενετικής του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού. Για τη μελέτη αυτή εξετάστηκαν

1. Μεμονωμένα περιστατικά οικογενειών που πλήττονται από μια γενετική διαταραχή
2. Πληθυσμοί ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γενετικής διαταραχής

Στην περίπτωση (1) εξετάστηκε ο αντίκτυπος μιας ελληνικής υπηρεσίας δυσμορφολογίας σε παραδείγματα προσωπικών παρατηρήσεων της υποψήφιας, κατά τη διάρκεια της απασχόλησής της στη Διεύθυνση Γενετικής του ΙΥΠ, σε πολύ σπάνια περιστατικά με

- Χρωμοσωμικά, δυσμορφικά σύνδρομα
- Αδιάγνωστα, δυσμορφικά σύνδρομα.

Στην περίπτωση (2) εξετάστηκε ο αντίκτυπος της ίδιας ελληνικής υπηρεσίας δυσμορφολογίας σε παραδείγματα μικρών ελληνικών πληθυσμών με πολύ σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα που προέκυψαν από ιδρυτική μετάλλαξη.

- Σύνδρομο Cohen

- Σύνδρομο Niemann-Pick τύπου C

**B.** Να επεκτείνουμε τη μελέτη με την διερεύνηση και τη σύγκριση τη φύσης και της χρησιμότητας της παροχής υπηρεσίας δυσμορφολογίας σε τρεις διαφορετικές συνθήκες:

1. Τις υπηρεσίες δυσμορφολογίας σε 2 χώρες της Μεσογείου, την Ελλάδα και το Ισραήλ: τη Διεύθυνση Γενετικής (ΔΓ) του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ), Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία», Αθήνα, Ελλάδα, και το Τμήμα Γενετικής του Ιατρικού Ινστιτούτου «*Ha'Emek*», *Afula*, Ισραήλ. Λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες της παροχής της υπηρεσίας τόσο στην ελληνική όσο και στην ισραηλινή υπηρεσία, τα περιστατικά αυτά ομαδοποιήθηκαν για να σχηματίσουν την ομάδα παροχής Υπηρεσίας Δυσμορφολογίας σε Μεσογειακή χώρα ( ).
2. Την καθιερωμένη υπηρεσία δυσμορφολογίας του Κέντρου Γενωμικής Ιατρικής του Μάντσεστερ (*Manchester Centre for Genomic Medicine, MCGM*), ένα κέντρο με γνωστή εμπειρία στη δυσμορφολογία από την εποχή της ίδρυσής του.
3. Την ψηφιακή υπηρεσία δυσμορφολογίας *DYSCERNE (DDS)*.

#### **A. 1. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ, ΠΟΛΥ ΣΠΑΝΙΑ, ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ**

**Χρωμοσωμικά, δυσμορφικά σύνδρομα (προσωπικές παρατηρήσεις).**

Έγινε κλινική γενετική εκτίμηση δύο ασθενών της ΔΓ του ΙΥΠ με πολύ σπάνια χρωμοσωμικά δυσμορφικά σύνδρομα όπως διαγνώστηκαν μετά από ΧΑΜ η οποία εφαρμόστηκε κατά την επαναξιολόγησή τους. Πρόκειται για μια

ασθενή με τρισωμία 10q26.11q26.2 και μονοσωμία 10q26.22q26.3 *de novo* και μια ασθενή με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2, επίσης *de novo*.

Λόγω της εξαιρετικής σπανιότητας και των 2 περιστατικών και με στόχο την παροχή περαιτέρω πληροφοριών στις οικογένειες σχετικά με την πρόγνωση έγινε συγκριτική φαινοτύπηση και κλινική εκτίμηση με παρόμοιες ή αντίστοιχες περιπτώσεις στην διεθνή βιβλιογραφία.

#### **Αδιάγνωστα, δυσμορφικά σύνδρομα (προσωπικές παρατηρήσεις).**

Συγκεντρώθηκαν σπάνια δυσμορφικά περιστατικά της ΔΓ του ΙΥΠ και υποβλήθηκαν στο ηλεκτρονικό Δυσμορφολογικό Διαγνωστικό Σύστημα (DDS, *Dysmorphology Diagnostic System*) του ευρωπαϊκού προγράμματος *DYSCERNE*. Το πρόγραμμα αυτό, στο οποίο η υποψήφια ήταν υπεύθυνη της διαχείρισης των περιστατικών που υποβάλλονταν (*gatekeeper*) είχε στόχο τη βελτίωση της διάγνωσης, της διαχείρισης και της διαθεσιμότητας πληροφοριών για τα σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα, με άμεσο όφελος των ασθενών του ελληνικού τμήματος.

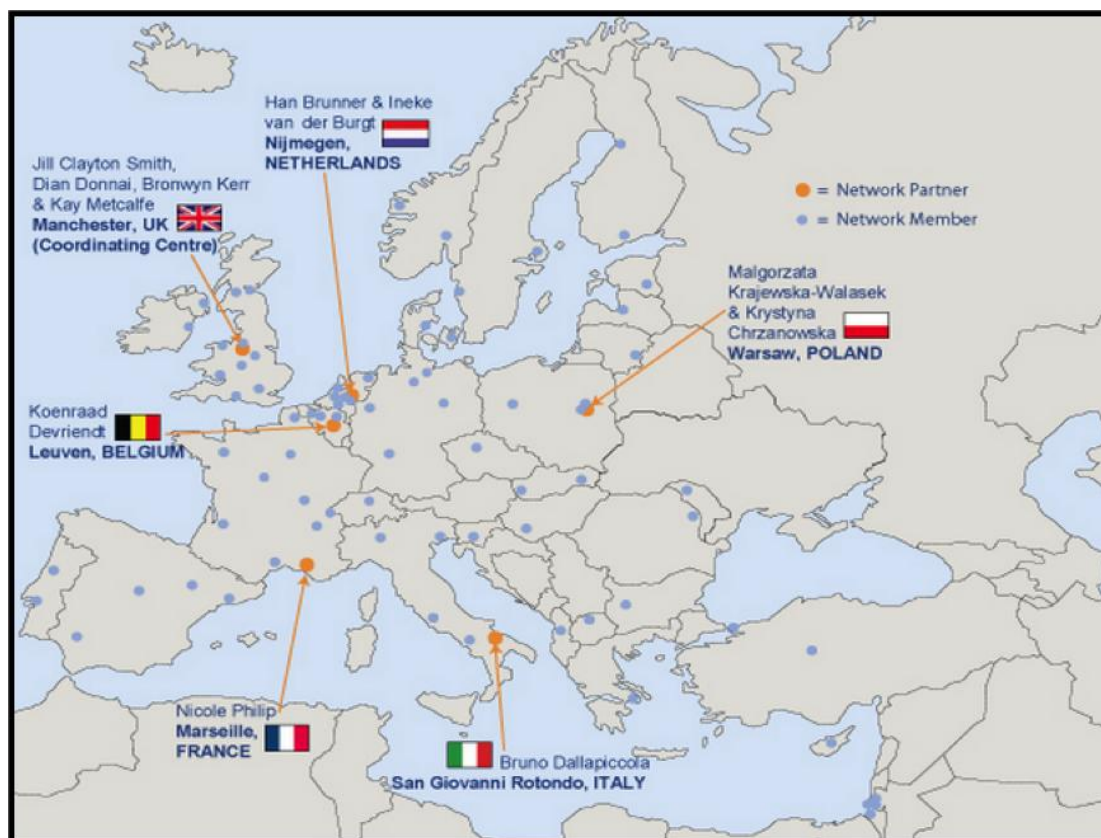
#### **Ευρωπαϊκό πρόγραμμα *DYSCERNE*.**

Το πιλοτικό πρόγραμμα *DYSCERNE* χρηματοδοτήθηκε, το 2007, από τον Εκτελεστικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (*EU DG Sanco*) με στόχο τη δημιουργία ενός δικτύου τεχνογνωσίας για ασθενείς με σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα. Ως μέρος του προγράμματος, συστάθηκε ένα ηλεκτρονικό σύστημα δυσμορφολογικής διάγνωσης ώστε να διευκολυνθούν οι γιατροί σε όλη την ΕΕ να υποβάλουν περιπτώσεις ασθενών τους ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας μια ασφαλή πύλη πρόσβασης βασισμένη στο διαδίκτυο, σε καθορισμένα σημεία πρόσβασης.

Έξι κέντρα εμπειρογνομόνων στη δυσμορφολογία (Ηνωμένο Βασίλειο, Βέλγιο, Γαλλία, την Ιταλία, Κάτω Χώρες, Πολωνία), υπό το συντονισμό του επικεφαλής εταίρου, δηλαδή του Πανεπιστημίου (Π/Ν) του Μάντσεστερ, οργάνωσαν την ευρωπαϊκή κλινική εμπειρία και τους πόρους δυσμορφολογίας ώστε να σχηματιστεί ένα δίκτυο άνω των 100 επαγγελματιών, από 86 κέντρα, σε 39 διαφορετικές χώρες (**Εικόνα 1** και Παράρτημα, Πίνακας 1). Οι περιπτώσεις που υποβάλλονταν αξιολογούνταν από έναν βασικό πυρήνα 33 εμπειρογνομόνων, σε 28 ειδικά κέντρα στη δυσμορφολογία (Παράρτημα, Εικόνα 1). Δεδομένου ότι δεν έχουν οριστεί σε όλες τις χώρες της ΕΕ εθνικά κέντρα εμπειρογνωμοσύνης, τα κέντρα και οι επαγγελματίες θεωρήθηκαν ως εμπειρογνώμονες με βάση τον αριθμό των ασθενών με δυσμορφικά σύνδρομα που βλέπουν κάθε χρόνο (> 1000 ανά κέντρο) και τις επιδόσεις τους στον τομέα της έρευνας, της διδασκαλίας και των δημοσιεύσεων στη δυσμορφολογία. Καλύφθηκαν όσο το δυνατό περισσότερες χώρες της ΕΕ.

Εικόνα 1.

Τα έξι ευρωπαϊκά κέντρα εμπειρογνομών στη δυσμορφολογία που συμμετείχαν στην οργάνωση του έργου *DYSCERNE*, υπό το συντονισμό από τον επικεφαλής εταίρο, το Π/Ν του Μάντσεστερ.



Το DDS αναπτύχθηκε από το συντονιστικό κέντρο (Π/Ν του Μάντσεστερ) σε συνδυασμό με τον κατασκευαστή τεχνολογιών λογισμικού *Certus* (*Exeter*, Ηνωμένο Βασίλειο), ώστε να διευκολύνονται οι γιατροί, σε όλη την ΕΕ, να υποβάλουν, σπάνιες και με μεγάλο βαθμό δυσκολίας στη διάγνωση, περιπτώσεις δυσμορφικών ασθενών. Οι λεπτομέρειες της κάθε περίπτωσης υποβάλλονταν ηλεκτρονικά, μέσω μιας ασφαλούς πύλης πρόσβασης, βασισμένης στο διαδίκτυο, η οποία εφίλοξενείτο σε 76 Κόμβους Υποβολής (*submission nodes*), σε 26 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Προβλέφθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την υποβολή καθώς και προέντυπα, διαθέσιμα στον ιστότοπο, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η υποβολή των στοιχείων για κάθε ασθενή

ακολουθούσε μια τυποποιημένη και επομένως συγκρίσιμη μορφή. Αυτή η μορφή αντικατοπτρίζει τη διαδικασία που ακολουθείται κατά την κλασική συνεδρία κλινικής γενετικής αξιολόγησης. Για την υποβολή των δυσμορφικών περιπτώσεων χρησιμοποιούνταν οι περιγραφικοί όροι που διατίθενται στη βάση δεδομένων δυσμορφικών συνδρόμων των *Winter - Baraitser* καθώς αυτοί είναι ένα κλασικό και τυποποιημένο μέσο περιγραφής των δυσμορφιών.<sup>6</sup> Το DDS επέτρεπε στους γιατρούς να μοιραστούν φωτογραφικά αρχεία καθώς και τα αποτελέσματα των εξετάσεων, συμπεριλαμβανομένων των μελετών απεικόνισης σε έναν ασφαλή ιστοχώρο, με δυνατότητα αναζήτησης αρχείων. Υπήρχαν επίσης, διαθέσιμα στον ιστοχώρο, τυποποιημένα προέντυπα του επιπέδου συναίνεσης που χορηγείται από την οικογένεια/ασθενή. Το σύστημα παρείχε επίσης τη δυνατότητα στους γιατρούς που υποβάλλουν περιστατικά, να προτείνουν τις δικές τους διαγνωστικές εκτιμήσεις. Με αυτό τον τρόπο, το DDS δημιουργούσε ένα ασφαλές «φόρουμ» για τη συζήτηση των εμπειρογνομόνων και συμπεριελάμβανε ένα αρχείο των διαδικτυακών διαβουλεύσεων και των κλινικών συμπερασμάτων.<sup>7</sup>

Η υποβολή των περιπτώσεων ακολουθείτο από την εσωτερική λειτουργία διαχείρισης της πύλης εισόδου (*gatekeeping*). Ένας γιατρός, εσωτερικός συνεργάτης, έλεγχε τα υποβληθείσα προέντυπα για την ύπαρξη και το είδος της χορηγηθείσας συναίνεσης από τους ασθενείς, το περιεχόμενο και τη σημασία των κλινικών πληροφοριών, την ανωνυμία των φωτογραφιών που αποστάλθηκαν και την ορολογία που είχε χρησιμοποιηθεί. Οι κατάλληλες

---

<sup>6</sup> *The Winter-Baraitser Dymorphology Database (WBDD)*

[http://www.lmdatabases.com/about\\_lmd.html - lddb](http://www.lmdatabases.com/about_lmd.html - lddb)

<sup>7</sup> *DYSCERNE*®, a European Network of Centers of Expertise for Dymorphology

<http://www.DYSCERNE.org/>



περιπτώσεις, που πληρούσαν τα κριτήρια, γίνονταν δεκτές στο DDS και όλες οι απαιτούμενες πληροφορίες προωθούνταν προς επανεξέταση από την ομάδα εμπειρογνομόνων. Οι περιπτώσεις που κρίνονταν ακατάλληλες επιστρέφονταν στον αποστολέα με συγκεκριμένη εξήγηση γιατί το περιστατικό δεν κρίθηκε κατάλληλο για υποβολή στο DDS. Όπου απαιτούνταν περαιτέρω πληροφορίες, η υπόθεση επιστρεφόταν στον αποστολέα με το αίτημα να υποβληθεί εκ νέου, όταν συγκεντρωθούν οι απαιτούμενες, συμπληρωματικές πληροφορίες. Οι περιπτώσεις που υποβάλλονταν και πάλι, εξετάζονταν ξανά από τον γιατρό, εσωτερικό συνεργάτη του *DYSCERNE*, και γίνονταν αποδεκτές στο DDS, κατά περίπτωση. Στο τέλος της διαδικασίας εσωτερικού ελέγχου, δημιουργείται μια σύντομη, κλινική περίληψη του υποβληθέντος περιστατικού η οποία στη συνέχεια κοινοποιείται στην ομάδα εμπειρογνομόνων, μέσω ενός αυτοματοποιημένου ηλεκτρονικού μηνύματος, ότι υπάρχει μια νέα υπόθεση προς εξέταση και σχολιασμό. Κάθε μέλος της επιτροπής εμπειρογνομόνων λάμβανε ένα ηλεκτρονικό μήνυμα για κάθε περίπτωση που χρειαζόταν επαναξιολόγηση.

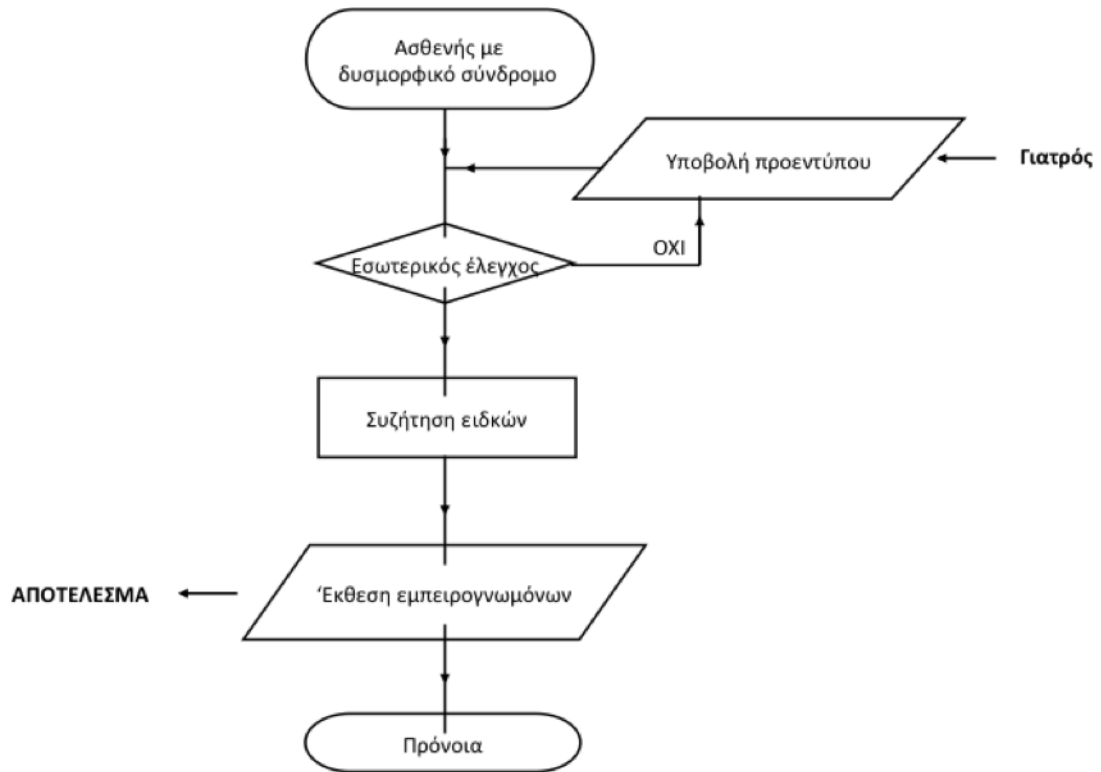
Οι περιπτώσεις που γίνονταν δεκτές στο σύστημα αξιολογούνταν από μια βασική ομάδα 33 εμπειρογνομόνων από 28 κέντρα αναφοράς στη δυσμορφολογία (Παράρτημα, Εικόνα 1). Οι εμπειρογνώμονες αυτοί παρείχαν προτάσεις και απόψεις για την πιθανή διάγνωση και πρότειναν περαιτέρω έρευνες ή/και στρατηγικές διαχείρισης του ασθενούς μέσω της εισαγωγής σχολίων στο ασφαλές «φόρουμ» του DDS. Η συναίνεση επί των διαγνώσεων γινόταν εκ των υστέρων (*a posteriori*), καθώς ο κάθε εμπειρογνώμον/κριτής που έμπαινε στο διαδικτυακό «φόρουμ» μπορούσε, εφόσον το επιθυμούσε, να δει όλα τα άλλα σχόλια των εμπειρογνομόνων και τη συνολική συζήτηση έως

εκείνη τη στιγμή. Μετά από ένα χρονικό διάστημα, με στόχο τις 4 εβδομάδες, οι παρατηρήσεις συγκεντρώνονταν στην έκθεση εμπειρογνομόνων (EEG) που αποστέλλετο ηλεκτρονικά στον γιατρό που έκανε την αρχική υποβολή. Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, μόνο ο γιατρός που έκανε την αρχική υποβολή, ο συντονιστής γιατρός και η ομάδα εμπειρογνομόνων μπορούσαν να έχουν πρόσβαση για τη συγκεκριμένη περίπτωση στο σύστημα. Η συνολική διαδικασία απεικονίζεται στην **Εικόνα 2**.

Η φόρμα συναίνεσης των ασθενών για τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα μεταφράστηκε στα ελληνικά και χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο αίτησης της συναίνεσης του ασθενούς ή/και των νομίμων κηδεμόνων του, στη συλλογή φωτογραφικού υλικού, ως μέρος της διαδικασίας της υπηρεσίας κλινικής γενετικής. Υποβλήθηκαν συνολικά 15 περιπτώσεις. Έγινε η καταγραφή των αποτελεσμάτων της συμμετοχής ενός ελληνικού τμήματος Κλινικής Γενετικής στο ηλεκτρονικό Δυσμορφολογικό Διαγνωστικό Σύστημα του ευρωπαϊκού προγράμματος DYSCERNE, κατά τη διάρκεια 1 έτους, 2009-2010.

Εικόνα 2.

Διάγραμμα διαδικασίας *DYSCERNE*.



## **A. 2. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΙΔΡΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ)**

**Οφθαλμολογική φαινοτύπηση στον ελληνικό, απομονωμένο πληθυσμό με σύνδρομο Cohen (CS).**

Με τη συνεργασία του *John Randall Samples*, καθηγητή Οφθαλμολογίας, Τμήμα Οφθαλμολογίας, Π/Ν *Rocky Vista, Parker, Colorado*, έγινε η οφθαλμολογική φαινοτύπηση των 14 ασθενών με σύνδρομο Cohen (CS). Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κλινικά και συμμετείχαν στην οφθαλμολογική αξιολόγηση, με την ενημερωμένη συγκατάθεση των νομίμων κηδεμόνων τους. Από τους γονείς και τους τοπικούς επαγγελματίες υγείας λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό της οπτικής απόδοσης των ασθενών με CS, που περιλαμβάνει την ικανότητα να εκτελούν καθημερινά καθήκοντα. Διεξήχθη σε όλους τους ασθενείς αναλυτική οφθαλμολογική εξέταση. Η οφθαλμολογική εξέταση περιελάμβανε το πρόσθιο τμήμα με τη χρήση φορητής σχισμοειδούς λυχνίας (*Carl Zeiss Meditech Inc, Jena, Γερμανία*). Η θολερότητα του φακού αξιολογήθηκε σε όλους τους ασθενείς με σχισμοειδή λυχνία και βαθμολογήθηκε ανάλογα με τη πυκνότητα του φακού (βαθμός 1-4). Η ενδοοφθάλμια πίεση μετρήθηκε σε όλους τους ασθενείς με τη χρήση δύο *Tonopens (Reichert Technologies, Μπάφαλο, Νέα Υόρκη)*. Το πάχος του κερατοειδούς μετρήθηκε με παχυμετρία υπερήχων με τη χρήση *Pachymate (DGH Technology, Inc., Exton, PA)*. Παρατηρήσεις ελήφθησαν σε 12 ασθενείς που συνεργάστηκαν για την εφαρμογή του τοπικού αναισθητικού που απαιτείται. Αμφότερες οι μετρήσεις συγκρίθηκαν με τις τιμές αναφοράς (*Pointer, 1999*). Ο βυθός εκτιμήθηκε με άμεσο οφθαλμοσκόπιο και

έμμεσο, διόφθαλμο οφθαλμοσκόπιο. Η οπτική ατροφία χαρακτηρίστηκε ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή. Λόγω της σχετικής γεωγραφικής απομόνωσης και τη μη-απειλητική για τη ζωή φύση του συνδρόμου, όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν στα τοπικά αγροτικά ιατρεία ή στα σπίτια τους. Η γεωγραφική θέση δεν επέτρεψε όμως τη χρήση οργάνων ακριβείας για την μέτρηση του διαθλαστικού σφάλματος.

### **Συγκριτική φαινοτύπηση απομονωμένων πληθυσμών ασθενών με σύνδρομο *Cohen* λόγω ιδρυτικής μετάλλαξης σε ομοζυγωτία.**

Εξετάσαμε τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για 14 ασθενείς με CS που έχει προκύψει από ιδρυτική μετάλλαξη, στην προσπάθεια να οριοθετήσουμε καλύτερα την κλινική εικόνα αλλά και μεταβλητότητα του συνδρόμου όπως αυτά προκύπτουν από την ελληνική ιδρυτική μετάλλαξη. Συγκρίναμε τα διαθέσιμα κλινικά ευρήματα ασθενών με CS από διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα οι οποίοι μοιράζονται μια ιδρυτική μετάλλαξη σε ομοζυγωτία, η συχνότητα της οποίας ενισχύθηκε τοπικά λόγω πολλαπλών συγγενικών γάμων.

### **Μελέτη της κληρονομικότητας νέας μετάλλαξης της νόσου *Niemann-Pick* τύπου C, σε μια ελληνική, εκτεταμένη οικογένεια.**

Σε δύο Έλληνες ασθενείς με τη νόσο *Niemann-Pick* τύπου C οι οποίοι προέρχονταν από την ίδια μικρή πόλη ενός νησιού του Αιγαίου και παρουσίαζαν την μετάλλαξη σε ομοζυγωτία από κατάβαση διερευνήθηκε η κληρονομικότητα της μετάλλαξης στις πολυμελείς οικογένειές τους. Σε στενή συνεργασία με τις οικογένειες και τη νοσηλεύτρια του τοπικού κέντρου υγείας, ξεκίνησε μια προσπάθεια για την ανίχνευση της διευρυμένης οικογένειας των ασθενών. Καταστρώθηκε το οικογενειακό δέντρο με γενεαλογικά στοιχεία που

παρήχθησαν από τις προφορικές πληροφορίες που έδωσαν τα άτομα που συμμετείχαν.

## **B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ 3**

### **ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΘΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ**

#### **Δείγμα**

Επανεξετάσαμε συστηματικά τα αρχεία διαδοχικών παραπομπών σε μία υπηρεσία δυσμορφολογίας, σε 3 διαφορετικές χώρες, όλες με διαφορετικές κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες και για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα πλήρη αρχεία όταν ξεκίνησε η μελέτη. Εντοπίστηκαν τα αντίστοιχα ιατρικά αρχεία από όπου αντλήθηκαν τα δεδομένα. Κάθε περιστατικό είχε αξιολογηθεί ή επαναξιολογηθεί από έναν τουλάχιστον Ιατρό, Ειδικό Κλινικό Γενετιστή, σύμφωνα με το πρότυπο της εξεταστικής διαδικασίας στη δυσμορφολογία όπως αυτό περιγράφηκε στις κατευθυντήριες γραμμές για την υποβολή περιστατικών στο DDS του προγράμματος DYSCERNE. Ο συνολικός αριθμός των κατάλληλων αρχείων ήταν 268, ως εξής:

1. 68 περιστατικά που παραπέμφθηκαν στη ΔΓ του ΙΥΠ, Αθήνα, Ελλάδα, μεταξύ Ιανουαρίου 2009 και Ιανουαρίου 2010.
2. 100 περιπτώσεις που παραπέμφθηκαν στο Ινστιτούτο Γενετικής του Ιατρικού Κέντρου «Ha'Emek», *Afula*, Ισραήλ, μεταξύ Νοεμβρίου 2013 και Απριλίου 2014.
3. 100 περιπτώσεις που παραπέμφθηκαν στο Κέντρο Γενωμικής Ιατρικής του Μάντσεστερ (*United Kingdom Dysmorphology Service, UKDS*) μεταξύ Μαρτίου 2011 και Μαρτίου 2012.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες της παροχής της υπηρεσίας τόσο στην ελληνική όσο και στην ισραηλινή υπηρεσία, τα περιστατικά αυτά ομαδοποιήθηκαν για να σχηματίσουν την ομάδα παροχής Υπηρεσίας Δυσμορφολογίας σε Μεσογειακή χώρα (ΜΔΥ). Οι παρατηρήσεις στις ανωτέρω ομάδες συγκρίθηκαν στη συνέχεια με αυτές μιας ψηφιακής υπηρεσίας δυσμορφολογίας (DDS).

### **Συλλογή και στατιστική ανάλυση δεδομένων**

Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία κατά τη κλινική αξιολόγηση, αιτία παραπομπής, ειδικότητα του παραπέμποντος γιατρού, παρουσία μείζονων ή/και ελάσσονων ΣΑ, τα αποτελέσματα γενετικών/απεικονιστικών εξετάσεων ή της γνωμοδότησης άλλων εμπειρογνωμόνων, τη διαφορική διάγνωση, την τελική κλινική διάγνωση, τα τελικά αποτελέσματα από τον έλεγχο για πιθανές συναφείς επιπλοκές/συμπτωματολογική θεραπεία/παρακολούθηση και την πιθανότητα επανεμφάνισης της γενετικής διαταραχής στην οικογένεια.

Όλα τα δεδομένα εισήχθησαν σε ένα υπολογιστικό φύλλο Excel και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας απλή ανάλυση συχνότητας για να εντοπιστούν τα κοινά ευρήματα σε όλες τις ομάδες. Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκαν με κατάλληλες στατιστικές μεθόδους: το Z-score χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν σημαντικές διαφορές του συνόλου των παρατηρήσεων μιας διακριτής παραμέτρου στο συνολικό αριθμό των παρατηρήσεων, στις ξεχωριστές ομάδες. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το μονοδειγματικό t-test αναλογιών για να προσδιοριστεί κατά πόσον υπήρχε μία σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των ανεξάρτητων παρατηρήσεων σε

για μία μόνο ομάδα ενώ το t-test δύο δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε για να βρεθεί η στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ποσοστών των ανεξάρτητων παρατηρήσεων σε δύο ομάδες.



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η δημοσίευση των φωτογραφιών των ασθενών γίνεται, σε όλες τις περιπτώσεις, κατόπιν γραπτής συγκατάθεσης-συναίνεσης η οποία ελήφθη από τους γονείς τους ή από τους νόμιμους κηδεμόνες τους.

### **A. 1. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ, ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΣΠΑΝΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ.**

**Επανεξέταση ασθενούς με τρισωμία 10q26.11q26.2 και μονοσωμία 10q26.22q26.3, *de novo* (ασθενής A).**

Ένα κορίτσι παραπέμφθηκε για κλινική γενετική αξιολόγηση, σε ηλικία 10 μηνών, λόγω δυσμορφιών προσώπου. Ήταν το δεύτερο παιδί υγιών, μη συγγενών γονέων από την Κρήτη. Η μεγαλύτερη αδερφή της ήταν υγιής. Κατά τη γέννηση, η μητέρα ήταν 31 ετών και ο πατέρας 34. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο. Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σημειώθηκε πενθήμερη αιμορραγία, για την οποία συστήθηκε παραμονή στην κλίνη. Η μητέρα κάπνιζε οκτώ έως δέκα τσιγάρα την ημέρα αλλά δεν σημειώθηκε έκθεση σε άλλους τερατογόνους παράγοντες, προγεννητικά. Οι εξετάσεις για κυτταρομεγαλοϊό, τοξοπλάσμωση, και ερυθρά καθώς και ο βιοχημικός προγεννητικός έλεγχος 1ου και 2ου τριμήνου έδειξαν φυσιολογικά αποτελέσματα. Τα προγεννητικά υπερηχογραφήματα ήταν επίσης φυσιολογικά. Η ασθενής γεννήθηκε στις 38 εβδομάδες κύησης με καισαρική τομή λόγω αποκόλλησης πλακούντα. Το βάρος κατά τη γέννηση ήταν 2.060 Kg (<3<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση - Ε.Θ.), το μήκος 45 cm (3<sup>η</sup> Ε.Θ.), και η περίμετρος κεφαλής (ΠΚ, *OFC*) ήταν 32,5 cm (10<sup>η</sup> Ε.Θ.). Παρουσίασε αριστερή ραιβοϊποποδία. Δεν

καταγράφηκαν οι δείκτες Apgar. Έλαβε οξυγόνο για 24 ώρες και παρέμεινε σε θερμοκοιτίδα για 7 ημέρες. Οι τιμές αερίων αίματος του ομφάλιου λώρου ήταν φυσιολογικές, δεν απαιτήθηκε ανάνηψη και η παιδιατρική παρακολούθηση δεν έδειξε οργανικές δυσλειτουργίες. Ένα σύνολο απεικονιστικών εξετάσεων έδειξαν φυσιολογικά αποτελέσματα (υπερηχογράφημα – Υ/Η- και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου – ΜΤΕ-, ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης, Υ/Η καρδιάς και κοιλιακής χώρας). Οι ακουστικές απαντήσεις του στελέχους και η αξιολόγηση της όρασης συμπεριλαμβανόμενης βυθοσκόπησης ήταν φυσιολογικές. Στην ηλικία των 6 μηνών, η ραιβοϊποποδία διορθώθηκε χειρουργικά.

Η κλινική εξέταση στην ηλικία των 10 μηνών έδειξε μια σειρά δυσμορφιών: μακρόστενο πρόσωπο με κροταφική στένωση άμφω, συγκλίνοντα φρύδια, αμφοτερόπλευρο επίκανθο, σημαντικό προγναθισμό, κοντό λαιμό, και συγκλίνοντα στραβισμό. Επίσης θολωτή υπερώα και διόγκωση των ούλων τα οποία ήταν φυσιολογικού χρώματος και σταθερά κατά την ψηλάφηση. Η ασθενής παρουσίαζε κορμική υποτονία και, στην ηλικία των 10 μηνών, δεν μπορούσε να καθήσει χωρίς υποστήριξη. Η κλινική αξιολόγηση των γονέων ήταν ελεύθερη ευρημάτων.

Η ασθενής χάθηκε από την ιατρική παρακολούθηση μέχρι την ηλικία των 15 ετών. Κατά την επαναξιολόγηση σε αυτή την ηλικία, το ύψος της ήταν 1.55m (15η Ε.Θ.) με ΠΚ 57,5 cm (95η Ε.Θ.). Το πρόσωπό της ήταν αρκετά πλατύ, μακρύ, και ασυμμετρία (εξέχουσα δεξιά πλευρά η οποία παρουσίαζε επίσης πολλαπλούς σπίλους). Είχε βαθιές οφθαλμικές εσοχές, πλατιά ρινική ρίζα και εξέχουσα ρινική γέφυρα, μικρά ρουθούνια, προγναθισμό και κοντό λαιμό. Παρά το γεγονός ότι δεν κατέστη δυνατό να γίνουν ακτινογραφίες χεριών και ποδιών, οι σκελετικές

τους ιδιομορφίες ήταν εμφανείς: τα δάχτυλα χεριών και ποδιών ήταν κοντά και τα νύχια υποπλαστικά (πιθανώς βραχείες τελικές φάλαγγες). Αυτό το χαρακτηριστικό ήταν ως επί το πλείστον εμφανές στον αντίχειρα. Το διάστημα μεταξύ του πρώτου και δεύτερου δαχτύλου του ποδιού ήταν αυξημένο, άμφω («σημείο του σανδαλιού») (Εικόνα 1).

**Εικόνα 3.**

**Η ασθενής Α σε ηλικία 15 ετών.**



Όλα τα αναπτυξιακά ορόσημα ήταν καθυστερημένα: κάθισε στην ηλικία των 11 μηνών, περπάτησε σε ηλικία 2 ετών, και είπε τις πρώτες στην ηλικία των 18 μηνών. Η ασθενής είχε ήπια νοητική υστέρηση. Παρακολουθούσε ειδικό σχολείο, συμμετείχε σε πολλές καθημερινές δραστηριότητες και είχε πολύ καλές κοινωνικές δεξιότητες. Ο πατέρας αναφέρθηκε σε δύο ψυχωσικά επεισόδια της

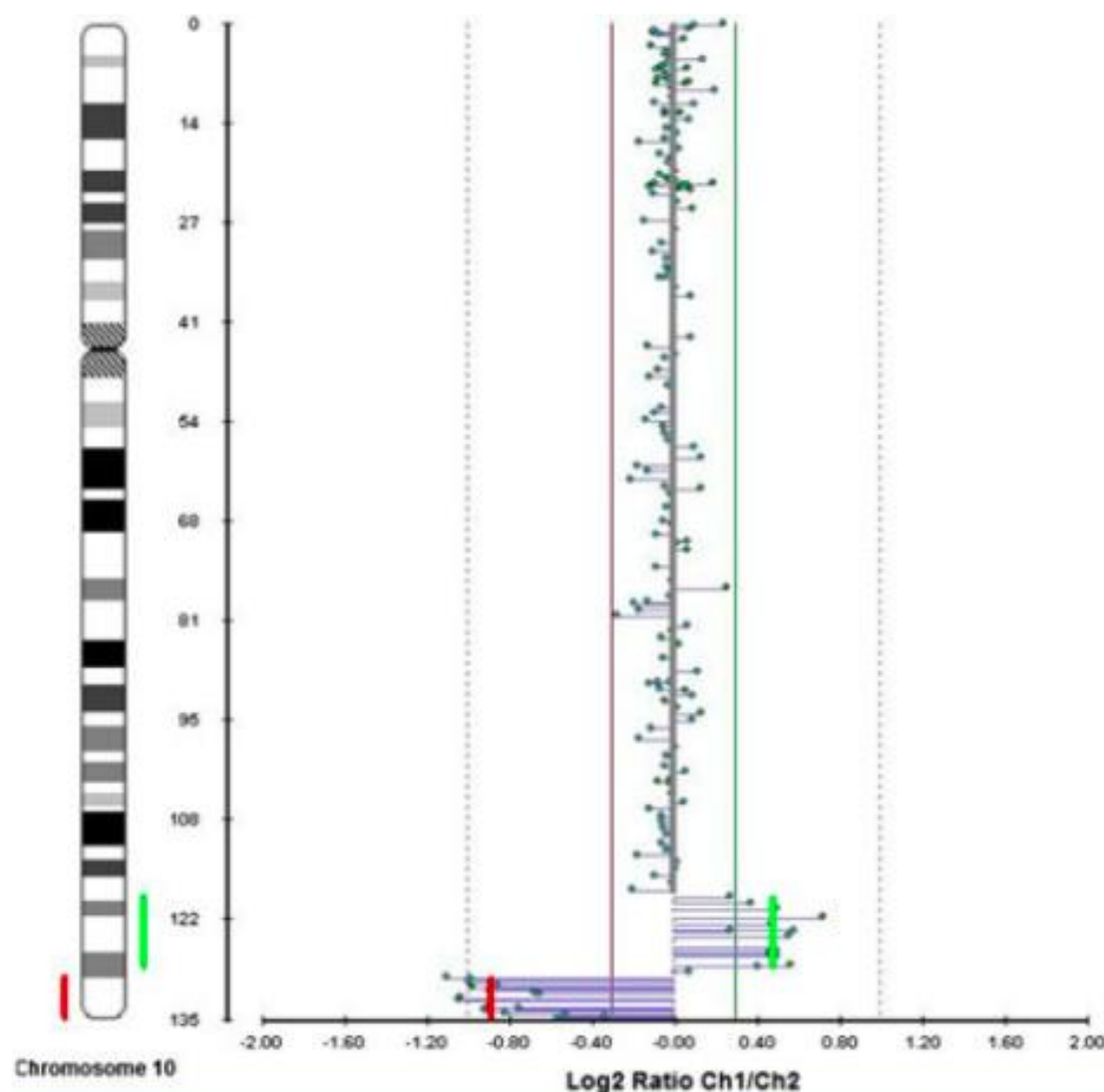
ασθενούς που ακολούθησαν το διαζύγιο των γονέων. Ένα από αυτά κατέληξε σε απόπειρα αυτοκτονίας και η ασθενής ξεκίνησε θεραπεία με ρισπεριδόνη. Η θεραπεία διακόπηκε μετά από 2 μήνες, λόγω των δυσμενών επιδράσεων του φαρμάκου, κυρίως υπνηλία, και δεν παρατηρήθηκαν περαιτέρω ψυχωσικά επεισόδια.

Ο μεταβολικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένων: γαλακτικό οξύ, αμμωνία, αμινοξέα, οργανικά οξέα, χοληστερόλη, λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλύσου, λυσοσωματικά ένζυμα, ισοηλεκτρική εστίαση τρανσφερνών ορού και βλεννοπολυσακχαρίτες ούρων) έδειξε φυσιολογικά αποτελέσματα. Ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ήταν επίσης φυσιολογικό.

Η ασθενής εξετάστηκε με ΧΑΜ περιφερικού αίματος στην ηλικία των 15 ετών, η οποία αποκάλυψε έναν διάμεσο διπλασιασμό μήκους 9.5-11Mb, στη χρωμοσωμική θέση 10q26.11-q26.2. Επίσης, περίπου 1.3Mb μακριά από τον διπλασιασμό, αποκαλύφθηκε και μια διάμεση απαλοιφή μήκους 5.62Mb, στη χρωμοσωμική θέση 10q26.2-q26.3. Η γενετική διερεύνηση των γονεϊκών δειγμάτων έδειξε ότι τόσο ο διπλασιασμός όσο και η απαλοιφή είχαν συμβεί εκ νέου (*de novo*). Οι γονείς, επίσης, δεν ήταν φορείς χρωμοσωμικής αναδιάταξης της περιοχής. Τα σημεία διακοπής χαρτογραφήθηκαν με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (*qPCR*). Το κεντρικό σημείο διακοπής του διπλασιασμού χαρτογραφήθηκε στη θέση *chr* 10: 118,228,711-118,616,009 και το περιφερικό σημείο διακοπής στη θέση *chr* 10: 128,594,016-128,910,525. Το σημείο εκκίνησης της απαλοιφής ήταν στη θέση *chr* 10: 129,076,897-129,350,817 και επεκτεινόταν στην περιοχή των τελομεριδίων. Μεταξύ του εγγύς σημείου της απαλοιφής και του απώτατου σημείου του διπλασιασμού υπήρχε μια περιοχή μήκους περίπου 1Mb που παρέμενε ανέπαφη (**Εικόνα 2**).

**Εικόνα 4.**

**Αποτελέσματα ΧΑΜ της ασθενούς Α.**



**Επανεξέταση ασθενούς με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2 (ασθενής Β).**

Η κλινική εικόνα και το ιστορικό της ασθενούς έως την ηλικία των 3 ετών έχουν περιγραφεί από τους *Cote* και συνεργάτες (1981). Η επαναξιολόγηση στην ηλικία των 5 ετών έδειξε συνολική ανάπτυξη μικρότερη της 3<sup>η</sup> Ε. Θ. με σταθερό ρυθμό ανάπτυξης ύψους και βάρους. Η ΠΚ αυξανόταν σταθερά κάτω από την 3<sup>η</sup> Ε.Θ. Η ασθενής χάθηκε από την ιατρική παρακολούθηση μέχρι την ηλικία των 14 ετών, κυρίως επειδή δεν υπήρξαν συγκεκριμένες ανησυχίες για την υγεία της. Σε

αυτή την ηλικία είχε παρατηρηθεί κανονική εμμηναρχή. Στην ηλικία των 18 ετών ξεκίνησε τακτική παρακολούθηση λόγω σκολίωσης με καμπυλότητα σταθερού βαθμού. Στη γενική ιατρική εξέταση στην ηλικία των 27 ετών, το βάρος ήταν 31 kg (μέση τιμή για ένα κορίτσι 8 1/2 ετών), ύψος 134 cm (μέσος όρος για ένα 9χρονο κορίτσι) και ΠΚ 45,2 cm (ενδεικτικά η τιμή αυτή αποτελεί το μέσο όρο για κορίτσι ηλικίας 1 έτους). Η ασθενής παρουσίαζε μέτρια κυφοσκολίωση. Οι συνήθεις εξετάσεις αίματος έδειξαν αυξημένα επίπεδα φερριτίνης (211 ng / ml). Τα Υ/Η καρδιάς και κοιλίας ήταν φυσιολογικά. Η οφθαλμολογική και ακοολογική αξιολόγηση έδειξαν φυσιολογικά αποτελέσματα. Οι ακτινογραφίες χεριών έδειξαν βραχείες τερματικές φάλαγγες και βραχέα μετακαρπικά οστά σε όλα τα δάκτυλα και κυρίως στο 5<sup>ο</sup> δάκτυλο.

Κατά την επαναξιολόγηση της ασθενούς στα 35 έτη ηλικίας, η φυσική ανάπτυξη ήταν πολύ μικρή για την ηλικία της, συμπεριλαμβανομένης μιας σημαντικής μικροκεφαλίας, της τάξης των -8 τυπικών αποκλίσεων (45 cm) **(Εικόνα 5)**.

Η ασθενής ήταν ανεξάρτητη για τις περισσότερες από τις αναγκαίες καθημερινές λειτουργίες. Ήταν ικανή να διαβάζει αρκετά καλά αλλά μπορούσε να γράψει μόνο ορισμένες λέξεις. Είχε πλούσιο λεξιλόγιο. Δεν μπορούσε να χρησιμοποιήσει τα μέσα μαζικής μεταφοράς ανεξάρτητα. Η γνωστική λειτουργία της ασθενούς όπως αξιολογήθηκε με το WAIS-III έδειξε μέτρια νοητική υστέρηση (IQ 49).<sup>8</sup> Είχαν σημειωθεί επεισόδια έμμονου ιδεασμού αλλά μια ψυχιατρική εκτίμηση δεν έδειξε στοιχεία του φάσματος του αυτισμού. Η

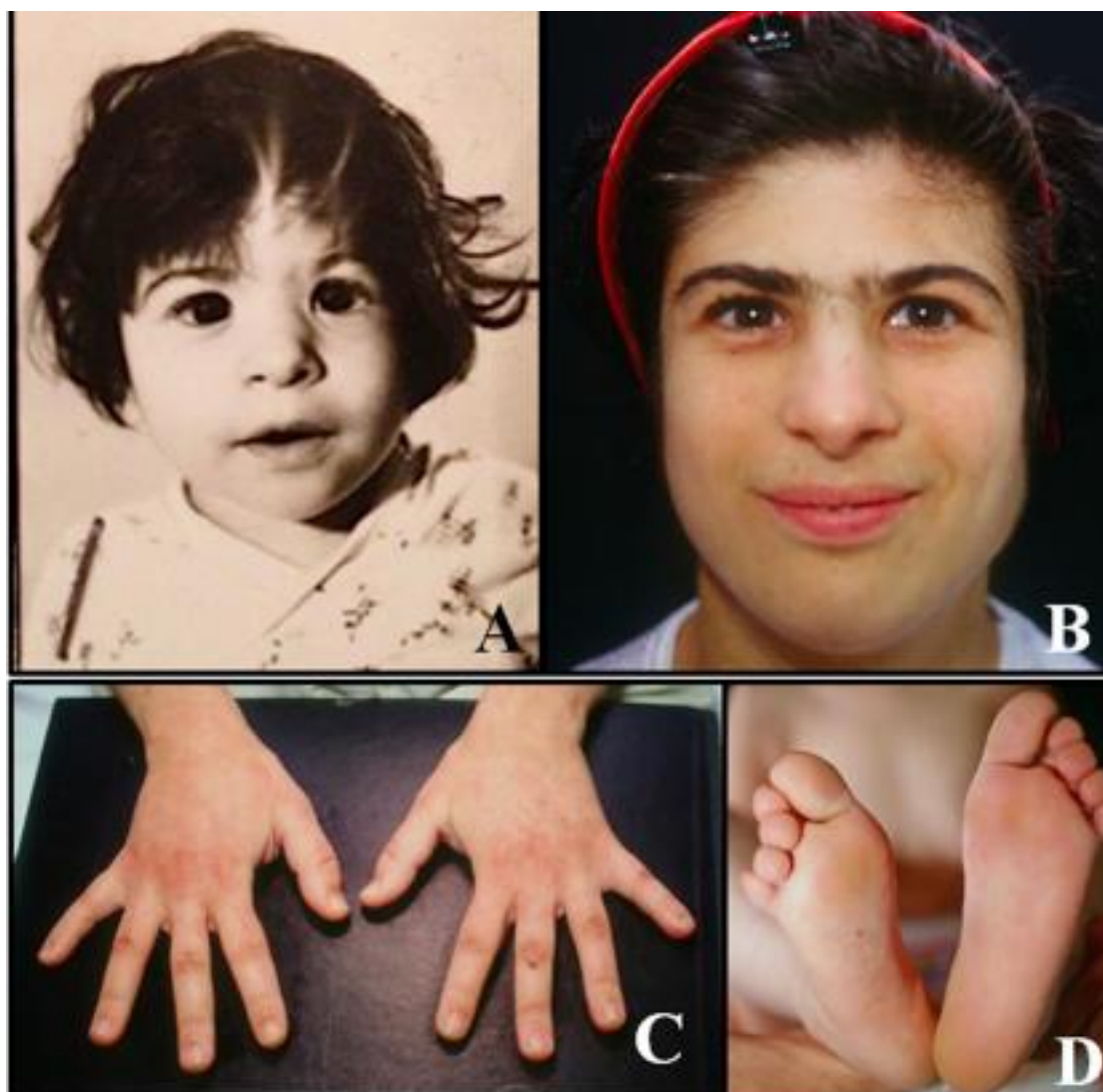
---

<sup>8</sup> Wechsler. 1980. *The Wechsler Adult intelligence Scale-III (WAIS-III) physiological corporation Limited.*

επανάληψη των γενικών εξετάσεων αίματος έδειξαν και πάλι υψηλά επίπεδα φερριτίνης (355 ng / ml). Μια μέτρηση της οστικής πυκνότητας στα πλαίσια παρακολούθησης της σκολίωσης έδειξε οστεοπόρωση.

**Εικόνα 5.**

Η Ασθενής Β σε ηλικία 3 ετών (Α) και σε ηλικία 29 ετών (Β): αμφοτερόπλευρος επίκανθος, βραχύ μέτωπο με χαμηλή γραμμή του τριχωτού της κεφαλής που υποδηλώνουν την μικροκεφαλία. Απώτερη τοποθέτηση των αντιχειρίων (C). Ασυμμετρία, βραχεία μετατάρσια οστά III-IV, δεξιά (D).



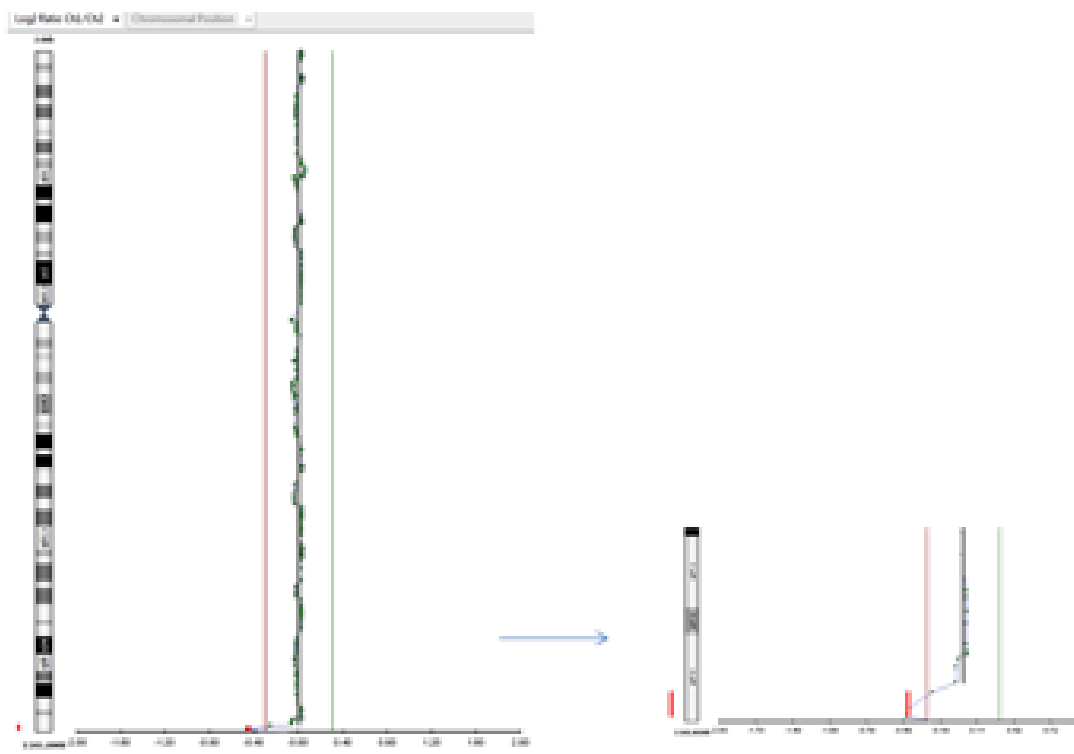
Ο μεταβολικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένων: γαλακτικό οξύ, αμμωνία, αμινοξέα, οργανικά οξέα, χοληστερόλη, λιπαρά οξέα πολύ μακράς αλύσου,

λυσοσωματικά ένζυμα, ισοηλεκτρική εστίαση τρανσφερινών ορού και βλεννοπολυσακχαρίτες ούρων) έδειξε φυσιολογικά αποτελέσματα.

Η πρώτη χρωμοσωμική ανάλυση διεξήχθη από τους *Cote* και συνεργάτες (1981) σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος με τις συμβατικές μεθόδους κυτταρογενετικής, σε ηλικία ενάμισι έτους, και αποκάλυψε ένα δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2 που δεν παρουσίαζε εμφανείς απαλοιφές. Η εφαρμογή XAM σε ηλικία 35 ετών της ασθενούς αποκάλυψε μια απαλοιφή μήκους περίπου 1,56 Mb στη χρωμοσωμική θέση 2q37.3 (**Εικόνα 6**). Η γενετική διερεύνηση των γονεϊκών δειγμάτων έδειξε φυσιολογικά αποτελέσματα.

**Εικόνα 6.**

**Αποτελέσματα XAM της ασθενούς B.**





**A. 2. ΠΑΡΟΧΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΕ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΙΔΡΥΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ).**

**Οφθαλμολογική φαινοτύπηση σε ελληνικό, απομονωμένο πληθυσμό με σύνδρομο Cohen.**

Τα αποτελέσματα της οφθαλμικής εξέτασης φαίνονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1**

| Ασθενής | Ηλικία (έτη) | Φύλο | Μυωπία | Στραβισμός | Ανωμαλίες κερατοειδούς και ίριδας | Ενδοφθalmική πίεση (ΔΟ/ΑΟ) | Πάχος κερατοειδούς (ΔΟ/ΑΟ) | Ανωμαλίες φακού (ΔΟ/ΑΟ) | Ανωμαλίες υαλοειδούς | Ανωμαλίες αμφιβληστροειδούς |                               |
|---------|--------------|------|--------|------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|         |              |      |        |            |                                   |                            |                            |                         |                      | Οπτική ατροφία              | Ατροφία χορίου                |
| 1       | 11           | Θ    | +      | +          | Κερατόκωνος                       | 15/16                      | 514/507                    | -                       | -                    | ήπια                        | +                             |
| 2       | 12           | A    | +      | -          | -                                 | 15/15                      | 529/493                    | -                       | -                    | μέτρια                      | +                             |
| 3       | 13           | A    | +      | -          | -                                 | 16/16                      | δδ                         | βαθμός 1 ΠΣ             | -                    | ήπια                        | -                             |
| 4       | 15           | Θ    | +      | +          | Κερατόκωνος                       | 15/13                      | 518/515                    | πολύ ήπιος καταράκτης   | -                    | μέτρια                      | +                             |
| 5       | 21           | A    | +      | -          | -                                 | 20/20                      | δδ                         | βαθμός 1 ΠΣ             | -                    | ήπια                        | μέτριες διαβητικές αλλοιώσεις |
|         |              |      |        |            |                                   |                            |                            |                         |                      | Ανωμαλίες αμφιβληστροειδούς |                               |

|         |              |      |        |            |                                   |                            |                            |                              |                      | ύς             |                     |
|---------|--------------|------|--------|------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------|----------------|---------------------|
| Ασθενής | Ηλικία (έτη) | Φύλο | Μυωπία | Στραβισμός | Ανωμαλίες κερατοειδούς και ίριδας | Ενδοφθalmική πίεση (ΔΟ/ΑΟ) | Πάχος κερατοειδούς (ΔΟ/ΑΟ) | Ανωμαλίες φακού (ΔΟ/ΑΟ)      | Ανωμαλίες υαλοειδούς | Οπτική ατροφία | Ατροφία χοριοειδούς |
| 6       | 26           | A    | +      | -          | -                                 | 21/20                      | 486/502                    | βαθμός 1/3 ΠΣ                | συναίρεση            | μέτρια         | +                   |
| 7       | 28           | A    | +      | -          | -                                 | 21/15                      | 512/514                    | βαθμός 2 ΠΣ                  | -                    | μέτρια         | +                   |
| 8       | 29           | A    | +      | -          | -                                 | 15/16                      | 476/491                    | βαθμός 2/3 ΠΣ                | -                    | -              | +                   |
| 9       | 30           | A    | +      | -          | -                                 | 21/21                      | 529/524                    | βαθμός 2 ΠΣ                  | συναίρεση            | μέτρια         | +                   |
| 10      | 37           | A    | +      | -          | Τραύμα                            | 2/21                       | 999/513                    | τραύμα/βαθμός 3 ΠΣ           | σκέλη και συναίρεση  | σοβαρή         | +                   |
| 11      | 42           | Θ    | +      | -          | -                                 | 30/30                      | 518/526                    | πυκνή, βαθμού 3 ΠΣ           | σκέλη                | σοβαρή         | +                   |
| 12      | 53           | A    | +      | -          | -                                 | 40/33                      | 550/553                    | βαθμός 3 ΠΣ                  | -                    | μέτρια         | +                   |
| 13      | 55           | Θ    | +      | -          | Ξηροφθαλμία                       | 24/16                      | 514/500                    | ώριμος/υπερώριμος καταράκτης | δδ                   | δδ             | δδ                  |
| 14      | 57           | A    | +      | -          | Αγγείωση φακού και ίριδος         | 14/9                       | 499/989                    | ώριμος/υπερώριμος καταράκτης | δδ                   | δδ             | δδ                  |

ΔΟ, Δεξιός οφθαλμός; ΑΟ, αριστερός οφθαλμός; ΠΣ, πυρηνική σκλήρυνση

**Δυσμορφίες προσώπου σε Έλληνες ασθενείς με σύνδρομο Cohen από ιδρυτική μετάλλαξη.**

**Εικόνα 7.**

Απεικονίζονται Έλληνες ασθενείς με σύνδρομο Cohen από ιδρυτική μετάλλαξη σε αύξουσες ηλικίες (A-D, 37 έως 63 ετών). Είναι εμφανείς η μικροκεφαλία, πυκνά μαλλιά και φρύδια, οι κυματοειδείς βλεφαρικές σχισμές με φορά προς τα κάτω και το βραχύ φίλτρο.



**Μελέτη της κληρονομικότητας νέας μετάλλαξης της νόσου *Niemann-Pick* τύπου *C*, σε μια ελληνική, εκτεταμένη οικογένεια.**

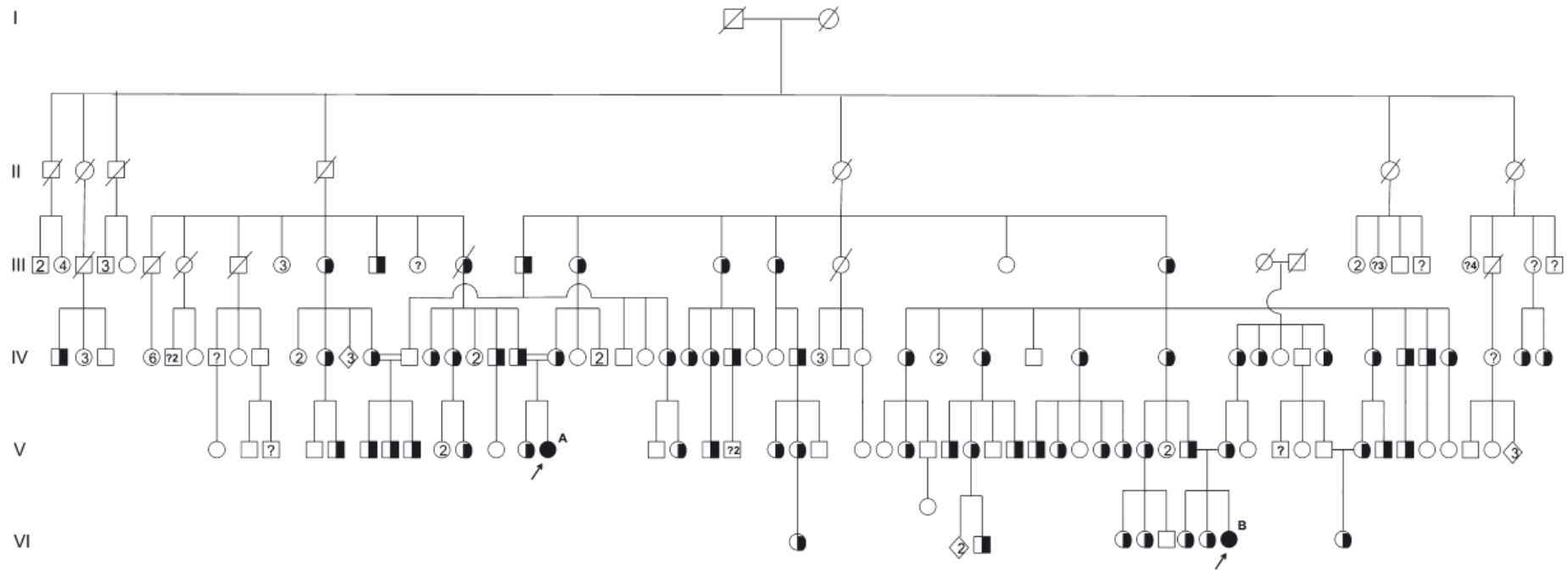
Η νόσος *Niemann-Pick* τύπου *C* μελετήθηκε σε μια οικογένεια, μέσω της κατάστρωσης του οικογενειακού δέντρου, όπου εντοπίστηκε ένα ζευγάρι, έξι γενιές πίσω, ως ο κοινός πρόγονος των γονέων δύο ασθενών (Α και Β στην **εικόνα 8**). Το γεγονός ότι οι δύο ασθενείς μοιράζονταν την παθογόνο μετάλλαξη σε ομοζυγωτία από κατάβαση συνηγορούσε προς ένα βαθμό συγγενικότητας μεταξύ τους. Είναι πολύ πιθανόν ότι η μητέρα του ασθενούς Β συνδέεται επίσης με αυτό το κοινό ζευγάρι προγόνων καθώς ο παππούς της έχει το ίδιο επώνυμο με αυτούς. Συνολικά, οι φορείς που προσδιορίστηκαν με μοριακή γενετική εξέταση έφεραν 10 διαφορετικά επώνυμα τα οποία κατά παράδοση στην Ελλάδα, όπως και σε άλλες χώρες, μεταβιβάζονται από την πατρική πλευρά των οικογενειών. Δύο από τα επώνυμα εντοπίστηκαν στο 48% των φορέων (16/64 και 15/64, αντίστοιχα). Αν και εντοπίστηκαν 10 διαφορετικά επώνυμα μεταξύ όλων των φορέων της μετάλλαξης, όλα μπορούσαν να αναχθούν στο πιο κοινό επώνυμο, το οποίο προέρχεται από το κοινό ζευγάρι πρόγονων.

Το νησί της προέλευσης αυτών των ασθενών Α και Β, καθώς και η μητρική, μικρή τους πόλη, έχει κατοικηθεί από την προϊστορική περίοδο. Σε πιο πρόσφατες εποχές, οικογένειες που κατάγονταν από την Ιταλία, τη Γαλλία, την Ισπανία και την Πορτογαλία εγκαταστάθηκαν σε αυτό το νησί. Ήμασταν σε θέση να προσδιορίσουμε ότι το «κοινό» επώνυμο πιθανώς προέρχεται από μια οικογένεια ιταλικής καταγωγής. Σε αυτό το σημείο, ωστόσο, δεν είναι δυνατόν να γίνουν περαιτέρω εικασίες σχετικά με την προέλευση της μετάλλαξης, επειδή τελικά αναμίχθηκε στον τοπικό πληθυσμό μέσω των γάμων με κατοίκους της

περιοχής. Επίσης η μετάλλαξη αυτή δεν έχει περιγραφεί σε Ιταλούς ή άλλους ασθενείς.

Εικόνα 8.

Γενεαλογικό δέντρο των δύο Ελλήνων ασθενών με νόσο *Niemann-Pick* τύπου C (A και B), από ομοζυγωτία μετάλλαξης του γονιδίου *NPC1*, από κατάβαση. Χρησιμοποιούνται τα κλασικά σύμβολα γενετικής (Παράρτημα, Εικόνα 2).

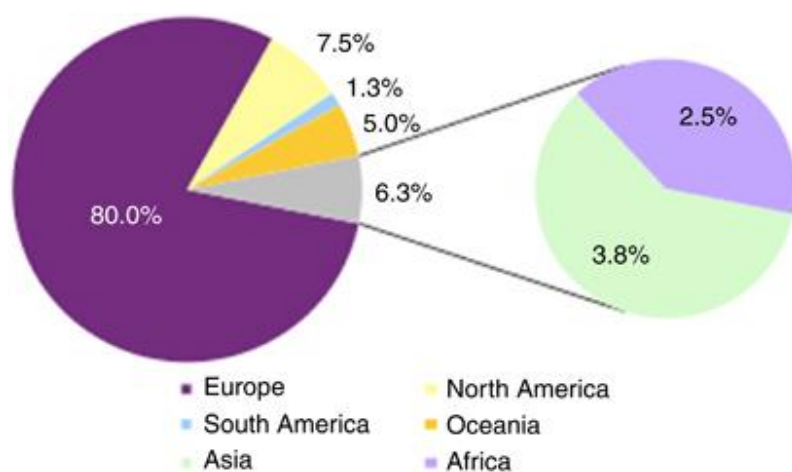


## ΥΠΗΡΕΣΙΑ DYSCERNE: ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ ΑΠΟΣΤΑΣΗ

Η ψηφιακή υπηρεσία δυσμορφολογίας DYSCERNE <sup>9</sup> δέχτηκε παραπομπές από όλες τις ηπείρους όπως φαίνεται στη **Εικόνα 9**. Η κατανομή των ιατρικών ειδικοτήτων και των επαγγελματικών θέσεων της πλειονότητας των εγγεγραμμένων χρηστών απεικονίζεται στον **Πίνακα 2**.

Εικόνα 9.

Ποσοστά συμμετοχής ανά ήπειρο (Ευρώπη, Νότια Αμερική, Βόρεια Αμερική, Ασία, Ωκεανία, Αφρική).



<sup>9</sup> DYSCERNE ®, a European Network of Centers of Expertise for Dymorphology (<http://www.DYSCERNE.org/>)

## Πίνακας 2

Κατανομή των ιατρικών ειδικοτήτων και των επαγγελματικών θέσεων των χρηστών της υπηρεσίας *DYSCERNE*.

| Ιατρικές Ειδικότητες   | Αριθμός   | %          |
|------------------------|-----------|------------|
| Κλινικοί Γενετιστές    | 46        | 57.5       |
| Παιδίατροι             | 13        | 16.3       |
| Ιατρικοί Γενετιστές    | 12        | 15         |
| Παθολόγοι              | 7         | 8.8        |
| Γυναικολόγοι           | 3         | 3.8        |
| Καμία                  | 3         | 3.8        |
| Προγεννητικός έλεγχος  | 2         | 2.5        |
| Μοριακοί Γενετιστές    | 2         | 2.5        |
| Νευρολόγοι Γενετιστές  | 1         | 1.3        |
| Νευρολόγοι Ψυχίατροι   | 1         | 1.3        |
| Ειδικοί Παθολόγοι      | 1         | 1.3        |
| Νευρομυϊκές διαταραχές | 1         | 1.3        |
| Αιματολόγοι            | 1         | 1.3        |
| <b>Σύνολο</b>          | <b>93</b> | <b>100</b> |
| Επαγγελματική θέση     | Αριθμός   | %          |
| Δεν δηλώνεται          | 28        | 35         |
| Διευθυντής             | 12        | 15         |
| Επιμελητής             | 10        | 12.5       |
| Συντονιστής Διευθυντής | 8         | 10         |
| Εκπαιδευόμενος         | 6         | 7.5        |
| Σύμβουλος              | 5         | 6.3        |
| Βοηθός Καθηγητή        | 4         | 5          |
| Ειδικευόμενος          | 2         | 2.5        |
| Καθηγητής              | 2         | 2.5        |
| Εξωτερικός Συνεργάτης  | 2         | 2.5        |
| Ανειδίκευτος Ιατρός    | 1         | 1.3        |
| <b>Σύνολο</b>          | <b>80</b> | <b>100</b> |



### Πίνακας 3

#### Η ψηφιακή υπηρεσία Δυσμορφολογίας DYS CERNE.

|       |   |
|-------|---|
| 22,5% | Νέα κλινική διάγνωση  |
| 17%   | Πιθανότητα επανεμφάνισης στην οικογένεια                            |
| 14%   | Κλινική διάγνωση η οποία μπορεί να επιβεβαιωθεί με γενετική εξέταση |
| 5%    | Διάγνωση άγνωστης γενετικής αιτίας                                  |
| 26%   | Επιβεβαίωση της υποβληθείσας διαγνωστικής πρότασης                  |
| 17%   | Αναίρεση της υποβληθείσας διαγνωστικής πρότασης                     |
| 1%    | Νέο σύνδρομο  |
| 70,5% | Σύσταση γενετικών εξετάσεων   |
| 35,5% | Σύσταση άλλων εργαστηριακών εξετάσεων                               |
| 26%   | Σύσταση απεικονιστικών εξετάσεων                                    |
| 23,5% | Σύσταση άλλης, ειδικής γνωμοδότησης                                 |
| 181   | Διαφορικές Διαγνώσεις (Σύνολο)                                      |

|                     |   |
|---------------------|---|
| 1-9/100.000-άγνωστη | Εύρος επίπτωσης των διεγνωσμένων ασθενειών      |
| 5                   | Μέσος αριθμός γνωμοδοτήσεων από εμπειρογνώμονες |
| 36 ημέρες           | Μέσος χρόνος για την τελική διάγνωση            |
| 127 ευρώ            | Υπολογιζόμενο κόστος ανά περίπτωση              |
| 12                  | Ιατρικές ειδικότητες των εγγεγραμμένων χρηστών  |
| 39                  | Συμμετέχουσες χώρες                             |

Η ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν στο σύστημα κυμαίνεται από νεογνά έως ενήλικες. Κάθε περίπτωση υποβλήθηκε στην αναθεώρηση πέντε σχολιαστών εμπειρογνομόνων, κατά μέσο όρο. Παρήχθη μια ΕΕΓ, για όλες τις περιπτώσεις, εντός 36 ημερών, κατά μέσον όρο (**Πίνακας 3**).

Διαγνώσεις προτάθηκαν στο 100% των περιπτώσεων, με μέσο όρο 3 διαγνώσεις ανά υπόθεση. Ένα σύνολο 181 πολύ ή εξαιρετικά σπανίων γενετικών συνδρόμων διεγνώσθησαν διαφορετικά. Διαμορφώθηκε μια νέα, συναινετική, κλινική διάγνωση στο 22,5% των περιπτώσεων που έγιναν δεκτές στο σύστημα. Οι διαγνώσεις με κοινή συναίνεση όλων των ειδικών περιλαμβάνουν 36 πολύ σπάνια σύνδρομα όπως απεικονίζεται στον **Πίνακα 4**. Κάθε συναινετική διάγνωση προτάθηκε σε μία μόνο περίπτωση, με εξαίρεση τις διαταραχές των βλεννοπολυσακχαριτών, το σύνδρομο *Kabuki* και τα σύνδρομα της σηματοδοτικής κυτταρικής οδού *Ras - MAPK* που διεγνώσθησαν σε 2, 3 και 5 περιπτώσεις, αντίστοιχα. Στην ομάδα των συνδρόμων *Ras - MAPK* περιλήφθησαν ειδικές προτάσεις για συγκεκριμένη υποκατηγορία, συγκεκριμένα, το σύνδρομο *Noonan-like with loose anagen hair*. Σε μία περίπτωση, η προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ (*Fetal Alcohol syndrome*, εμβρυϊκό-αλκοολικό σύνδρομο) θεωρήθηκε η πιο κατάλληλη διάγνωση σε περιστατικό που αφορούσε ένα 11χρονο κορίτσι με αδιάγνωστες δυσκολίες μάθησης, δυσμορφίες προσώπου και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Η ομάδα εμπειρογνομόνων υποστήριξε την κλινική διάγνωση του συνδρόμου *Mowat - Wilson* σε ένα περιστατικό, στο οποίο τα αντίστοιχα γενετικά τεστ είχαν δείξει αρνητικό αποτέλεσμα. Η ταχύτερη συναινετική διάγνωση επιτεύχθηκε σε 30 μόλις λεπτά μετά την αποδοχή στο σύστημα ενός περιστατικού 10χρονου αγοριού με σύνδρομο *Borjeson - Forssman - Lehmann*. Σε ορισμένες περιπτώσεις,

οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές πρότειναν ως διάγνωση μια ομάδα διαταραχών (συγγενής μυοπάθεια, βλεννοπολυσακχαρίδωση), επιτρέποντας έτσι την στόχευση των διαγνωστικών εξετάσεων. Η πιθανότητα επανεμφάνισης στην οικογένεια δόθηκε σε 34 περιπτώσεις (17%). Σαράντα έξι περιπτώσεις υποβλήθηκαν στο DDS με μια ήδη υπάρχουσα διάγνωση η οποία επιβεβαιώθηκε από τους εμπειρογνώμονες στο 26% των περιπτώσεων. Στο 5% των περιπτώσεων, η συναινετική άποψη ήταν ότι ο ασθενής είχε μια κλινική οντότητα άγνωστης γενετικής αιτίας. Σε δύο περιπτώσεις, οι σχολιαστές υποστήριξαν ότι το περιστατικό αντιπροσώπευε νέο σύνδρομο και σε ένα από αυτά τα σύνδρομα, η υποκείμενη γενετική αιτία βρέθηκε στη συνέχεια καθώς το δείγμα κατευθύνθηκε σε ειδικό ερευνητικό πρόγραμμα (Basel-Vanagaite L et al, 2012). Στο 70, 5% των περιπτώσεων προτάθηκε διαγνωστική γενετική εξέταση, ενώ οι εμπειρογνώμονες εισηγήθηκαν άλλα είδη διαγνωστικών ερευνών, εργαστηριακές και απεικονιστικές, στο 35, 5 και στο 26% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Στο 23, 5% των περιπτώσεων, η ομάδα των σχολιαστών πρότειναν ότι μια περαιτέρω, εξειδικευμένη γνώμη θα βοηθήσει.

#### Πίνακας 4

#### Κλινικές Διαγνώσεις του συστήματος DYSCERNE.

| Σύνδρομο   | Υπολογιζόμενη συχνότητα | Μεταβίβαση |
|--|-------------------------|------------|
| <i>Acro-Cardio-Facial</i>  | <1/1 000 000            | AR         |
| <i>Bohring-Opitz</i>   | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Coffin-Lowry</i>  | 1-9/100 000             | XD         |
| <i>Cerebro-Oculo-Facial</i>  | <1/1 000 000            | AR         |
| <i>Encephalocraniocutaneous Lipomatosis</i>                                | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Kabuki</i>  | 1-9/100 000             | ετερογενής |
| <i>Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectasia Congenita (M-CMTC)</i>      | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Mowat-Wilson</i>  | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>MULIBREY</i>  | <1/1 000 000            | AR         |
| <i>Myhre</i>   | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>RAS-Mapk disorder</i>   | άγνωστη                 | AD         |
| <i>Robinow</i>   | άγνωστη                 | AD         |
| <i>Say-Barber-Biesecker variant of blepharophimosis/mental retardation</i> | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Noonan-like with loose anagen hair</i>                                  | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Townes-Brocks</i>   | 1-9/1 000 000           | AD         |
| <i>Zimmermann-Laband</i>   | άγνωστη                 | AD         |
| <i>Lamin A/C deficiency</i>  | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Sensenbrenner</i>   | άγνωστη                 | AR         |
| <i>SAPHO</i>   | άγνωστη                 | άγνωστη    |
| <i>Brachydactyly-mental retardation</i>                                    | <1/1 000 000            | σποραδική  |
| <i>Weaver</i>  | <1/1 000 000            | AD         |
| <i>Rothmund-Thomson</i>  | <1/1 000 000            | AR         |
| <i>Bosma arhinia</i>   | <1/1 000 000            | άγνωστη    |
| <i>Fetal Alcohol</i>   | άγνωστη                 | -          |

| <b>Σύνδρομο (συνέχεια)</b>   | <b>Υπολογιζόμενη συχνότητα</b> | <b>Μεταβίβαση</b> |
|--|--------------------------------|-------------------|
| Χρωμοσωμική ανωμαλία   | άγνωστη                        | AD                |
| <i>Kleefstra</i>   | άγνωστη                        | AD                |
| <i>BRWD3 mental retardation</i>  | άγνωστη                        | X                 |
| <i>Multiple sulphatase deficiency</i>                                    | <1/1 000 000                   | AR                |
| <i>Börjeson–Forssman–Lehman</i>  | άγνωστη                        | X                 |
| <i>Gomez-Lopez-Hernandez</i>   | άγνωστη                        | άγνωστη           |
| <i>Association of constriction rings and malformations</i>               | άγνωστη                        | άγνωστη           |
| <i>Cornelia De Lange</i>   | 1-9/100 000                    | ετερογενής        |
| <i>Gingival overgrowth, hypertrichosis, mental retardation, epilepsy</i> | άγνωστη                        | ετερογενής        |
| νέο σύνδρομο   | άγνωστη                        | AR                |
| συγγενής μυοπάθεια   | άγνωστη                        | ετερογενής        |
| βλεννοπολυσακχαρίδωση  | άγνωστη                        | AR                |

AD, Αυτοσωματική επικρατητική; AR, αυτοσωματική υπολειπόμενη; X, συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X.

Επιδιώξαμε να λάβουμε τις απαντήσεις από τον έλεγχο της προταθείσας διάγνωσης σε 40 τυχαία επιλεγμένες περιπτώσεις και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**. Σε τρεις περιπτώσεις (7,5%), δεν λάβαμε καμία ανατροφοδότηση από τους κλινικούς ιατρούς, σε έξι περιπτώσεις (15%), η προτεινόμενη διάγνωση δεν είχε γίνει και έξι περαιτέρω περιπτώσεις (15%) ήταν ακόμη υπό έρευνα. Η πιο συχνή αιτία μη εφαρμογής της προτεινόμενης γενετικής εξέτασης σε αυτή τη σειρά των 40 περιστατικών ήταν η δυσκολία της ίδιας της οικογένειας να πληρώσει για την εξέταση αυτή, σε χώρες όπου οι γενετικές αυτές εξετάσεις χρεώνονται. Στο 40% των περιπτώσεων, η προτεινόμενη διάγνωση επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά, ενώ στο 17,5% των περιπτώσεων καταρρίφθηκε όπου περιλαμβανόταν και μια περίπτωση συνδρόμου *Mowat - Wilson* που ήταν, ωστόσο, κλινικά, κλασική.

Σε αρκετές περιπτώσεις, οι γιατροί που υπέβαλαν τα σπάνια περιστατικά κατευθύνθηκαν, από την ομάδα εμπειρογνομόνων, σε συγκεκριμένες ερευνητικές ομάδες που συνεργάζονται για την ανέρευση των γενετικών αιτιών των σπανίων νόσων που αναγνωρίστηκαν. Τα σχόλια δημοσιεύονταν σε ένα διαδικτυακό «φόρουμ» με τη μορφή διαλόγου σε «πίνακα ανακοινώσεων». Έτσι διευκολυνόταν η ανταλλαγή των κλινικών εμπειριών μεταξύ των εμπειρογνομόνων. Στις περιπτώσεις που επετεύχθει κλινική διάγνωση, παρέχονταν εκθέσεις εμπειρογνομόνων στους γιατρούς και στις οικογένειες στις οποίες συνοψίζονταν τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά, η διαφορική διάγνωση και οι απαραίτητες εξετάσεις που έπρεπε να γίνουν.

**Πίνακας 5**

**Δείγμα ελέγχου διαγνώσεων συστήματος DYSCERNE.**

| <b>Είδος κόμβου υποβολής</b> | <b>Διάγνωση DYSCERNE</b>                    | <b>Αποτέλεσμα εξέτασης</b> |
|------------------------------|---|----------------------------|
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Blepharophimosis-epicanthus inversus</i> | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Bohring-Opitz</i>                        | Αναμένεται                 |
| Ειδικός                      | <i>Börjeson-Forsman-Lehman</i>              | Αναμένεται                 |
| Ειδικός                      | <i>Brachydactyly-mental retardation</i>     | Αναμένεται                 |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>BRWD3 mental retardation</i>             | A                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>          | Δεν έγινε                  |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>          | Δεν έγινε                  |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>          | Δεν έγινε                  |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>          | Δεν έγινε                  |
| Ειδικός                      | <i>Coffin-Lowry</i>                         | Θ                          |
| Ειδικός                      | <i>COFS</i>                                 | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Congenital myopathy</i>                  | A                          |
| Ειδικός                      | <i>Cornelia de Lange</i>                    | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Kabuki</i>                               | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Kabuki</i>                               | Καμία απάντηση             |
| Ειδικός                      | <i>Kleefstra</i>                            | Δεν έγινε                  |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Lamin A/C deficiency</i>                 | Θ                          |
| Ειδικός                      | <i>Meier-Gorlin</i>                         | Θ                          |
| Ειδικός                      | <i>Mowat-Wilson</i>                         | A                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Mucopolysaccharidosis</i>                | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Mucopolysaccharidosis</i>                | Καμία απάντηση             |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>MULIBREY</i>                             | Αναμένεται                 |
| Ειδικός                      | <i>Multiple sulphatase deficiency</i>       | Θ                          |
| Αναπτυσσόμενος               | <i>Myotonic dystrophy</i>                   | A                          |



|                |                                      |                |
|----------------|--------------------------------------|----------------|
| Ειδικός        | <i>New syndrome</i>                  | Θ              |
| Ειδικός        | <i>Noonan with loose-anagen hair</i> | Θ              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Pallister–Killian</i>             | Θ              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Ras-MAPK</i>                      | A              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Ras-MAPK</i>                      | A              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Ras-MAPK</i>                      | Θ              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Ras-MAPK</i>                      | Καμία απάντηση |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Robinow</i>                       | Αναμένεται     |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Rothmund–Thomson</i>              | Θ              |
| Ειδικός        | <i>Say–Barber–Biesecker type</i>     | Αναμένεται     |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Sensenbrenner</i>                 | Θ              |
| Ειδικός        | <i>Townes–Brocks</i>                 | Θ              |
| Αναπτυσσόμενος | <i>Trichotiodystrophy</i>            | Δεν έγινε      |
| Ειδικός        | <i>Undiagnosed</i>                   | Θ              |
| Ειδικός        | <i>Weaver</i>                        | Δεν έγινε      |
| Αναπτυσσόμενος | <i>X-linked inactivation studies</i> | A              |

---

Θ, θετικό; A, αρνητικό.

## **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ DYSCERNE**

Ακολουθεί η καταγραφή των αποτελεσμάτων της συμμετοχής ενός ελληνικού τμήματος Κλινικής Γενετικής στο DDS του ευρωπαϊκού προγράμματος DYSCERNE, κατά τη διάρκεια 1 έτους. Η φόρμα συναίνεσης των ασθενών για τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα μεταφράστηκε στα ελληνικά και χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο αίτησης της συναίνεσης του ασθενούς ή/και των νομίμων κηδεμόνων του για τη συλλογή φωτογραφικού υλικού και ως μέρος της διαδικασίας της υπηρεσίας κλινικής γενετικής.

Υποβλήθηκαν συνολικά 15 περιπτώσεις, με τα εξής αποτελέσματα

- σε όλες (100%) προτάθηκε τουλάχιστον 1 κλινική διάγνωση σπανίου γενετικού συνδρόμου
- σε ποσοστό 60% προτάθηκαν 2 ή παραπάνω κλινικές διαγνώσεις σπανίου γενετικού συνδρόμου
- σε όλες (100%) η προτεινόμενη διάγνωση είχε αντίκτυπο στην ιατρική διαχείριση του ασθενούς
- σε ποσοστό 80% προτάθηκαν γενετικές εξετάσεις
- σε ποσοστό 40% προτάθηκαν άλλες εργαστηριακές εξετάσεις
- σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων που υποβλήθηκαν με αρχική διαγνωστική κλινική υποψία σπανίου γενετικού συνδρόμου, αυτή επιβεβαιώθηκε

## **B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ 3**

### **ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΘΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ**

Τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης των κλινικών αρχείων 268 διαδοχικών παραπομπών σε κλινικές δυσμορφολογίας, σε 3 εθνικά πλαίσια, με διαφορετικές κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες συνοψίζονται στους

**Πίνακες 6 έως 8** και στην **Εικόνα 10**. Τα δυσμορφικά σύνδρομα και οι ομάδες συνδρόμων που διεγνώσθησαν στην ΜΔΥ και στην UKDS απεικονίζονται στο συμπληρωματικό Πίνακα 2 (**Παράρτημα**), συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων μετά από γενετικό έλεγχο, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα. Ένα σύνολο από 83 διακριτές κλινικές διαγνώσεις διατυπώθηκαν (58 γενετικά σύνδρομα, 4 χρωμοσωμικά σύνδρομα και 21 αναγνωρισμένες ομάδες συνδρόμων). Περαιτέρω δεδομένα όσον αφορά τις κλινικές υπηρεσίες Δυσμορφολογίας, ΜΔΥ και UKDS ποσοτικοποιούνται στον **Πίνακα 7**. Στον **Πίνακα 8** απεικονίζονται τα αποτελέσματα της υπηρεσίας για όλα (268) τα περιστατικά των κλινικών ΜΔΥ και UKDS ανάλογα με το αν επετεύχθη ή όχι κλινική διάγνωση. Τα περιστατικά παραπέμφθηκαν από μια ποικιλία ιατρικών επαγγελματιών σε όλες τις υπηρεσίες ΜΔΥ, UKDS και DDS, όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 10**.

**Πίνακας 6**

**Σύγκριση Υπηρεσιών Δυσμορφολογίας.**

| <b>Περιστατικά στα οποία προσφέρθηκε/προτάθηκε:</b>          | <b>ΜΔΥ</b>      | <b>UKDS</b>   | <b>DDS</b>      |
|--|-----------------|---------------|-----------------|
| Νέα κλινική διάγνωση   | 65/168 (38,7%)  | 47/100 (47%)  | 45/200 (22,5%)  |
| Κλινική διάγνωση σπανίου συνδρόμου άγνωστης γενετικής αιτίας | 10/168 (5,9%)   | 13/100 (13%)  | 10/200 (5%)     |
| Περιστατικά που παραπέμφθηκαν με προτεινόμενη διάγνωση       | 15/168 (0,09%)  | 32/100 (32%)  | 46/200 (23%)    |
| Επιβεβαίωση της προτεινόμενης διάγνωσης του παραπέμποντος    | 11/15 (73%)     | 25/32 (78,1%) | 12/46 (26%)     |
| Νέο σύνδρομο   | 0/168 (0%)      | 0/100 (0%)    | 2/200 (1%)      |
| Διαφορική διάγνωση   | 72/168 (42,8%)  | 33/100 (33%)  | 200/200 (100%)  |
| Πιθανότητα επανεμφάνισης                                     | 135/168 (81,8%) | 43/100 (43%)  | 34/200 (17%)    |
| Γενετικές εξετάσεις  | 160/168 (95,2%) | 80/100 (80%)  | 141/200 (70,5%) |
| Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις                                | 34/168 (20,2%)  | 21/100 (21%)  | 71/200 (35,5%)  |
| Απεικονιστικές εξετάσεις                                     | 112/168 (66,6%) | 23/100 (23%)  | 52/200 (26%)    |
| Παραπομπή σε άλλον ειδικό                                    | 47/168 (27,9%)  | 19/100 (19%)  | 47/200 (23,5%)  |

*ΜΔΥ, Υπηρεσία Δυσμορφολογίας σε Μεσογειακή χώρα, UKDS, United Kingdom Dysmorphology Service, DDS, Digital Dysmorphology Service*

## Πίνακας 7

### Αντίκτυπος της κλινικής παροχής υπηρεσίας Δυσμορφολογίας.

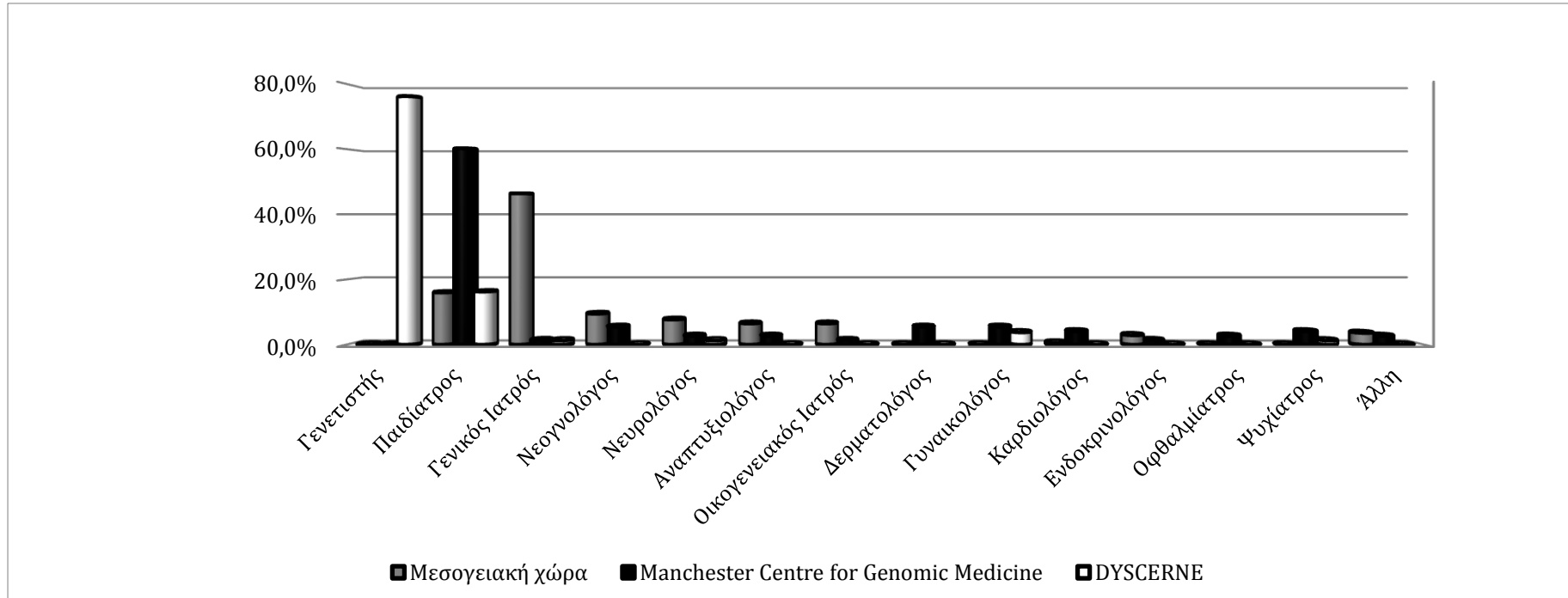
|  | <b>ΜΔΥ</b>            | <b>UKDS</b>            |
|--|-----------------------|------------------------|
| Ηλικία κατά την παραπομπή, έτη (μέσος όρος)  | <0.1-38 (5,79)        | έμβρυο, <0.1-28 (5,35) |
| Ηλικία κατά την διάγνωση, έτη (μέσος όρος)   | <0.1-20 (5,75)        | έμβρυο, <0.1-10.9 (5)  |
| Περιστατικά στα οποία έγινε κλινική διάγνωση/Περιστατικά που παραπέμφθηκαν   | 80/168 (47,6%)        | 62/100 (62%)           |
| Περιστατικά στα οποία έγινε κλινική διάγνωση με δυνατότητα επιβεβαίωσης με γενετική εξέταση                                  | 70/80 (87,5%)         | 50/62 (80,6%)          |
| Διάγνωση κατά την πρώτη συνεδρία/Διάγνωση κατά τη συνεδρία επανεξέτασης  | 51 (31%) / 28 (17%)   | 37 (59.6) / 21 (33,8%) |
| Διαγνώσεις σε περιστατικά με μείζονες/ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες  | 56 (70%) / 25 (31,2%) | 40 (64.5%) / 18 (29%)  |
| Σχετική βεβαιότητα για την ΠΕ/περιστατικά στα οποία συζητήθηκε η ΠΕ  | 51/135 (30,3%)        | 23/43 (23%)            |
| Εργαστηριακή επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης με γενετικό τεστ/ Κλινικές διαγνώσεις οι οποίες εξετάστηκαν με γενετικό τεστ | 19/55 (34,5%)         | 18/34 (52,9%)          |
| XAM, περιστατικά στα οποία έγινε/προτάθηκε   | 55/94 (58,8%)         | 40/52 (76,9%)          |
| Διάγνωση η οποία επιτεύχθηκε με XAM  | 15/168 (8,9%)         | 16/100 (16%)           |
| Απεικονιστικές εξετάσεις εγκεφάλου, περιστατικά στα οποία προτάθηκαν   | 35/168 (20,8%)        | 16/100 (16%)           |
| Υπερηχογράφημα κοιλίας και καρδιάς, περιστατικά στα οποία προτάθηκαν   | 14/168 (8,3)          | 3/100 (3%)             |
| ακτινογραφίες όλου του σκελετού, περιστατικά στα οποία προτάθηκε   | 21/168 (12,5%)        | 5/100 (5%)             |
| Συμμετοχή σε ερευνητικό έργο, περιστατικά στα οποία προτάθηκε  | 21/168 (12,5%)        | 20/100 (20%)           |
| <i>XAM, Χρωμοσωμική ανάλυση με Μικροσυστοιχίες, ΠΕ, Πιθανότητα Επανεμφάνισης</i>   |                       |                        |

**Πίνακας 8****Αντίκτυπος της κλινικής παροχής υπηρεσίας Δυσμορφολογίας ανάλογα με αν επιτεύχθηκε κλινική διάγνωση.**

| <b>Περιστατικά στα οποία προσφέρθηκε/προτάθηκε:</b> | <b>Γνωστή, κλινική διάγνωση (%)</b> | <b>Άγνωστη, κλινική διάγνωση (%)</b> | <b>T-test (267)</b> | <b>P-value (p&lt;0.01)</b> |
|---|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Γενετική εξέταση                                    | 122 (45,5)                          | 117 (43,6)                           |                     |                            |
| Άλλη εργαστηριακή εξέταση                           | 16 (5,9)                            | 39 (14,5)                            | 3.175               | <0.0017                    |
| Απεικονιστική εξέταση                               | 42 (15,7)                           | 44 (16,4)                            |                     |                            |
| Παραπομπή σε άλλον ειδικό                           | 46 (17,2)                           | 18 (6,7)                             | 3.6                 | <0.0004                    |
| Συμμετοχή σε ερευνητικό έργο                        | 12 (4,5)                            | 27 (10)                              |                     |                            |
| Έλεγχος για πιθανές συνοδές επιπλοκές ή θεραπεία    | 68 (25,4)                           | 5 (1,9)                              | 8.244               | <0.00001                   |
| Επανεξέταση σε νέα συνεδρία κλινικής γενετικής      | 92 (34,3)                           | 110 (41)                             |                     |                            |

**Εικόνα 10.**

**Ποσοστά παραπομπών ανά ειδικότητα παραπέμποντος, στις υπηρεσίες Δυσμορφολογίας.**



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΑ ΣΠΑΝΙΑ ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Συγκριτική φαινοτύπηση πολύ σπανίων χρωμοσωμικών δυσμορφικών συνδρόμων.

Η ασθενής Α αποτελεί πρώτη και μοναδική κλινική περιγραφή (Sarri C D. S., 2011). Στην περίπτωση της ασθενούς Β, το δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2 είναι μια πολύ σπάνια γενετική ανωμαλία που περιγράφεται μόλις σε 1 στα 25.000 έμβρυα. Μόνο δεκαέξι περιστατικά μετά τη γέννηση έχουν περιγραφεί, έως σήμερα (Alkuraya FS et al, 2005; Sarri C et al, 2014).

Στους **Πίνακες 9** και **10** παρουσιάζεται η συγκριτική φαινοτύπηση με περιπτώσεις ασθενών με παρόμοια εργαστηριακά ευρήματα.



**Πίνακας 9**

**Φαινοτυπική σύγκριση τερματικών αναδιατάξεων χρωμοσώματος 10q.**

|                                     | 10q26-qter<br>απαλοιφή <sup>1</sup> | 10q26-qter<br>διπλασιασμός <sup>2</sup> | 10q25.1-q26.3<br>ανάστροφος<br>διπλασιασμός<br>/10q26.3-qter<br>απαλοιφή <sup>3</sup> | ασθενής A 10q26.11-<br>q26.2 διπλασιασμός<br>/10q26.22-q26.3<br>απαλοιφή |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|
| <b>Περιγεννητικά χαρακτηριστικά</b> |                                     |   |   |  |
| Χαμηλό βάρος                        | +                                   | -                                       | +   | +  |
| Μικροκεφαλία                        | +                                   | -                                       | -   | -  |
| Αναπνευστική δυσχέρεια              | +                                   | -                                       | -   | +  |
| Υποτονία                            | +                                   | -                                       | -   | +  |
| Στραβισμός                          | +                                   | -                                       | -   | +  |
| <b>Δυσμορφίες προσώπου</b>          |                                     |   |   |  |
| Μακρύ πρόσωπο                       | +                                   | -                                       | -   | +  |
| Ασυμμετρία                          | +                                   | -                                       | -   | +  |
| Υπερτηλωρισμός/επίκανθος            | +                                   | -                                       | -   | -  |
| Βλεφαροφίμωση                       | -                                   | +                                       | +   | -  |
| Εξέχουσα/πλατιά ρινική γέφυρα       | +                                   | -                                       | -   | +  |
| Μακρύ φίλτρο                        | -                                   | +                                       | -   | -  |
| Ανωμαλίες εξωτερικού ωτός           | +                                   | +                                       | +   | -  |
| Μικρογναθία                         | -                                   | +                                       | -   | -  |
|                                     |                                     |   |   |  |

| <b>Άλλες δυσμορφίες (συνέχεια)</b>     | <b>10q26-qter<br/>απαλοιφή<sup>1</sup></b> | <b>10q26-qter<br/>τριπλασιασμός<sup>2</sup></b> | <b>10q25.1-q26.3<br/>ανάστροφος<br/>διπλασιασμός<br/>/10q26.3-qter<br/>απαλοιφή<sup>3</sup></b> | <b>ασθενής A 10q26.11-<br/>q26.2 διπλασιασμός<br/>/10q26.22-q26.3<br/>απαλοιφή</b> |
|--|--|---|---|--|
| Κοντός λαιμός                          | +  | +   | +   | +  |
| Συσπάσεις αρθρώσεων/καμπτοδακτυλία     | +  | +   | -   | +  |
| Λόρδωση/σκολίωση                       | +  | +   | +   | -  |
| Κήλες                                  | +  | -   | -   | -  |
| Συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς        | +  | +   | -   | -  |
| Ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος | +  | +   | -   | -  |
| Ανωμαλίες γεννητικών οργάνων           | +  | -   | -   | -  |
| Ελαττώματα χεριών/ποδιών               | +  | +   | +   | +  |
| <b>Ευρήματα κατά την παρακολούθηση</b> |  |   |   |  |
| Υπερεκτασιμότητα                       | -  | +   | +   | -  |
| Επιληψία                               | +  | -   | -   | -  |
| Συμπεριφορικές διαταραχές              | +  | -   | -   | +  |
| <b>Πρόγνωση</b>                        |  |   |   |  |
| ΨΚΚ                                    | +  | +   | +   | +  |
| Χαμηλό ανάστημα                        | +  | -   | +   | +  |
| Βαρηκοΐα αγωγιμότητας                  | -  | -   | +   | -  |

<sup>1</sup> (Lukusa T, 2002; Scigliano S, Terminal deletion of the long arm of chromosome 10., 2004); <sup>2</sup> (Devriendt K, Triplication of distal chromosome 10q., 1999; Hou, 2003); <sup>3</sup> (Carter MT et al, 2010)

Η ασθενής Α, η οποία αναφέρεται στην παρούσα μελέτη μοιράζεται πολλά κλινικά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με αμιγή μονοσωμία της χρωμοσωμικής περιοχής 10q26-qter (**Πίνακας 9**). Ο περιγεννητικός φαινότυπος της ασθενούς μας είναι συνεπής με το μεγαλύτερο μέρος των κλινικών χαρακτηριστικών της μονοσωμίας 10q26-qter αλλά διακρίνεται λόγω απουσίας μικροκεφαλίας.

Η μορφολογία του προσώπου της ασθενούς μας στην ηλικία των 15 ετών θυμίζει τις δυσμορφίες προσώπου που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, σε περιπτώσεις ασθενών με μονοσωμία 10q26-qter (Lukusa T, 2002; Leonard NJ, 1999). Πράγματι, η χαρακτηριστική ασυμμετρία προσώπου, το μακρύ τριγωνικό πρόσωπο και η ευρεία ρινική γέφυρα είναι δυσμορφίες που παρατηρούνται και στην παρούσα ασθενή. Στην ασθενή μας, απαλοίφεται η χρωμοσωμική περιοχή 10q26.2-10q26.3, γεγονός που υποδηλώνει ότι στην συγκεκριμένη περιοχή πιθανώς βρίσκονται γονίδια των οποίων η έκφραση συσχετίζεται με την ανάπτυξη του κρανίου και του προσώπου στον άνθρωπο. Ωστόσο, η ασθενής μας δεν παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά αυτιά με χαμηλή πρόσφυση και οπίσθια περιστροφή (**Εικόνα 3**).

Ο φαινότυπος των χεριών της ασθενούς μας προσομοιάζει αυτόν που περιγράφεται από τους Lukusa και συνεργάτες (2002) όσον αφορά την υπολασία των νυχιών, δεν παρουσιάζει όμως συνδακτυλίες.

Ο φαινότυπος της ασθενούς μας διακρίνεται από αυτόν που συνθέτει το σύνδρομο αμιγούς μονοσωμίας 10q26 λόγω απουσίας συγγενούς ανωμαλίας της καρδιάς και του ουροποιητικού ή γεννητικού συστήματος (Lukusa T, 2002; Scigliano S, 2004).

Η ασθενής μας όμως εμφανίζει τις συμπεριφορικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μονοσωμία 10q26-qter, δηλαδή, επιθετική συμπεριφορά και απόπειρες αυτοκτονίας. Παρά το γεγονός ότι το συγκεκριμένο επεισόδιο στην ασθενή μας συνέβη μετά από ένα τραυματικό οικογενειακό γεγονός, η οικογένειά της ανέφερε ότι η συμπεριφορά της ασθενούς διακρινόταν ανέκαθεν από συχνές αλλαγές διαθέσεων με εκρήξεις θυμού και περιορισμένο εύρος προσοχής.

Οι κλινικές παρατηρήσεις αμιγούς τρισωμίας της χρωμοσωμικής περιοχής 10q26-qter είναι πολύ σπάνιες πιθανώς λόγω της σύνδεσής τους με ένα ήπιο φαινότυπο (Devriendt K, 1999; Hou, 2003). Η ασθενής μας μοιράζεται με αυτές τις παρατηρήσεις μόνο την τρισωμία της συγκεκριμένης χρωμοσωμικής περιοχής 10q26.11-q26.3. Ωστόσο, σύμφωνα με τις προηγούμενες παρατηρήσεις, παρουσιάζει τα σκελετικά κλινικά χαρακτηριστικά του βραχέος λαιμού και του «σημείου του σανδαλιού», άμφω (**Εικόνα 3**). Παρόμοια σκελετικά χαρακτηριστικά περιγράφονται και σε έναν ασθενή με έναν ελαφρώς μεγαλύτερο ανεστραμμένο διπλασιασμό αυτής της χρωμοσωμικής περιοχής (Carter et al, 2010).

Η παρατήρηση της ασθενούς μας αποτελεί περαιτέρω ένδειξη της πιθανής, ειδικής φαινοτυπικής επίδρασης του διπλασιασμού ολόκληρου του γονιδίου *FGFR2* (ένα γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί ένα υποδοχέα κινάσης τυροσίνης σημαντικό για την οστεογένεση) το οποίο βρίσκεται εντός της χρωμοσωμικής περιοχής 10q26.13, όπως διατυπώθηκε από τους Carter και συνεργάτες (2010). Επιπλέον, η ασθενής μας και ο ασθενής που περιγράφεται από τους Carter και συνεργάτες (2010) μοιράζονται επίσης το κλινικό χαρακτηριστικό της καθυστέρησης της ανάπτυξης μετά τη γέννηση, το οποίο

δεν παρατηρείται στους ασθενείς με αμιγή τρισωμία της χρωμοσωμικής περιοχής 10q26.13. Πιθανώς αυτό είναι συνέπεια των χρωμοσωμικών απαλοιφών που επίσης παρατηρούνται στους δύο ασθενείς, αν και διαφορετικού μεγέθους.

Η συγκεκριμένη δυσμορφία του προσώπου γνωστή ως «βλεφαροφίμωση» η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με τρισωμία 10q26.2-qter δεν παρατηρήθηκε στην ασθενή μας. Για αυτό το λόγο προτείνουμε ότι πιθανώς υπάρχει κάποιο γονίδιο που συσχετίζεται με την βλεφαροφίμωση στην χρωμοσωμική περιοχή η οποία εντοπίζεται πιο κοντά στα τελομερίδια από την θέση 10q26.3, καθώς αυτή είναι παρούσα στην ασθενή μας, χωρίς τη βλεφαροφίμωση (Devriendt et al, 1999).

Εν ολίγοις, προτείνουμε ότι η ασθενής Α η της παρούσας μελέτης παρουσιάζει ένα διακριτό φαινότυπο ο οποίος πρέπει να διαγιγνώσκεται διαφορετικά από τα σύνδρομα αμιγούς μονοσωμίας και τρισωμίας χρωμοσώματος 10q26. Λεπτομερώς, αυτός ο φαινότυπος αποτελείται από τις δυσμορφίες του κρανίου και του προσώπου και τις συμπεριφορικές διαταραχές που παρατηρούνται τυπικά στους ασθενείς με μονοσωμία χρωμοσώματος 10q26 σε συνδυασμό με τα σκελετικά χαρακτηριστικά που συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με αμιγή τρισωμία χρωμοσώματος 10q26. Αν και η τρισωμική περιοχή στην ασθενή μας είναι μεγαλύτερου μήκους, η απαλοιφή σχετίζεται με πιο σημαντική φαινοτυπική επίδραση, όπως αναμένεται και όπως φαίνεται κατά τη σύγκριση των αντίστοιχων κλινικών εικόνων (**Πίνακας 9**). Η συγκεκριμένη χρωμοσωμική αναδιάταξη αποτελεί μέρος της διαφορικής διάγνωσης νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης, δυσμορφίες προσώπου ανάλογες αυτών των ασθενών με μονοσωμία χρωμοσώματος 10q26.2-qter και

βραχείες μεσαίες φάλαγγες καθώς και «σημείο του σανδαλιού». Ωστόσο, ακόμη και αν υπάρχουν υπόνοιες επί τη βάσει κλινικών στοιχείων, πιστεύουμε ότι η συγκεκριμένη διάγνωση είναι τελικά δυνατή μόνο μέσω ΧΑΜ. Ο φαινότυπος της ασθενούς μας θα μπορούσε επίσης να οφείλεται σε μεταβλητή εκφραστικότητα, ελλειπή διεισδυτικότητα ή επιστατικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τα συγκεκριμένα γονίδια που διπλασιάζονται ή απαλοίφονται, ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν μπορεί να αποδειχθεί εκτός εάν αναφερθούν παρόμοια περιστατικά.

Σχετικά με το φαινότυπο της ασθενούς Β της συγκεκριμένης μελέτης, πιστεύουμε ότι έχουμε ένα συνδυασμό των δύο προϋποθέσεων: του «συνδρόμου του δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος 2» και του φαινοτύπου της μερικής απαλοιφής του χρωμοσώματος 2q37.3. Η ίδια η δομή του δακτυλίου φαίνεται να είναι ο κυριότερος παράγοντας στην δημιουργία του φαινοτύπου.

Μερικά από τα κλινικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με δακτυλιοειδή χρωμοσώματα, όπως η ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και η ανεπαρκής ανάπτυξη, μπορεί να είναι το αποτέλεσμα του «συνδρόμου του δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος 2». Η ανεπαρκής ανάπτυξη μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα της ανευπλοειδίας και της χρωμοσωμικής ανισορροπίας που προκαλείται από μιτωτική αστάθεια. Ωστόσο, αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα απαλοιφών στο σημείο σύντηξης του δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος.

Στην περίπτωση των υποτελομεριδιακών απαλοιφών χρωμοσώματος 2q, παρατηρείται σημαντική μεταβλητότητα στην κλινική έκφραση αλλά σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν κάποιο βαθμό νοητικής υστέρησης καθώς και δυσμορφίες προσώπου.

**Πίνακας 10**

**Φαινοτυπική σύγκριση τερματικών αναδιατάξεων χρωμόσωματος 2.**

|   | <b>Μονοσωμία 2q37.3</b><br>(Aldred MA et al, 2004) | <b>Χρωμόσωμα</b><br><b>δακτυλιοειδές 2</b><br>(Alkuraya FS et al, 2005) | <b>Ασθενής Β</b> |
|---|--|---|------------------|
| Ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη          | -  | +   | +                |
| Καθυστέρηση της ανάπτυξης μετά τη γέννηση | +  | +   | -                |
| Μικροκεφαλία                              | -  | +   | +                |
| Δυσχέρεια σίτισης                         | -  | +   | -                |
| Υποτονία                                  | +  | -   | -                |
| Αναπτυξιακή καθυστέρηση                   | +  | +   | +                |
| Τοξωτά φρύδια                             | +  | +   | -                |
| Βλεφαρικές σχισμές με φορά προς τα άνω    | +  | +   | +                |
| Υπερτηλωρισμός                            | -  | +   | -                |
| Επίκανθος                                 | -  | +   | +                |
| Μακρύ φίλτρο                              | +  | +   | +                |
| Μικρογναθία                               | -  | +   | +                |
| Χαμηλή πρόσφυση ωτός                      | -  | +   | +                |
| Κοντός λαιμός                             | +  | +   | +                |
| Ενιαία παλαμιαία πτυχή (εσ)               | +  | +   | +                |
| Κλινοδακτυλία                             | +  | +   | +                |
| Βραχείς μεσαίες φάλαγγες                  | +  | -   | +                |
| Συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς           | +  | +   | -                |
| Σκολίωση                                  | +  | -   | +                |
| Οστεοπόρωση                               | +  | -   | +                |
| Επιληπτικές κρίσεις                       | +  | -   | -                |
| Εκζεμα                                    | +  | -   | -                |

| (συνέχεια)  | <b>Μονοσωμία 2q37.3</b><br>(Aldred MA et al, 2004) | <b>Χρωμόσωμα</b><br><b>δακτυλιοειδές 2</b><br>(Alkuraya FS et al, 2005) | <b>Ασθενής Β</b> |
|---|--|---|------------------|
| Ανωμαλίες του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος | +  | +   | -                |
| Υψηλές τιμές φερριτίνης                               | -  | -   | +                |



Οι δυσμορφίες του προσώπου, το κοντό ανάστημα και τα βραχεία χέρια και πόδια ήταν από τα πιό συχνά κλινικά χαρακτηριστικά που παρατηρήθηκαν σε συνολικά 21 ασθενείς με απαλοιφές και σημεία διακοπής πλησίον της χρωμοσωμικής περιοχής 2q37.3 (Casas KA et al, 2004; Chaabouni M et al, 2006; Kitsiou-Tzeli S et al, 2007).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της XAM στην ασθενή μας και το *OMIM*, το διαγραμμένο τμήμα της περιοχής 2q37.3 περιέχει 16 γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των *GPC1*, *HDLBP* και *STK25*.<sup>10</sup> Οι βραχείες μεσαίες φάλαγγες παρατηρούνται σε περίπου το ήμισυ των ασθενών με απαλοιφές της χρωμοσωμικής περιοχής 2q37.3. Αυτό το κλινικό χαρακτηριστικό έχει συσχετιστεί με τα τρία υποψήφια γονίδια της περιοχής που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Έχουν αναφερθεί επίσης ασθενείς που παρουσιάζουν σκολίωση και οστεοπόρωση, όπως και η ασθενής που παρουσιάζουμε στην παρούσα μελέτη (Reddy KS, 1999; Aldred MA et al, 2004).

Οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2 σε σύγκριση με τους ασθενείς με απαλοιφή 2q37 (Alkuraya FS et al, 2005). Η καρδιολογική εξέταση της ασθενούς μας (συμπεριλαμβανομένου Υ/Η καρδιάς) ήταν ελεύθερη ευρημάτων.

Ένα διακριτό κλινικό στοιχείο της ασθενούς μας ήταν οι υψηλές τιμές φερριτίνης στο αίμα. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό το οποίο, απ'όσο γνωρίζουμε, δεν έχει αναφερθεί στο παρελθόν ως συσχετιζόμενο με το φαινότυπο δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος 2, αλλά ενδέχεται επίσης να μην σχετίζεται με αυτό και να προκαλείται στη ασθενή μας από άλλους γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι δεν είναι γνωστοί έως σήμερα. Η περαιτέρω διαγνωστική

---

<sup>10</sup> *OMIM*®, *Online Mendelian Inheritance in Man*®, <http://www.omim.org/>.

διερεύνηση των υψηλών τιμών φερριτίνης στην ασθενή μας δεν αποκάλυψε πιθανές αιτίες αυτού του σημείου.

Περιγράψαμε τη σύγκριση των κλινικών χαρακτηριστικών της ασθενούς μας σε σχέση με αυτά που έχουν αναφερθεί συχνότερα σε ασθενείς με μονοσωμία χρωμοσώματος 2q37.3 και με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2, στον **Πίνακα 10**. Είναι προφανές ότι η ασθενής Β που αναφέρουμε στην παρούσα μελέτη παρουσιάζει τον τυπικό σκελετικό φαινότυπο ο οποίος έχει συσχετιστεί με τη μονοσωμία χρωμοσώματος 2q37.3 και ο οποίος χαρακτηρίζεται από βραχείς μεσαίες φάλαγγες, σκολίωση και οστεοπόρωση. Ωστόσο, η συνολική κλινική εικόνα της διαφέρει αρκετά από αυτή η οποία έχει συσχετιστεί με τη μονοσωμία 2q37.3, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών δυσμορφιών προσώπου που παρατηρούνται στη μονοσωμία (Bijlsma et al. 1999, Aldred et al., 2004; Chaabouni et al, 2006; Chen et al, 2012;2013). Ο φαινότυπος της ασθενούς μας περιλαμβάνει καθυστέρηση της ανάπτυξης και σημαντική μικροκεφαλία και πιστεύουμε ότι αποτελεί περαιτέρω απόδειξη του γεγονότος ότι πιθανώς υπάρχει ένας διακριτός φαινότυπος που σχετίζεται με το «σύνδρομο δακτυλιοειδούς χρωμοσώματος 2» ο οποίος στην ασθενή μας μεταβάλλεται λόγω της αθροιστικής επίδρασης της απαλοιφής των γονιδίων που περιέχονται στην περιοχή 2q37.3.

Οι *Wassink* και συνεργάτες (2005) ανέφεραν τρεις περιπτώσεις με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού και τερματικές απαλοιφές του χρωμοσώματος 2q37.3 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρωμοσωμική περιοχή 2q37.3 αποτελεί τουλάχιστον γενετικό «συντελεστή ευαισθησίας» ή συμπάραγοντα στην εκδήλωση αυτιστικών στοιχείων. Πράγματι αυτή η διαπίστωση συνάδει με την περιγραφή μεγάλου αριθμού παρόμοιων

περιπτώσεων (Ghaziuddin et al, 1999; Lukusa et al, 2002; Aldred et al, 2004; Casas et al, 2004; Williams et al, 2010). Η ψυχομετρική αξιολόγηση της ασθενούς μας δεν έδειξε αυτιστικά στοιχεία ή αυτισμό, αν και φέρει μια απαλοιφή της χρωμοσωματικής περιοχής 2q37.3 μήκους 1,56 Mb. Μια εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η απαλοιφθείσα περιοχή είναι αρκετά μικρή και δεν περιλαμβάνει γονίδια που πιθανώς είναι υπεύθυνα για τον αυτισμό και τα οποία πιθανώς βρίσκονται εκτός αυτής της χρωμοσωμικής περιοχής.

Η μελέτη μας προσθέτει ενδείξεις για την ύπαρξη διακριτού φαινοτύπου συσχετιζόμενου με το δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2, πιθανώς εμπλουτίζει τα ήδη γνωστά στοιχεία με το νέο κλινικό σημείο των υψηλών τιμών φερριτίνης και διαχωρίζει την απαλοιφθείσα χρωμοσωμική περιοχή μήκους 1,56 Mb από τις τερματικές απαλοιφές χρωμοσώματος 2q37.3 που έχουν αναφερθεί ως περιοχές «ευαισθησίας στον αυτισμό». Επίσης, η επανεξέταση της ασθενούς μας σε αυτή την ηλικία προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά την πρόγνωση των ασθενών με δακτυλιοειδές χρωμόσωμα 2.

## **ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΤΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥΣ, ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ**

Η παρούσα μελέτη μιας γενετικά ομοιογενούς ομάδας ασθενών με σύνδρομο *Cohen* (CS) απεικονίζει, με περαιτέρω λεπτομέρειες το εύρος και τη σοβαρότητα του οφθαλμολογικού φαινοτύπου των ασθενών με CS και επιτρέπει τη σύγκριση με τα πορίσματα των μελετών σε παρόμοιες ομάδες (Πίνακας 11).

Πίνακας 11

Σύγκριση Οφθαλμολογικών Ευρημάτων σε διάφορους πληθυσμούς με σύνδρομο Cohen.

| Χαρακτηριστικό (οφθαλμού)        | (Kivitie-Kallio S et al, 2000) | (Chandler KE et al, 2002) | (Hennies HC et al, 2004) | (Seifert W et al, 2006) | (Taban M et al, 2007) | Παρούσα μελέτη (Douzgou S et al, 2011) |
|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|--|
| Αριθμός ασθενών                  | 22                             | 22                        | 20                       | 12                      | 9                     | 14                                     |
| Ηλικιακό εύρος (έτη)             | 2-57                           | 3-53                      | 2-30                     | 4,5-45                  | 4,5-31                | 11-57                                  |
| Πυκνά φρύδια                     | 22/22 (100%)                   | 22/22 (100%)              | 20/20 (100%)             | 12/12 (100%)            | 9/9 (100%)            | 14/14 (100%)                           |
| Πυκνές βλεφαρίδες                | 22/22 (100%)                   | 22/22 (100%)              | 20/20 (100%)             | 12/12 (100%)            | 9/9 (100%)            | 14/14 (100%)                           |
| Κυματοειδείς βλεφαρικές σχισμές  | 22/22 (100%)                   | 22/22 (100%)              | 20/20 (100%)             | 12/12 (100%)            | 9/9 (100%)            | 14/14 (100%)                           |
| Μυωπία                           | 18/22 (82%)                    | 22/22 (100%)              | 18/18 (100%)             | 12/12 (100%)            | 9/9 (100%)            | 14/14 (100%)                           |
| Ανωμαλίες αμφιβληστροειδούς      | 20/22 (90%)                    | 22/22 (100%)              | 13/20 (65%)              | 11/12 (91%)             | 9/9 (100%)            | 12/12 (100%)                           |
| Ατροφία χορίου αμφιβληστροειδούς | 20/22 (90%)                    | 19/22 (86%)               | δδ                       | 11/12 (91%)             | 9/9 (100%)            | 10/12 (83%)                            |
| Ωχρότητα του οπτικού νεύρου      | δδ                             | 9/22 (41%)                | δδ                       | δδ                      | 9/9 (100%)            | 9/12 (75%)                             |
| Ανωμαλίες κερατοειδούς           | -                              | 1/22 (4,5%)               | δδ                       | -                       | -                     | 11/12 (92%)                            |
| Λεπτός κερατοειδής               | δδ                             | δδ                        | δδ                       | -                       | -                     | 11/12 (92%)                            |
| Κερατόκωνος                      | -                              | 1/22 (4,5%)               | δδ                       | -                       | -                     | 2/14 (14%)                             |
| Θολερότητα φακού                 | 13/22 (60%)                    | 2/22 (9%)                 | δδ                       | 1/12 (8%)               | 1/9 (11%)             | 12/14 (86%)                            |
| Ανωμαλίες οπίσθιου τμήματος      | 20/22 (90%)                    | 22/22 (100%)              | 13/20 (65%)              | 11/12 (91%)             | 9/9 (100%)            | 13/14 (93%)                            |
| Ανωμαλίες πρόσθιου τμήματος      | 13/22 (60%)                    | 4/22 (18%)                | -                        | 2/12 (16%)              | 1/9 (11%)             | 14/14 (100%)                           |
| Ανωμαλίες και των 2 τμημάτων     | 13/22 (60%)                    | 4/22 (18%)                | -                        | 2/12 (16%)              | 1/9 (11%)             | 13/14 (93%)                            |
| Στραβισμός                       | 17/22 (77%)                    | 80%                       | δδ                       | δδ                      | 2/9 (22%)             | 8/14 (57%)                             |
| Ανωμαλίες υαλοειδούς             | -                              | -                         | 1/20 (5%)                | -                       | -                     | 4/12 (30%)                             |
| Τύφλωση                          | -                              | <35%                      | -                        | -                       | 4/9 (45%)             | 3/14 (21%)                             |
| Βλεφαρόπτωση                     | 11/22 (50%)                    | -                         | δδ                       | -                       | 2/9 (22%)             | 1/14 (7%)                              |
| Αυξημένη ενδοφθαλμική πίεση      | δδ                             | 1/22 (4,5%)               | δδ                       | δδ                      | δδ                    | 2/14 (14%)                             |

Οι ασθενείς προέρχονται από δύο μικρά γειτονικά νησιά του ανατολικού Αιγαίου. Ο πληθυσμός αυτών των νησιών προέρχεται από 12 έως 15 συνολικά οικογένειες που μετανάστευσαν από άλλα ελληνικά νησιά και εγκαταστάθηκαν στην περιοχή κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών του 18ου αιώνα. Από εκείνη τη στιγμή και μετά η μετανάστευση προς και από τα νησιά αυτά ήταν ελάχιστη. Αν και το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού εργάζεται στην αλιεία ή στην ναυσιπλοΐα και είναι, ως εκ τούτου, εκτεθειμένο στη μετακίνηση, ακόμα και οι νεώτερες γενιές συμμετέχουν στους παραδοσιακούς τρόπους επιλογής συζύγου (οι οποίοι επιλέγονται, κατά προτίμηση, με προέλευση από τα τοπικά νησιά) και, κατά αυτό τον τρόπο, το ποσοστό συγγενικών γάμων στον πληθυσμό διατηρείται σταθερό. Αυτό το υψηλό επίπεδο ενδογαμίας θα μπορούσε επίσης να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ετεροζυγώτες επηρεάζονται από την μετάλλαξη κατά ελάχιστο τρόπο ή παρουσιάζουν κάποια χαρακτηριστικά τα οποία μειώνουν το ποσοστό εκπροσώπησής τους στην ομάδα των τοπικών πολιτών που μεταναστεύουν. Η μελέτη μας δεν επεκτάθηκε στην εξέταση τέτοιων πιθανών παραγόντων.

Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν ότι η μυωπία και η ατροφία του χορίου του αμφιβληστροειδούς είναι διαγνωστικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cohen. Και τα δύο αυτά συμπτώματα ήταν παρόντα στο 100% των Ελλήνων ασθενών με CS από ιδρυτική μετάλλαξη. Η μεγαλύτερη συχνότητα αυτών των συμπτωμάτων στην ελληνική ομάδα ασθενών σε σύγκριση με τη φινλανδική (82% και 90%) θα μπορούσε να αποδοθεί στη μικρότερο ηλικιακό εύρος των Ελλήνων ασθενών, οι οποίοι είναι όλοι άνω των 11 ετών. Πράγματι, τα δύο αυτά συμπτώματα έχουν αναφερθεί ως πρώιμης έναρξης, δηλαδή κάτω των 5 ετών (Chandler KE et al, 2002; 2003). Στην ελληνική ομάδα ασθενών

παρατηρήθηκε ωχρότητα του οπτικού νεύρου πιο συχνά από ό, τι στην αγγλική ομάδα, αλλά λιγότερο από αυτή που αναφέρουν οι *Taban* και συνεργάτες (2007).

Σε αντίθεση με όλες τις ομάδες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η πλειοψηφία των Ελλήνων ασθενών παρουσιάζουν ανωμαλίες του κερατοειδούς, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό. Πιο αναλυτικά, η παχυμετρία έδειξε φυσιολογικές ή χαμηλές τιμές πάχους κερατοειδούς (<550). Δύο αδελφές είχαν αμφοτερόπλευρο κερατόκωνο σε ηλικία 11 και 15 ετών. Αυτό το εύρημα έχει προηγουμένως αναφερθεί μόνο σε μια ενήλικη γυναίκα με CS, στον ένα οφθαλμό και στην ηλικία των 50 ετών (Khan A, 2006). Η μυωπία στο σύνδρομο Cohen έχει αποδοθεί στην υψηλή διαθλαστική δύναμη του κερατοειδούς και του φακού, υπό την παρουσία ενός φυσιολογικού άξονικού μήκους (Summanen P, 2002). Αυτό είναι, πιθανώς, ενδεικτικό ενός ελαττώματος της ανάπτυξης του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού. Το εύρημά μας, χαμηλού πάχους του κερατοειδούς, σε όλους τους ασθενείς με CS που εξετάσαμε, υποστηρίζει αυτή την υπόθεση παθογενετικού μηχανισμού. Τα ευρήματά μας υπογραμμίζουν επίσης τη σημασία της παχυμετρίας ως μέρος της οφθαλμικής αξιολόγησης των ασθενών με CS καθώς η μεγάλου βαθμού μυωπία που συχνά έχουν θα μπορούσε να είναι μια άμεση συνέπεια της υποκείμενης εκτασίας του κερατοειδούς η οποία μπορεί επίσης να επιταχύνει περαιτέρω την οπτική βλάβη που σχετίζεται με το σύνδρομο. Η απουσία ταυτόχρονης αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης αποκλείει γενικά τον αυξημένο κίνδυνο για γλαύκωμα που έχει, πράγματι, παρατηρηθεί μόνο μία φορά σε έναν ασθενή με CS (Kivitie-Kallio S, 2000). Δύο από τους ασθενείς μας είχαν ουσιαστικά αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και, σε έναν από τους δύο, ήταν

αρκετά αυξημένη ώστε να αποτελεί απειλή για την όραση. Παρ'όλα αυτά ο ασθενής δεν ήταν συνεργάσιμος για να γίνει γωνιοσκοπία η οποία θα μπορούσε να επιτρέψει ένα σχόλιο σχετικά με την αιτία της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης.

Σε συνδυασμό με τις αλλαγές του κερατοειδούς και διαφορετικά από τις άλλες ομάδες με CS που έχουν περιγραφεί στο παρελθόν, ο οφθαλμολογικός φαινότυπος της ελληνικής ομάδας φαίνεται ότι επιδεινώνεται και από άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Πιο συχνά από ό, τι σε οποιαδήποτε άλλη από τις ομάδες που αναφέρθηκαν, οι Έλληνες ασθενείς παρουσιάζουν καταρράκτη (86%) τον οποίο παρατηρήσαμε αμφοτερόπλευρα και συχνά βαθμού σοβαρότητας 3, ακόμη και μια νεαρές ηλικίες. Επιπλέον, το 30% των ασθενών της παρούσας ομάδας παρουσίαζαν ανωμαλίες του υαλοειδούς (περιλαμβανομένων συναιρέσεων και σκελών), πιθανότατα ως συνέπεια του σοβαρού καταρράκτη που είχε ήδη φτάσει σε προχωρημένο στάδιο, χωρίς να έχει εγχειριστεί.

Σε όλες τις άλλες ομάδες, οι αλλαγές αυτές έχουν αναφερθεί μόνο σε έναν ασθενή από την ομάδα που περιγράφουν οι Hennies και συνεργάτες (2004).

Όλες οι προηγούμενες περιγραφές των ασθενών με CS κατέδειξαν την πιο συχνή εμπλοκή του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού σε σχέση με το πρόσθιο. Σε ορισμένες ομάδες, το πρόσθιο τμήμα παρουσίαζε ελάχιστες αλλαγές, σε λίγους μόνο ασθενείς (Seifert W, 2006; Taban M, 2007). Ως σύνολο, ο οφθαλμολογικός φαινότυπος της ελληνικής ομάδας με CS από ιδρυτική μετάλλαξη χαρακτηρίζεται από τη συμμετοχή τόσο του οπίσθιου όσο και του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού, αμφοτερόπλευρα στην πλειονότητα των περιπτώσεων.

Σε αντίθεση με τη φινλανδική ομάδα, τρεις Έλληνες ασθενείς με CS ήταν εντελώς τυφλοί, με απολύτως καμία αντίληψη του φωτός. Αυτό το αποτέλεσμα είναι πιο παρόμοιο με τις μη-φινλανδικές ομάδες ασθενών που έχουν περιγραφεί (Chandler KE et al, 2002; 2003; Seifert W et al, 2006). Ενόψει όλων των ανωτέρω αναφερθέντων χαρακτηριστικών και της γενετικής ομοιογένειάς του, οι Έλληνες ασθενείς με CS έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να φτάσουν στην τύφλωση σε σύγκριση με τους ασθενείς άλλων εθνοτήτων και γονοτύπων.

Όπως περιγράφεται από τους *Bugiani* και συνεργάτες [2008], ο φαινότυπος των Ελλήνων ασθενών με CS από ιδρυτική μετάλλαξη είναι σχετικά ομοιογενής με τα εξής κοινά χαρακτηριστικά: μέτρια έως σοβαρή νοητική υστέρηση, λεπτότητα των άκρων, υπερκινητικότητα των αρθρώσεων και τυπικές δυσμορφίες του προσώπου, χωρίς όμως τη σοβαρή μικροκεφαλία που αναφέρεται στους Φινλανδούς ασθενείς.

Ομοίως, ο οφθαλμολογικός φαινότυπος είναι αρκετά ομοιογενής. Χαρακτηρίζεται από τα πλέον κοινά χαρακτηριστικά, μυωπία και ατροφία χορίου του αμφιβληστροειδούς και, σε αντίθεση με τη φινλανδική ομάδα, παρουσία λεπτού κερατοειδούς και αμφοτερόπλευρες ανωμαλίες του πρόσθιου και του οπίσθιου τμήματος του οφθαλμού. Ο σημαντικός και ομοιογενής αυτός οφθαλμολογικός φαινότυπος θα μπορούσε να συσχετιστεί με συγκεκριμένες επιπτώσεις της ομόζυγης ιδρυτικής του γονιδίου *COH1*, στον οφθαλμό. Αν και η ειδική λειτουργία της πρωτεΐνης COH1 δεν έχει, ακόμα, διευκρινιστεί, είναι πιθανό να συμμετέχει στην λειτουργία ενδοκυτταρικής διακίνησης των πρωτεϊνών. Περαιτέρω μελέτες είναι, ωστόσο, απαραίτητες, για να αποδειχθεί η υπόθεση ότι η συγκεκριμένη απαλοιφή του γονιδίου *COH1* πιθανώς να έχει



συνέπειες στον εξωκυττάριο μεταβολισμό και επομένως στην διατήρηση της ακεραιότητας του κερατοειδούς με αποτέλεσμα τον κερατόκωνο.

Ο **Πίνακας 12** δείχνει ότι τα περισσότερα διαγνωστικά σημεία και συμπτώματα που συνδέονται, έως σήμερα, με το σύνδρομο Cohen είναι παρόντα σε λιγότερες από το 100% των περιπτώσεων σε ομάδες ασθενών που νοσούν από ιδρυτική μετάλλαξη. Το γεγονός αυτό αποτελεί περαιτέρω απόδειξη της κλινικής ετερογένεια του CS. Επιπλέον, είναι προφανής η κλινική μεταβλητότητα του CS στις ξεχωριστές ομάδες πληθυσμών με ιδρυτική μετάλλαξη παρά τις διαφορές στα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά και στη διαθεσιμότητα των δεδομένων. Ο φαινότυπος της ελληνικής/μεσογειακής ομάδα με CS χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα και σταθερά παρόντα μυοσκελετικά σημεία και συμπτώματα, σοβαρό οφθαλμολογικό φαινότυπο, περιοδοντική νόσο, υψηλή συχνότητα αυτιστικών στοιχείων και σημαντικής καθυστέρησης της λεκτικής επικοινωνίας και μικροκεφαλία.

Συγκριτική φαινοτύπηση απομονωμένων πληθυσμών ασθενών με σύνδρομο *Cohen* λόγω ιδρυτικής μετάλλαξης σε ομοζυγωτία.

Πίνακας 12

Κλινική μεταβλητότητα των γενετικά απομονωμένων πληθυσμών με σύνδρομο *Cohen*.

|   | <i>Amish</i> (%)<br>(Falk et al,<br>2004) | <i>Ιρλανδοί ταξιδιώτες</i><br>(%) (Murphy et al,<br>2007) | <i>Φινλανδοί</i> (%)<br>(Kivitie-Kallio and<br>Norio, 2001) | <i>Έλληνες</i> (%)<br>(Douzgou and<br>Petersen, 2011) |
|---|---|---|---|---|
| <b>Μετάλλαξη</b>                        | c.8459T>C                                 | c.4471G>T   | c.3348_3349delCT  | c.11564delA   |
| <b>Αριθμός ασθενών</b>                  | 8   | 5   | 15  | 15  |
| <b>Ηλικιακό εύρος (έτη)</b>             | 4-15                                      | 2-9   | 0,9-57  | 11-57   |
| <b>Φύλο</b>                             | 6♂/2Α                                     | 3♂/2Α   | ♂♂  | 5♂/10Α  |
| <b>Ανάπτυξη</b>                         |   |   |   |   |
| Χαμηλό βάρος γέννησης                   | 75  | ♂♂  | 62  | 1/2 γνωστούς  |
| Δυσχέρεια σίτισης                       | 37,5                                      | 100   | 75  | ♂♂  |
| Κορμική παχυσαρκία                      | 37,50                                     | 80  | 17  | 53  |
| Καθυστέρηση εφηβείας                    | ♂♂  | ♂♂  | 77  | 13  |
| Χαμηλό ανάστημα                         | 100                                       | 100   | 100   | 93  |
| Μικροκεφαλία, μετά τη γέννηση           | 100                                       | 100   | 100   | 93  |
| <b>Νευρογνωσιακά χαρακτηριστικά</b>     |   |   |   |   |
| Μειωμένες εμβρυϊκές κινήσεις            | 12,5                                      | ♂♂  | 50  | ♂♂  |
| Υποτονία                                | 100                                       | ♂♂  | 100   | ♂♂  |
| Γνωσιακές δυσκολίες μέτριες έως σοβαρές | 100                                       | 100   | 100   | 100   |
| Καθυστέρηση ομιλίας                     | 100                                       | 60  | 100   | 100   |
| Ευχάριστη προσωπικότητα                 | 75  | 100   | 100   | 13  |
| Αυτιστικά στοιχεία                      | 25  | 50  | -   | 93  |
| Ζωηρά αντανάκλαστικά                    | -   | -   | 79  | 78.5  |
| Επιληπτικές κρίσεις                     | 13  | -   | -   | -   |
| Δομικές ανωμαλίες εγκεφάλου             | ♂♂  | ♂♂  | 100   | ♂♂  |

| <b>Κινητική ανάπτυξη και μυοσκελετικά χαρακτηριστικά.</b> | <b>Amish (%)</b>   | <b>Ιρλανδοί ταξιδιώτες (%)</b> | <b>Φινλανδοί (%)</b> | <b>Έλληνες (%)</b> |
|---|--------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|
| Κινητική καθυστέρηση                                      | 100                | 100                            | 100                  | 100                |
| Ανεπαρκής κινητικός συντονισμός ή αδεξιότητα              | -                  | 100                            | 100                  | -                  |
| Λεπτότητα άκρων   | 100                | 60                             | 97                   | 100                |
| Υπερεκτασιμότητα αρθρώσεων                                | 100                | -                              | 100                  | 100                |
| "Σημείο του σανδαλιού"                                    | -                  | -                              | 82                   | 100                |
| Βλαισότητα αρθρώσεων (αγκώνα/γόνατος/ποδιού)              | -                  | -                              | 89                   | -                  |
| Κύφωση/σκολίωση   | -                  | -                              | 69                   | 100                |
| Σκαφοειδής θώρακας  | -                  | -                              | -                    | 100                |
| <b>Οφθαλμολογικά χαρακτηριστικά</b>                       |                    |                                |                      |                    |
| Μυωπία  | 100                | -                              | 82                   | 100                |
| Προοδευτική αμφιβληστροειδοπάθεια                         | 100                | 80                             | 90                   | 83                 |
| Ανωμαλίες κερατοειδούς                                    | -                  | -                              | -                    | 100                |
| καταρπάρκτης/γλαύκωμα                                     | 25                 | -                              | 60                   | 86                 |
| Τύφλωση   | -                  | -                              | -                    | 20                 |
| Στραβισμός  | 25                 | -                              | 77                   | 60                 |
| <b>Ουδετεροπενία</b>                                      | 2/2 γνωστούς       | 60                             | 100                  | 3/5 γνωστούς       |
| Περιοδοντική ασθένεια                                     | 25                 | -                              | 100                  | 100                |
| Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις                                 | 50                 | 80                             | -                    | 88                 |
| <b>Διάφορα</b>  |                    |                                |                      |                    |
| Επιπλοκές νεογνικής περιόδου                              | 50                 | 88                             | -                    | 88                 |
| Υψίσυχη φωνής   | -                  | -                              | 68                   | -                  |
| Καρδιακό φύσημα   | -                  | -                              | 24                   | -                  |
| Σακχαρώδης διαβήτης, ινσουλίνο-εξαρτώμενος                | -                  | -                              | -                    | +                  |
| Δερματολογικά σημεία                                      | Ζυμαρώδες<br>δέρμα | -                              | -                    | -                  |
| Πρώιμη γήρανση  | -                  | -                              | +                    | 47                 |
| Απώλεια δοντιών   | -                  | -                              | -                    | 100 μετά τα 30 έτη |
| Μη τυπικές δυσμορφίες προσώπου                            | +                  | +                              | -                    | +                  |
| θ, θήλυ; Α, άρρεν; δδ, δεν διατίθεται πληροφορία          |                    |                                |                      |                    |

Η κλινική ετερογένεια που παρατηρήθηκε σημαίνει ότι χρειάζονται διαφορετικά πρωτόκολλα διαχείρισης και παρακολούθηση των ασθενών με CS, τα οποία να λαβάνουν υπόψιν και την εθνική καταγωγή του ασθενούς. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά της Φινλανδικής ομάδας δεν ενδείκνυνται σε όλες τις περιπτώσεις με CS, ειδικά στις ομάδες ασθενών με διαφορετική ιδρυτική μετάλλαξη, πολιτιστικό υπόβαθρο και γεωγραφική θέση. Οι Murphy και συνεργάτες (2007) υποστηρίζουν ότι πρέπει να γίνεται μοριακή ανάλυση του γονιδίου *COH1* (21) σε όλα τα παιδιά του γενετικά απομονωμένου πληθυσμού των «Ιρλανδών ταξιδιωτών» που παρουσιάζουν αναπτυξιακή καθυστέρηση και μικροκεφαλία.

Στην περίπτωση μεσογειακής καταγωγής, προτείνουμε εκτενή οφθαλμολογική αξιολόγηση, που περιλαμβάνει μέτρηση παχυμετρίας για τα παιδιά που εκδηλώνουν ψυχοκινητική καθυστέρηση με καθυστέρηση λόγου και αυτιστικά χαρακτηριστικά, λεπτά άκρα, υπερκινητικότητα των αρθρώσεων, «σημείο του σανδαλιού» και τις χαρακτηριστικές δυσμορφίες προσώπου του CS. Προτείνουμε ανάλυση του γονιδίου *COH1* με *MLPA* (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) μόνο όταν όλα τα παραπάνω κριτήρια πληρούνται, δεδομένου του σαφούς και αρκετά σταθερού φαινοτύπου ο οποίος προκύπτει από την μεσογειακή ιδρυτική μετάλλαξη. Στην περίπτωση ενήλικων ασθενών, η ίδια εξέταση θα μπορούσε να παρέχεται σε όσους έχουν νοητική υστέρηση καθώς και πλήρη μυοσκελετικό και οφθαλμολογικό φαινότυπο όπως αυτός περιγράφεται στον **Πίνακα 12**. Η απεικονιστική εξέταση του εγκεφάλου με μαγνητική τομογραφία σε όλες τις ηλικίες των ασθενών με CS από την ιδρυτική, μεσογειακή μετάλλαξη, θα μπορούσε επίσης να αποδώσει περαιτέρω στοιχεία για έναν πιθανό φαινότυπο του κεντρικού νευρικού συστήματος και για τον

νευρογνωσιακό φαινότυπο αυτών των ασθενών. Δεν έχει υπάρξει δυνατότητα, ωστόσο, να εξεταστούν όλοι οι ασθενείς με την μεσογειακή μετάλλαξη με αυτόν τον τρόπο, έως σήμερα. Συνολικά, η φροντίδα για τον ασθενή με CS από την ιδρυτική, μεσογειακή μετάλλαξη θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από την έγκαιρη ενεργοποίηση μέτρων για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση των αυτιστικών στοιχείων, της καθυστέρησης της ομιλίας, των ανωμαλιών καμπυλότητας της σπονδυλικής στήλης και, κυρίως, των σημαντικών οφθαλμολογικών προβλημάτων.

Τα σύνδρομα *Bardet-Biedl* (MIM 209900), *Alstrom* (MIM 203800), *Mental Retardation, Truncal Obesity, Retinal Dystrophy, and Micropenis Syndrome*; *MORMS* (MIM 610156), *Prader-Willi* (MIM 176270) και η μονοσωμία χρωμοσώματος 1p36 συχνά διαγιγνώσκονται διαφορετικά με το CS (Slavotinek et al, 1999; Warburg and Riise, 2000; Hampshire et al, 2006). Η διάγνωση μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε πολύ μικρά παιδιά ή νεογνά στα οποία δεν έχει, ακόμα, εκδηλωθεί ο πλήρης φαινότυπος του CS. Το σύνδρομο *Bardet-Biedl* μπορεί να αποκλειστεί σε ένα παιδί μεσογειακής προέλευσης με ψυχοκινητική καθυστέρηση, καθυστέρηση ομιλίας, παχυσαρκία και προβλήματα όρασης το οποίο δεν παρουσιάζει νεφρολογικά προβλήματα, υπογοναδισμό (σε περίπτως αγοριού) ή πολυδακτυλία. Οι ασθενείς με σύνδρομο *Alstrom* συνήθως εκδηλώνουν πρόδηλο νυσταγμό, σύμπτωμα το οποίο δεν έχει αναφερθεί σε άτομα με CS. Η απουσία μικροκεφαλίας ή των χαρακτηριστικών δυσμορφιών του CS συνήθως αποκλείει το σύνδρομο *MORM* ενώ η διαφορεική διάγνωση της μονοσωμίας χρωμοσώματος 1p36 στηρίζεται στην απουσία των χαρακτηριστικών δυσμορφιών του CS. Το σύνδρομο *Prader-Willi* μπορεί να αποκλειστεί επί τη απουσία οφθαλμολογικών προβλημάτων.

Δεν έχει αποδειχθεί, μέχρι στιγμής, συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου στο CS. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει αυτό το συμπέρασμα δεδομένης της κλινικής ετερογένειας μεταξύ των ασθενών που μοιράζονται την ίδια ιδρυτική μετάλλαξη του γονιδίου *COH1*. Οι ιδρυτικές μεταλλάξεις που περιλαμβάνονται στην παρούσα μελέτη είναι όλες μηδενικές μεταλλάξεις (*null*), δύο λόγω αλλαγής του πλαισίου ανάγνωσης του γονιδίου (φινλανδική και μεσογειακή) και δύο λόγω παρανοηματικής αλλαγής (*Amish* και ιρλανδική). Όλες αυτές οι μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την περικοπή της τελικής πρωτεΐνης προκαλώντας, πιθανώς, τη σύνθεση μιας μη λειτουργικής πρωτεΐνης ή μεταγραφή η οποία μετά χαρακτηρίζεται από *nonsense mediated decay* του *mRNA* (Falk MJ et al, 2004; Kolehmainen JWR et al, 2004; Bugiani M et al, 2008; Murphy AM et al, 2007).

Ωστόσο, αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει μια συσχέτιση της μεσογειακής ιδρυτικής μετάλλαξης με ένα συγκεκριμένο φαινότυπο CS που χαρακτηρίζεται από τη σταθερή παρουσία συγκεκριμένων μυοσκελετικών χαρακτηριστικών, ανωμαλιών του κερατοειδούς, περιοδοντική ασθένεια και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αυτιστικών στοιχείων και καθυστέρησης της ομιλίας καθώς και μειωμένη πιθανότητα μικροκεφαλίας (Douzgou and Petersen, 2011).

Συνολικά, η συγκεκριμένη μελέτη οριοθετεί τον φαινότυπο που προκαλείται από μια «μεσογειακή», ιδρυτική μετάλλαξη του γονιδίου *COH1*. Ο οφθαλμολογικός φαινότυπος του ελληνικού, γενετικά απομονωμένου πληθυσμού με CS χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες τόσο του οπίσθιου όσο και του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού, άμφω, στην πλειονότητα των περιπτώσεων (93%). Οι Έλληνες ασθενείς που νοσούν από ομοζυγωτία της ιδρυτικής μετάλλαξης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να οδηγηθούν σε τύφλωση σε σχέση

με ασθενείς άλλων εθνοτήτων και γονοτύπων. Επανεξετάσαμε, επίσης, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με ομάδες ασθενών με CS το οποίο προκύπτει από ιδρυτική μετάλλαξη και αποδείξαμε ότι το CS χαρακτηρίζεται από ευρεία κλινική ετερογένεια ακόμα και στις διακριτές πληθυσμιακές ομάδες με ιδρυτική μετάλλαξη (Φινλανδική, Ελληνική/Μεσογειακή, *Amish* και «Ιρλανδοί ταξιδιώτες»). Η ελληνική/μεσογειακή ιδρυτική μετάλλαξη σχετίζεται με ένα φαινότυπο CS που χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένα και σταθερά παρόντα μυοσκελετικά σημεία και συμπτώματα, ανωμαλίες του κερατοειδούς, περιοδοντική νόσο, υψηλή συχνότητα αυτιστικών στοιχείων και σημαντικής καθυστέρησης της λεκτικής επικοινωνίας και μικροκεφαλία (Douzgu and Petersen, 2011; Douzgu et al, 2011).

Στην περίπτωση της εκτεταμένης ελληνικής οικογένειας με ιδρυτική μετάλλαξη της νόσου *Niemann-Pick* τύπου C, η κατάστροψη του οικογενειακού δέντρου και η ταυτοποίηση του κοινού προγονικού ζευγαριού έξι γενεές πίσω υποστήριξε την τοπική παροχή γενετικής συμβουλευτικής και την στοχευμένη παροχή γενετικής εξέτασης της μετάλλαξης σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα φορείας (Mavridou et al., 2014).

## **ΥΠΗΡΕΣΙΑ DYSCERNE: ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΑΠΟ ΑΠΟΣΤΑΣΗ**

Με την ευρεία διαθεσιμότητα της πρόσβασης στο Διαδίκτυο, οι βάσεις δεδομένων έχουν γίνει αναπόσπαστο στοιχείο της πρακτικής στην κλινική γενετική και δυσμορφολογία. Οι διαθέσιμοι πόροι μέχρι σήμερα περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη διαδικτυακή βάση *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, Πανεπιστήμιο *Johns Hopkins*, Βαλτιμόρη, MD, USA) και την Ευρωπαϊκή πύλη πληροφοριών για τις σπάνιες παθήσεις, *Orphanet* (*Institut National de la Santé et*

*de la Recherche medicale*, Παρίσι, Γαλλία). Ωστόσο, οι ειδικοί δυσμορφολόγοι προτιμούν εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων, όπως η βάση δεδομένων δυσμορφολογίας *Winter-Baraitser* (1984) και η βάση δεδομένων POSSUM, για το ειδικό περιεχόμενό τους.<sup>11</sup> Ειδικότερα, οι εικόνες αναφοράς των συνδρόμων που περιέχονται σε αυτές τις βάσεις δεδομένων συχνά προκαλούν διαγνωστικές ιδέες και παρακινούν διαγνώσεις. Η διαγνωστική αξία των πόρων αυτών έχει αποδειχθεί σημαντική στις ομάδες συζήτησης κλινικής γενετικής καθώς και στην εκπαίδευση στην δυσμορφολογία (Reardon and Donnai, 2007).

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι είναι δυνατό, εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγοι να κάνουν κλινικές διαγνώσεις σπάνιων γενετικών συνδρόμων, βασιζόμενοι στη διαδικτυακή οργάνωση αντιπροσωπευτικών, κλινικών φωτογραφιών και σύντομων κλινικών συνόψεων των περιστατικών, με την κατάλληλη συναίνεση από τις οικογένειες των ασθενών (Douzgu et al, 2014).

Αυτή η μελέτη είναι επίσης η πρώτη προσπάθεια *crowdsourcing* περιστατικών κλινικής γενετικής σύμφωνα με το μοντέλο *crowd collaborative community sourcing*. Η ομάδα ειδικών δυσμορφολόγων του Π/Ν του *Manchester* οργάνωσε την παγκόσμια κοινότητα ειδικών δυσμορφολόγων και ενδιαφερόμενων γιατρών σε ένα συνεργατικό δίκτυο με στόχο τη διάγνωση σπάνιων, δυσμορφικών παθήσεων, σε περιστατικά ασθενών από όλο τον κόσμο,

---

<sup>11</sup> OMIM®, *Online Mendelian Inheritance in Man*®, <http://www.omim.org/>.

ORPHANET®, *The portal for rare diseases and orphan drugs*, <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.

*The Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD)*

[http://www.lmdatabases.com/about\\_lmd.html - lddb](http://www.lmdatabases.com/about_lmd.html - lddb)

POSSUM®, *Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations*

<http://www.possum.net.au/>.



με βάση το διαδίκτυο αλλά μέσω ειδικής, προστατευμένης πλατφόρμας, για την ασφάλεια των δεδομένων των ασθενών. Η πρωτοβουλία αυτή επέτρεψε επίσης την εξέταση και ανάλυση μιας ηλεκτρονικής υπηρεσίας κλινικής γενετικής.

Το ποσοστό των περιπτώσεων στις οποίες προτάθηκαν διαγνώσεις από το σύστημα *DYSCERNE* ήταν 22,5%. Οι ειδικοί δυσμορφολόγοι έχουν από καιρό αναγνωρίσει την ειδική αξία της αξιολόγησης των περιστατικών τους από άλλους, αντίστοιχους ειδικούς, ως συμπληρωματική, με στόχο τη διάγνωση για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, με σπάνιες γενετικές ασθένειες. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που περιγράφει, επισήμως, την κλινική διαγνωστική απόδοση μιας ομάδας συζήτησης δυσμορφολόγων και τα είδη της διάγνωσης που πρότεινε. Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών (συχνότητα 1-9/100.000 έως άγνωστη) καταδεικνύει γιατί η συναινετική γνώμη των εμπειρογνομόνων που επιτεύχθηκε είναι τόσο πολύτιμη. Σε μια προσπάθεια να ελεγχθεί αν υπήρχε κάποια συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου ειδίκευσης του υποβάλλοντος κόμβου και της πιθανότητας διάγνωσης, ορίσαμε όλους τους υποβάλλοντες κόμβους είτε ως ειδικούς είτε ως αναπτυσσόμενους, στον περιορισμένο αριθμό των περιπτώσεων όπου αναζητήθηκαν τα εργαστηριακά αποτελέσματα *a posteriori* (Πίνακας 5). Η αναλογία πιθανοτήτων που υπολογίζεται με τον τρόπο αυτό δείχνει ότι αν το περιστατικό υποβλήθηκε από ειδικό κόμβο, η διάγνωση *DYSCERNE* ήταν 7.714 φορές πιο πιθανό να είναι θετική από ότι αν το περιστατικό είχε υποβληθεί από αναπτυσσόμενο κόμβο.

Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε ως ερευνητική μελέτη και, φυσικά, εάν το DDS επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, τότε θα υπάρξουν επιπλέον κόστη. Κατά μέσο όρο, οι περιπτώσεις όπου επιτεύχθηκε συναινετική διάγνωση εξετάστηκαν από πέντε εμπειρογνώμονες σχολιαστές, και εκτιμάται

ότι δαπανήθηκε, για κάθε περίπτωση, χρόνος ίσος με 10-15 λεπτά. Κατά τη συλλογή των αποτελεσμάτων στο «φόρουμ», η διάγνωση η οποία προτεινόταν πρώτη ήταν εκείνη με την οποία συμφωνούσαν οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες, κι αν τρεις ή περισσότεροι εμπειρογνώμονες συμφωνούσαν σε μια συγκεκριμένη διάγνωση αυτό θεωρήθηκε ως ισχυρό αποδεικτικό στοιχείο διάγνωσης. Οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές ήταν κλινικοί γιατροί ανώτερης βαθμίδας που αμοίβονται σε επίπεδο ειδικών συμβούλων. Το κόστος ποικίλει φυσικά ανάλογα με το τυπικό μισθό για τους ενδιαφερόμενους κάθε χώρας, αλλά εκτιμάται σε 16 ευρώ ανά περίπτωση, ανά κριτή, για το χρόνο του κριτή, δεδομένης μιας τυπικής επιτροπής για την επανεξέταση πέντε εμπειρογνώμωνων. Προστέθηκε σε αυτό, το κόστος για τη φιλοξενία της ιστοσελίδας (7 ευρώ ανά περίπτωση εάν χρησιμοποιείται με πλήρη παραγωγική ικανότητα) και το κόστος για τον κλινικό συντονιστή που ήταν υπεύθυνος για την δημιουργία των τελικών εκθέσεων (40 ευρώ ανά περίπτωση, εάν ο συντονιστής είναι μισθωτός από εθνικό σύστημα υγείας). Εκτιμάται ότι το κόστος ανά περίπτωση φτάνει, επομένως, τα 127 Ευρώ. Ακόμη και αν αυτό είναι μια υποτίμηση του ληφθέντος χρόνου, συγκρίνεται πολύ ευνοϊκά με το μέσο όρο κόστους ενός γενετικού τεστ των 500 ευρώ, για ένα μόνο γονίδιο, ή των 1.500 ευρώ για ένα «πάνελ» πολλών γονιδίων ή με χρήση των TANΓ.<sup>12</sup> Φυσικά, η κλινική διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί, αλλά ο έλεγχος για συγκεκριμένες ασθένειες είναι, πιθανότατα, πολύ φθηνότερος από ότι η οργάνωση ολόκληρης σειράς εξετάσεων, ελλείψει συγκεκριμένης κλινικής διάγνωσης. Επιπλέον, κάποιες προτεινόμενες κλινικές διαγνώσεις δεν θα ανιχνευθούν ή είναι δύσκολο

---

<sup>12</sup> Editorial, *Nature Genetics* <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n8/full/ng.2374.html>

να ανιχνευθούν σε γενετικό έλεγχο ρουτίνας, για παράδειγμα, η επίδραση τερατογόνων ή ορισμένα σύνδρομα που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε μωσαϊκισμό ή από επιστατικές επιρροές στο γενετικό υλικό.

Οι σημαντικές διαφορές στην παροχή γενετικών υπηρεσιών μεταξύ των χωρών έχουν προφανείς συνέπειες για την πρόσβαση σε διάγνωση (Harris and Reid, 1997). Σε ορισμένες χώρες, ο διαγνωστικός γενετικός έλεγχος παρέχεται, εν μέρει ή εξ ολοκλήρου, από εμπορικές, ιδιωτικές εταιρείες (Zimmern and Khoury, 2012). Το DDS, αντίθετα, ήταν διαθέσιμο σε μια σειρά από επαγγελματίες και στους ασθενείς τους, σε πολλές χώρες με ελλείψεις σε προσωπικό στην κλινική γενετική ή όπου η πρόσβαση σε πιο σύγχρονες γενετικές διαγνωστικές τεχνολογίες δεν είναι διαθέσιμη ή περιορίζεται λόγω σημαντικής οικονομικής επιβάρυνσης για την οικογένεια. Ως εκ τούτου, είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα χαμηλά/μεσαία εισοδήματα ή για τις αναπτυσσόμενες χώρες. Το σύστημα DDS ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο για τους επαγγελματίες που εργάζονται μεμονωμένα ή σε αναπτυσσόμενες χώρες. Για να αποκτήσει πρόσβαση στο σύστημα ένας επαγγελματίας ωστόσο, θα πρέπει να αποκτήσει ειδική άδεια και ο αριθμός των αδειών που μπορούσε να παρέχει το σύστημα κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης ήταν περιορισμένος.

Η έκθεση εμπειρογνομώνων (ΕΕΓ) που παρεχόταν στο τέλος της αξιολόγησης της κάθε περίπτωσης είναι ένα έγγραφο που αποστέλλεται στον κόμβο υποβολής με ηλεκτρονικά μέσα, με άμεσα οφέλη για τον ασθενή και την οικογένεια. Το DDS είχε επομένως ειδική επίπτωση στη διαχείριση του ασθενούς, με συμβουλές σχετικά με κλινικά σημαντικές, γενετικές ή άλλες εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, προτάσεις για περαιτέρω εξειδικευμένες γνώμες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, συμπτωματολογική θεραπεία. Το πιο

σημαντικό, στις περιπτώσεις συναινετικής κλινικής διάγνωσης, το σύστημα παρέιχε επίσης την πιθανότητα επανεμφάνισης, με στόχο την παροχή ειδικής, γενετικής συμβουλευτικής του ατόμου ή της οικογένειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου μια συγκεκριμένη διάγνωση δεν μπορούσε να προσφερθεί, ο κλινικός ιατρός που υπέβαλε το περιστατικό κατευθύνθηκε τουλάχιστον στην πιθανότερη, διαγνωστικά, νοσολογική ομάδα. Πιστεύουμε ότι ακόμα και η διαμόρφωση πιθανής διάγνωσης ή διάγνωσης για την οποία δεν υπήρχε ειδική εξέταση είναι σημαντικές, καθώς μπορεί να αποβεί χρήσιμη στο μέλλον για τις οικογένειες, λόγω της συνεχούς προόδου και βελτίωσης των διαγνωστικών δυνατοτήτων, μέσω των ραγδαίων εξελίξεων στη γενετική.

Η συμβολή του DDS στην κατάληξη σε διάγνωση συγκρίνεται ευνοϊκά με τα είδη των γενετικών αναλύσεων, όπως η χρωμοσωμική ανάλυση μικροσυστοιχιών (XAM, *aCGH*). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη διάγνωση ποσοτικών διαφορών στο γενετικό υλικό ενός ασθενούς, σε συγκεκριμένα επίπεδα ανάλυσης, οι οποίες, στη συνέχεια, ερμηνεύονται ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα. Η XAM χρησιμοποιείται στις μέρες μας ως πρώτο διαγνωστικό τεστ σε περιστατικά κλινικής γενετικής. Παρόλα αυτά, δεν είναι μέθοδος-πανάκεια καθώς δεν διαγιγνώσκει πολλές από τις νοσολογικές, γενετικές οντότητες, όπως π.χ. τα ποιοτικά λάθη του *DNA* (σημειακές μεταλλάξεις κ.α.). Δυστυχώς, ειδικά σε χώρες χωρίς ειδική παιδεία στη γενετική ή όπου η γενετική εξασκείται κυρίως σε ιδιωτικά πλαίσια, η μέθοδος αυτή συχνά «πωλείται» ως το απόλυτο διαγνωστικό μέσο. Η διαγνωστική απόδοση της XAM έχει αναγνωριστεί ως 8,5%, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη σε περισσότερα από 2.000 μεταγεννητικά περιστατικά (Lu et al, 2007). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα περισσότερα περιστατικά που έγιναν δεκτά στο DDS, είχαν ήδη εξεταστεί με τη

χρήση XAM με αρνητικά αποτελέσματα ή αποτελέσματα που δεν είχαν σχέση με τα κλινικά ευρήματα. Αν και η χρήση της XAM ως αρχικό, γενικό, γενετικό τεστ έχει γίνει μέρος της τυπικής κλινικής πρακτικής στα δυσμορφικά περιστατικά, τα ευρήματά μας ενισχύουν το γεγονός ότι το DDS χρησιμεύει ως ένα επιπλέον εργαλείο στο διαγνωστικό οπλοστάσιο για τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών, με ΣΑ. Πράγματι, σε αυτή τη νοσολογική ομάδα, πολλές φορές οι κλασσικές εργαστηριακές μέθοδοι δίνουν κανονικά αποτελέσματα, ενώ το DDS μπορούσε να οδηγήσει στην υπόδειξη κλινικής διάγνωσης η οποία δεν είχε προηγουμένως ληφθεί υπόψιν, και ως εκ τούτου επέτρεπε τη στόχευση, ειδικών, περαιτέρω διαγνωστικών δοκιμών. Ωστόσο, δεχόμαστε ότι η κλινική διάγνωση που έγινε μέσω DDS δεν επιβεβαιώθηκε πάντα με τον σχετικό έλεγχο. Επίσης πιστεύουμε ότι κάθε κλινική διάγνωση που προτείνεται σε μια συγκεκριμένη περίπτωση θα πρέπει επίσης να εξετάζεται στο πλαίσιο των μοριακών ευρημάτων ώστε ο θεράπων γιατρός να καταλήξει στη σωστή διάγνωση, στην οποία βασίζονται οι αποφάσεις διαχείρισης και η παροχή συμβουλευτικής.

Πιστεύουμε ότι πλατφόρμες όπως το DDS θα έχουν θέση ακόμη και στην εποχή των TANΓ, τεχνολογίες οι οποίες αναπτύχθηκαν πρόσφατα και διαγιγνώσκουν τα περισσότερα ποιοτικά λάθη σε όλα τα, γνωστά έως σήμερα, γονίδια του ασθενούς (Rauch A et al, 2012). Όμως αυτές οι τεχνολογίες δεν είναι ακόμα ευρέως διαθέσιμες και υπάρχουν πολλές παθήσεις με ΣΑ που προκαλούνται από αίτια περιβαλλοντικά, πολυπαραγοντικά ή από ανωμαλίες αποτύπωσης του *DNA* και οι οποίες δεν διαγιγνώσκονται με αυτή τη μέθοδο. Επίσης σε περιστατικά που προκαλούνται από μωσαϊκισμό μιας μετάλλαξης σε διαφορετικούς ιστούς, μόνο η κλινική διάγνωση μπορεί να οδηγήσει στη στόχευση των TANΓ στον κατάλληλο ιστό προς εξέταση. Όπως συμβαίνει πάντα

στις υπηρεσίες υγείας, μια κλινική εικόνα/διάγνωση κατευθύνει συχνά στοχευμένες δοκιμές και θα μπορούσε να «γλυτώσει» το σύστημα υγείας από το κόστος μιας μεθόδου ανάλυσης του πλήρους ανθρώπινου γονιδιώματος (Zimmern and Khoury, 2012). Εξάλλου, καθώς οι εργαστηριακές μέθοδοι διάγνωσης των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων βελτιώνονται, η προσοχή του κλινικού γενετιστή θα στραφεί προς την κλινική διαχείριση των ασθενών αυτών η οποία μπορεί να διευκολυνθεί με συστήματα όπως το DDS. Αυτό το είδος της προσέγγισης θα μπορούσε να είναι ένα μελλοντικό μοντέλο για τις περιφερειακές υπηρεσίες γενετικής, όπως έχει ήδη δοκιμαστεί στην κεντρική Ιταλία (Dentici ML, 2012). Θα μπορούσε επίσης να έχει ειδική αξία εφόσον υπάρχει επείγουσα ανάγκη έμπειρης, ειδικής γνώμης η οποία είναι απαραίτητη για να διευκολυνθεί η διαχείριση ενός νεογέννητου ασθενούς ή για τον προσδιορισμό του κινδύνου υποτροπής σε μια έγκυο, μέλος της οικογένειας.

Υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψιν σχετικά με την ευρύτερη εφαρμογή του DDS. Το DYSCERNE ήταν μια κλινική γενετική υπηρεσία που παρείχε εξειδικευμένες κλινικές απόψεις. Η παρακολούθηση των προτεινόμενων διαγνώσεων, οι αποφάσεις σχετικά με το γενετικό έλεγχο και τη διαχείριση της οικογένειας των ασθενών, επαφίεται στην κρίση του κλινικού που υπέβαλε το περιστατικό. Η παρούσα μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί ειδικά για να διερευνήσει τα αποτελέσματα των προτεινόμενων γενετικών εξετάσεων από την επιτροπή των ειδικών σχολιαστών, καθώς οι αποφάσεις για αυτές τις δοκιμές και η διαθεσιμότητά τους ήταν εκτός του ελέγχου των εμπειρογνομόνων. Σε μια προσπάθεια να αναζητήσουμε αντικειμενικά αποτελέσματα, πλησιάσαμε τους υποβάλοντες γιατρούς 40, τυχαίως επιλεγμένων περιστατικών και τους ρωτήσαμε σχετικά με τις ενέργειές

τους μετά τη λήψη της ΕΕΓ και αυτό προσέφερε κάποια περιορισμένη ενημέρωση σχετικά με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών ή άλλων, προταθεισών εξετάσεων από το DDS (**Πίνακας 5**).

Η συντήρηση και διατήρηση του συστήματος ήταν το κύριο πρόβλημα, καθώς ο συντονιστής και οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές συμμετείχαν δωρεάν. Τα έντυπα υποβολής των περιστατικών απαιτούσαν προσεκτική ολοκλήρωση πριν την υποβολή από τους κλινικούς ιατρούς και η επιλογή των περιστατικών που γίνονταν δεκτά στο σύστημα ήταν μια χρονοβόρα διαδικασία. Μόνο ένας πεπερασμένος αριθμός των περιπτώσεων μπορούσαν να γίνουν δεκτές και να σχολιαστούν οποιαδήποτε στιγμή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα εκείνες χωρίς δυσμορφίες ή ΣΑ, δεν υπήρξε απάντηση ή η ανταπόκριση από τους σχολιαστές ήταν μικρή. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, τα αποτελέσματα που παρουσιάζουμε δείχνουν ότι το σύστημα DDS είναι μια ψηφιακή υπηρεσία κλινικής γενετικής που μπορεί να βελτιώσει την προσβασιμότητα και την παροχή υψηλής ποιότητας διαγνωστικών υπηρεσιών καθώς και να εκπληρώσει ατομικές ανάγκες για διάγνωση, όπως αυτές προσδιορίζονται από τον χρήστη της υπηρεσίας, τους ασθενείς και τις οικογένειές τους (Donnai, 2002).

## **ΑΝΤΙΚΤΥΠΟΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΣΠΑΝΙΩΝ ΔΥΣΜΟΡΦΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ - ΕΝΑ ΣΤΙΓΜΙΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΤΡΕΧΟΥΣΑΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ**

Αυτή η μελέτη κατέδειξε μια σειρά από σχετικές διαπιστώσεις. Η σημαντική διαφορά στο ποσοστό των περιστατικών που παραπέμφθηκαν με προτεινόμενη διάγνωση στη ΜΔΥ, 0,09% σε σύγκριση με 32% και 23% στα *UKDS* και *DDS* αντίστοιχα, πιθανότατα αντανακλά το υπόβαθρο των

παραπεμπόντων, οι οποίοι, στη ΜΔΥ, προέρχονται, ως επί το πλείστον, από την πρωτοβάθμια περίθαλψη (γενικοί ή οικογενειακοί ιατροί, σε ποσοστό 46,4%), αλλά και την έλλειψη «παιδείας στη δυσμορφολογία» μεταξύ του υπολοίπου των παραπεμπόντων. Πολλές περισσότερες απεικονιστικές εξετάσεις προτάθηκαν στην ΜΔΥ (66,6%) σε σύγκριση με το UKDS (23%) και το DDS (26%), γεγονός που δείχνει την αυξημένη χρήση αυτών των εξετάσεων προς αναζήτηση διαγνωστικών ενδείξεων με απώτερο στόχο την επιλογή στοχευμένων γενετικών εξετάσεων, με δεδομένη την μειωμένη πρόσβαση σε γενετικές εξετάσεις υπό το πλαίσιο της δημόσιας δαπάνης υγείας τόσο στην Ελλάδα όσο και στο Ισραήλ. Η μελέτη αυτή αποδεικνύει ότι είναι πιο πιθανό η ΧΑΜ να γίνει αν προταθεί μετά από συνεδρία δυσμορφολογίας στο UKDS παρά σε αντίστοιχη στην Ελλάδα ή στο Ισραήλ λόγω των περιορισμών χρηματοδότησης αυτής της εξέτασης ( $Z\ score = -2.2346$ ,  $P\ value = 0.02574$  σε  $p < 0.01$ ).

Κλινική διάγνωση επετεύχθη στο 31% των περιπτώσεων κατά την πρώτη επίσκεψη σε σύγκριση με το 17% σε μια επίσκεψη επανεξέτασης, στην ΜΔΥ και σε 59,6% σε σύγκριση με το 33,8% των περιπτώσεων στο UKDS, αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές με  $P\ value = 0.0824$  και  $0.006695$ , σε  $p < 0.01$ , αντίστοιχα. Η μελέτη αυτή επομένως αποδεικνύει ότι, όσον αφορά την επίτευξη κλινικής διάγνωσης, η πρώτη επίσκεψη σε κλινική δυσμορφολογίας έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο από ό,τι η επανεξέταση. Αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις, δεδομένου ότι αποτελεί τη βάση του διαφορικού κόστους ή της διάρκειας των δύο τύπων των επισκέψεων σε κλινική ή υπηρεσία δυσμορφολογίας.

Δείξαμε επίσης ότι αν ένα άτομο έχει τουλάχιστον μια μείζονα ΣΑ, σε σύγκριση με μόλις μία ελάσσονα, αυτός είναι σημαντικός παράγοντας για την



επίτευξη διάγνωσης. Η διάγνωση έγινε στο 70% και 64,5% των περιπτώσεων στο ΜΔΥ και στο UKDS, με τουλάχιστον μία μείζονα ΣΑ, συγκρινόμενο με το 30% και 29%, αντίστοιχα, των περιστατικών με μία, τουλάχιστον, ελάσσονα, ΣΑ. Και οι δύο αυτές διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές με  $P\text{-value} < 0.00001$  και  $0.000148$ , σε  $p < 0.01$ , αντίστοιχα. Η παρατήρηση αυτή αντανακλά το δυναμικό για την εφαρμογή τεχνολογιών ανάλυσης αλληλούχισης νέας γενιάς, ανάλογα με τον τύπο της ΣΑ, το συντομότερο δυνατόν, ως ταχύτερη διαδρομή προς τη διάγνωση (Lu et al, 2007; Newman and Black, 2014).

Η παρούσα μελέτη επίσης καταδεικνύει και ποσοτικοποιεί τις επιπτώσεις μιας επιβεβαιωμένης διάγνωσης σπανίου δυσμορφικού συνδρόμου σε κλινική δυσμορφολογία. Τα αποτελέσματα που περιγράφονται στον **Πίνακα 8** δείχνουν ότι η διάγνωση μειώνει σημαντικά τις αιτήσεις για άλλες, μη-γενετικές, εργαστηριακές έρευνες, ενώ αυξάνει τις αιτήσεις για επανεξέταση από άλλους ειδικούς και, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $t\text{-test } 8.244$ ) αυξάνει περαιτέρω παραπομπές για τον έλεγχο πιθανών συσχετιζόμενων ή συνοδών επιπλοκών. Επομένως αυτή η μελέτη αποδεικνύει τη ζήτηση σε υπηρεσίες υγείας μετά από τη διάγνωση σπανίου δυσμορφικού συνδρόμου, δεδομένου ενός ποσοστού επίτευξης διάγνωσης της τάξης του 45,5% (Douzgou et al. 2015).

Οι ΤΑΝΓ (εξωμική και γενωμική ανάλυση) μεταμορφώνουν το τοπίο για τα άτομα και τις οικογένειες με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές μέσω της ανακάλυψης των μοριακών αιτιών αυτών και θεωρούνται «επανάσταση» στην ιατρική έρευνα και πρακτική (Biesecker, 2010). Η πρόοδος στην εφαρμογή αυτών των τεχνολογιών καθώς και των αντίστοιχων συστημάτων πληροφορικής σημαίνει ότι η έγκαιρη διάγνωση θα γίνει το πρότυπο της περίθαλψης για τα άτομα με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές (Newman and

Black, 2014). Η συνολική διαγνωστική απόδοση μετά από γενωμική ανάλυση αναφέρθηκε πρόσφατα ως 62% σε μια επιλεγμένη ομάδα ατόμων με σοβαρή νοητική υστέρηση (Gilissen, 2014). Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, μια τέτοια διαγνωστική απόδοση είναι πιθανό να συνδεθεί με μία αντίστοιχη αύξηση της ζήτησης σε υπηρεσίες υγείας και αυτό απαιτεί ποσοτικοποίηση σε μελλοντικές μελέτες.

## **ΨΗΦΙΑΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ**

Στην συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό νέας, κλινικής διάγνωσης μετά από αξιολόγηση σε μια κλινική υπηρεσία δυσμορφολογίας (38,7% και 47%, αντίστοιχα σε ΜΔΥ and UKDS) σε σύγκριση με το DDS (22,5%). Πιστεύουμε ότι αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το DDS ήταν μια υπηρεσία που προσφέρθηκε για τη διάγνωση των ασθενών με σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα, οι οποίοι είχαν ήδη εξεταστεί και, πολλές φορές επανεξεταστεί, από έναν επαγγελματία Ιατρικής Γενετικής. Αυτό αντικατοπτρίζεται επίσης στην παραπομπή ανάλογα με την ειδικότητα, όπως αυτή περιγράφεται στην **Εικόνα 10**. Με τον τρόπο αυτό, η διαγνωστική απόδοση κατά 22,5% στο DDS αντανάκλα, δυνητικά, την πρόσθετη διαγνωστική αξία ενός δικτύου εμπειρογνομόνων σε σύγκριση με την κλασική συνεδρία δυσμορφολογίας. Αν δεχθούμε αυτή την υπόθεση και προσθέσουμε τη διαγνωστική απόδοση 22,5% του DDS είτε στο 38,7%, είτε στο 47% των κλινικών συνεδριών, όπως αυτό παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη, τα παράγωγα ποσοστά, 61,2% και 69,5%, είναι πολύ παρόμοια με εκείνα που αναφέρονται ως διαγνωστική απόδοση μετά από γενωμική ανάλυση [62%, (Gilissen, 2014)] και έτσι συγκρίνονται θετικά με εκείνα τα αποτελέσματα.

Τα ποσοστά παροχής πληροφοριών σχετικά με την πιθανότητα επανεμφάνισης (ΠΕ) ενός γενετικού συνδρόμου είναι επίσης χαμηλότερα στο *DDS* (17%) από ό, τι στις κλινικές Δυσμορφολογίας (81,8% στην ΜΔΥ και 43% στο *UKDS*). Η διαφορά αυτή μπορεί να αντανακλά τη μεγαλύτερη βαρύτητα που δίνεται σε αυτό στις υπηρεσίες σε Ελλάδα και Ισραήλ, όπου, σύμφωνα με την εμπειρία μας, πολλές από τις συνεδρίες δυσμορφολογίας προκύπτουν στο προγεννητικό πλαίσιο. Για μια ακόμη φορά, το ποσοστό παροχής πληροφοριών σχετικά με την ΠΕ που προτείνεται από το *DDS* πιθανόν να αντανακλά την πρόσθετη αξία της εμπειρίας ενός δικτύου εμπειρογνομόνων. Οι *Gilisen* και συνεργάτες (2014) δείχνουν ότι οι τεχνολογίες γενωμικής ανάλυσης είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό της πιθανότητας επανεμφάνισης της γενετικής νόσου στις οικογένειες.

Ως περαιτέρω επιβεβαίωση προηγούμενων αποτελεσμάτων μας, το *DDS* δείχνει συγκεκριμένη επίδραση στη διάγνωση και οριοθέτηση νέων δυσμορφικών συνδρόμων, σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες (*Douzgou et al*, 2014). Το αποτέλεσμα αυτό αντανακλά την εμπειρία των διεθνών εμπειρογνομόνων του *DDS*, οι οποίοι πιθανώς αποκλείουν με εγκυρότητα άλλα, γνωστά σύνδρομα. Επιπλέον, η ομάδα εμπειρογνομόνων του *DDS* προσέφερε πιθανή διαφορική διάγνωση σε όλες τις περιπτώσεις, συγκριτικά με αντίστοιχα χαμηλότερα ποσοστά στις κλινικές υπηρεσίες. Με την έλευση των TANΓ, μια ψηφιακή υπηρεσία μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής ερμηνείας των ευρημάτων πριν από την κλινική τους χρήση.

## **ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΔΥΣΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑΣ: ΕΝΑ ΟΡΑΜΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ**

Οι TANΓ έθεσαν ένα νέο παράδειγμα προς ένα μοντέλο διάγνωσης των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων. Έως σήμερα, η κλινική διάγνωση συνήθως προηγείται των γενετικών εξετάσεων ενώ το αντίθετο ή «αντίστροφη φαινοτύπηση» θα είναι τώρα η βασική μέθοδος στην παροχή φροντίδας για τον ασθενή με σπάνιο δυσμορφικό σύνδρομο, υπό την προϋπόθεση ότι θα μπορούμε να χειριστούμε κατάλληλα και να ανακρίνουμε τις τεράστιες βάσεις δεδομένων που σχηματίζονται από τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων. Κατά τη «γενωμική εποχή» είναι πιθανό να πραγματοποιηθεί σημαντική αλλαγή, στον πυρήνα των υπηρεσιών δυσμορφολογίας. Ο κλινικός γενετιστής, δυσμορφολόγος είναι πιθανό να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κλινική ερμηνεία των ευρημάτων γενωμικής ανάλυσης, μέσω λεπτομερούς φαινοτύπησης και ως μέλος μιας διεπιστημονικής ομάδας. Επιπλέον, αναμένεται να διαδραματίσει κύριο ρόλο στην κλινική διαχείριση του ασθενούς και, ενδεχομένως, στη θεραπεία. Μακροπρόθεσμα, μπορούμε να φανταστούμε την εμφάνιση του «Γενωμικού Δυσμορφολόγου» που θα είναι υπεύθυνος για την ερμηνεία του γενετικού κώδικα μιας οικογένειας ή ενός ζευγαριού με στόχο τη μείωση ή την εξάλειψη της πιθανότητας ΣΑ και νοητικής υστέρησης.

Σύμφωνα με την εμπειρία μας μέχρι σήμερα, οι TANΓ φαίνεται να επεκτείνουν και όχι να περιορίζουν τις υπηρεσίες δυσμορφολογίας. Στην πραγματικότητα, με την έλευση των TANΓ ζητείται, αυξανόμενα, λεπτομερής φαινοτύπηση ως συμπληρωματική της ερμηνείας γενωμικών δεδομένων, έως τον καθορισμό νέων κλινικών οντοτήτων. Με την διάγνωση δυσμορφικών συνδρόμων σε ασθενείς των οποίων η γενετική νόσος δεν είχε αναγνωριστεί

μέχρι πρότινος, θα υπάρξει και η δυνατότητα μελέτης της φυσικής εξέλιξης αυτών των νόσων με απώτερο στόχο τη θεραπεία.

Η βελτιωμένη διάγνωση σπανίων συνδρόμων θα οδηγήσει στην αυξημένη ανάγκη συμμετοχής των κλινικών γενετιστών στην ανάπτυξη στρατηγικής περίθαλψης για αυτούς τους ασθενείς καθώς και στην καθοδήγηση άλλων επαγγελματιών του χώρου της υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα τους. Επίσης, ο κλινικός γενετιστής, θα πρέπει να συμβάλλει στις στρατηγικές προγεννητικού ελέγχου, την εκπαίδευση του ασθενούς / της οικογένειας / του κοινού σχετικά με τη χρήση των γονιδιωμάτων τους και να συμμετέχει στη συζήτηση σχετικά με τις ηθικά όρια για τη χρήση της γενωμικής τεχνολογίας.

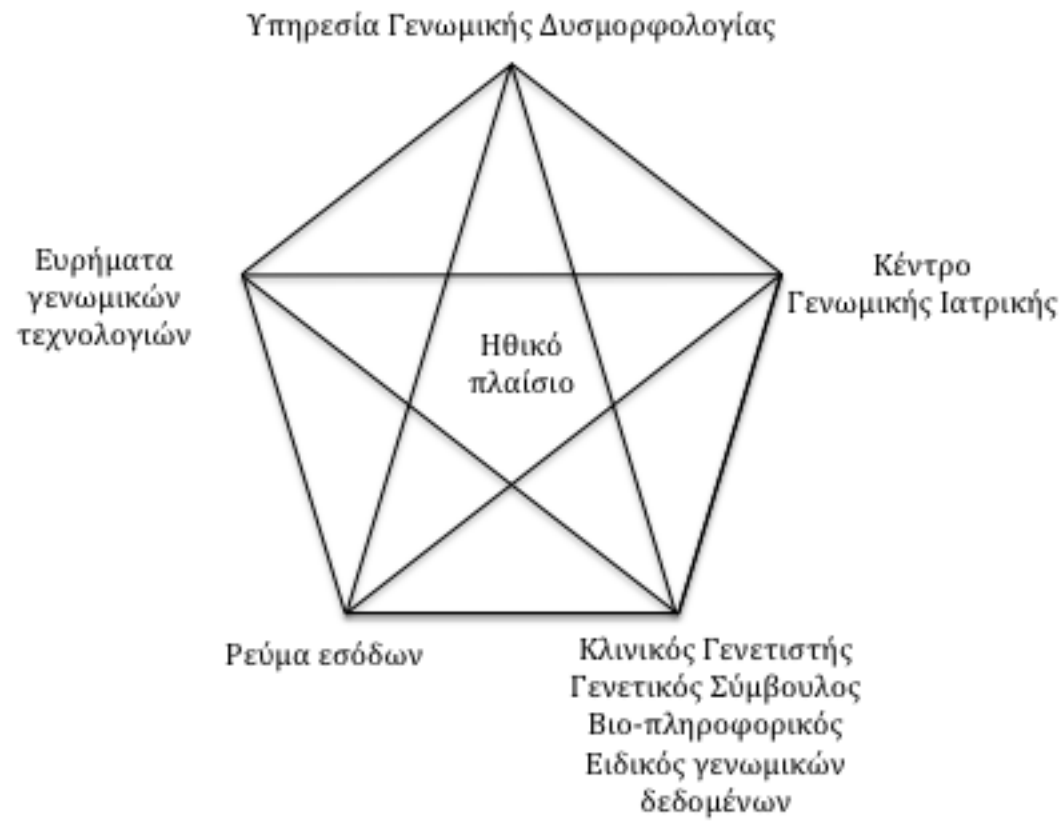
Φανταζόμαστε τις μελλοντικές υπηρεσίες Γενωμικής Δυσμορφολογίας ως ένα σημείο συνάντησης μεταξύ των επαγγελματιών στον τομέα της γενετικής, ένα κομμάτι των υποδομών υγείας που μπορεί να είναι ένα Κλινικό Κέντρο Γενωμικής Ιατρικής ή ένα αποθετήριο δεδομένων υγείας, τα ίδια τα ευρήματα, συμπεριλαμβανομένων των παρελειπόμενων, καθώς και ένα ρεύμα εσόδων (**Εικόνα 11**). Σε αντίθεση με τις κλινικές γενετικές, αυτή μπορεί να είναι μία ηλεκτρονική υπηρεσία ή επιχείρηση, διαθέσιμη σε σύννεφα δεδομένων (*data clouds*)<sup>13</sup>, η οποία θα μπορεί να χρησιμοποιείται ανάλογα με την τοπική ζήτηση (Douzgou et al, 2015).

---

<sup>13</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Cloud\\_storage](http://en.wikipedia.org/wiki/Cloud_storage)

**Εικόνα 11.**

Υπηρεσίες Δυσμορφολογίας - ένα όραμα για το μέλλον.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει παραδείγματα μεμονωμένων περιστατικών, Ελλήνων ασθενών, με εξαιρετικά σπάνια χρωμοσωμικά σύνδρομα διεγνωσμένα μέσω ΧΑΜ καθώς και με δυσμορφικά σύνδρομα από ιδρυτική μετάλλαξη: και στις δύο κατηγορίες, μια υπηρεσία δυσμορφολογίας είχε συγκεκριμένο αντίκτυπο στην οριοθέτηση και εμπλουτισμό των αντίστοιχων φαινοτύπων, στην παροχή πληροφοριών σχετικών με τη πρόγνωση των ασθενών και στην δημιουργία υποθέσεων σχετικά με τους υποκείμενους παθολογικούς μηχανισμούς.

Όσον αφορά τα σπάνια, μη διεγνωσμένα, δυσμορφικά σύνδρομα, η συγκεκριμένη μελέτη αποδεικνύει πως μια ψηφιακή υπηρεσία για τη κλινική διάγνωση σπάνιων δυσμορφικών συνδρόμων παρείχε πρόσβαση, σε εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγους, για Έλληνες ασθενείς, μεταξύ άλλων, με πολύ σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα. Επίσης, μέσω αυτού του έργου, δημιουργήθηκε ένα ελεγχόμενο περιβάλλον το οποίο μας επέτρεψε να αποδείξουμε ότι: (1) είναι δυνατόν να γίνει κλινική διάγνωση σπάνιου δυσμορφικού συνδρόμου επί της βάσης κλινικών φωτογραφιών και λίγων, συγκεκριμένων, κλινικών στοιχείων; (2) η πρόσβαση σε υπηρεσίες δυσμορφολογίας είναι μεταβλητή; (3) είναι δυνατή η προσπάθεια καθορισμού του αντίκτυπου της πρόσβασης σε εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγους; (4) το κόστος μιας ψηφιακής υπηρεσίας δυσμορφολογίας η οποία παρέχει αξιολογήσεις από 5 εμπειρογνώμονες κατά μέσο όρο, με ολικό χρόνο παροχής κλινικής διάγνωσης 36 ημέρες, ήταν, κατά μέσο όρο, 127 Ευρώ, ανά περίπτωση και (5) ότι όλα τα παραπάνω ήταν δυνατά με τη χρήση μιας ασφαλούς διεπαφής

δεδομένων με βάση το διαδίκτυο (*web-based interface*) και την κατάλληλη διαδικασία συναίνεσης.

Δείξαμε επίσης ότι είναι πιο πιθανό μια ΧΑΜ να εκτελεστεί αν προταθεί στην UKDS και όχι στην ΜΔΥ. Αυτό το δεδομένο αντανακλά πιθανότατα τις διαφορές δυνατότητας πρόσβασης σε γενετικές εξετάσεις λόγω των συγκεκριμένων περιορισμών στη χρηματοδότηση τους, στις μεσογειακές χώρες. Δείξαμε επίσης ότι, η πρώτη επίσκεψη σε μια κλινική δυσμορφολογίας είναι πιο σημαντική, όσον αφορά την επίτευξη κλινικής διάγνωσης, από ό, τι η επανεξέταση. Αποδείξαμε επίσης ότι μια επιβεβαιωμένη διάγνωση ενός δυσμορφικού γενετικού συνδρόμου μειώνει σημαντικά τα αιτήματα για άλλες, μη γενετικές, εργαστηριακές έρευνες. Αντίθετα, αυξάνει τις παραπομπές για επανεξέταση από άλλους ειδικούς και, σε πίο σημαντικό βαθμό ( $t$ -test 8,244), αυξάνει τις παραπομπές για τον έλεγχο πιθανών συσχετιζόμενων επιπλοκών. Η μελέτη μας αποτελεί την πρώτη ποσοτικοποίηση της ζήτησης υπηρεσιών υγείας, μετά τη διάγνωση ενός δυσμορφικού, γενετικού συνδρόμου.

Στην εποχή της γενωμικής ιατρικής, το μείγμα της ειδικής γνώσης στην δυσμορφολογία και των τεχνολογιών αλληλούχισης νέας γενιάς (εξωμική και γενωμική ανάλυση) θα είναι πολύ παραγωγικό τόσο στην έρευνα όσο και στη μεταφορά στην κλινική διαχείριση.

Παρά το γεγονός ότι οι τεχνολογίες θα εξελίσσονται πάντα, ο τελικός ρόλος του Κλινικού Γενετιστή θα είναι πάντα να έχει επίγνωση ότι στο κέντρο όλων αυτών υπάρχει ένας ασθενής με μια σπάνια, πολύπλοκη κλινική κατάσταση και η οικογένειά του.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Συμπληρωματικός Πίνακας 1.

#### Αλφαβητική Λίστα των 39 Συμμετεχόντων Χωρών στο DDS.

---

Αλβανία  
Αυστραλία  
Βέλγιο  
Βραζιλία  
Γαλλία  
Γερμανία  
Δανία  
Ελβετία  
Ελλάδα  
Εσθονία  
Η.Π.Α.  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Ιρλανδία  
Ισπανία  
Ισραήλ  
Ιταλία  
Καναδάς  
Κάτω Χώρες  
Κίνα  
Κόστα Ρίκα  
Κροατία  
Κύπρος  
Λάτβια  
Λιθουανία  
Μαρόκκο  
Νέα Ζηλανδία  
Νορβηγία  
Νότια Αφρική  
Πολωνία  
Πορτογαλία  
Ρουμανία  
Σαουδική Αραβία  
Σλοβακία  
Σλοβενία  
Σουηδία  
Σρι Λάνκα  
Ταϊβάν  
Τουρκία  
Φινλανδία

**Συμπληρωματική Εικόνα 1.** Λίστα των 33 Εμπειρογνομένων Δυσμορφολόγων του DDS.

|                                     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Dr. Jeanne Amiel                    | Paris, France               |
| Dr. Michael Baraitser               | London, UK                  |
| Dr. Louise Brueton                  | Birmingham, UK              |
| Prof. Han Brunner *                 | Nijmegen, Netherland        |
| Dr Krystyna Chrzanowska             | Warsaw, Poland              |
| Prof. Jill Clayton Smith *          | Manchester, UK              |
| Prof. Bruno Dallapiccola *          | San Giovanni Rotundo, Italy |
| Dr. Miguel del Campo Casanelles     | Barcelona, Spain            |
| Prof. Koenraad Devriendt *          | Leuven, Belgium             |
| Prof. Di Donnai                     | Manchester, UK              |
| Prof. David Fitzpatrick             | Edinburgh, UK               |
| Prof Gabriele Gillessen-Kaesbach    | Lübeck, Germany             |
| Prof. Gunnar Houge                  | Bergen, Norway              |
| Prof. Didier Lacombe                | Bordeaux, France            |
| Dr. Bronwyn Kerr                    | Manchester, UK              |
| Prof Malgorzata Krajewska-Walasek * | Warsaw, Poland              |
| Prof. Peter Meinecke                | Hamburg, Germany            |
| Dr Kay Metcalfe                     | Manchester, UK              |
| Prof. Geert Mortier                 | Edegem, Belgium             |
| Dr. Sylvie Odent                    | Rennes, France              |
| Prof. Nicole Philip *               | Marseille, France           |
| Dr. Trine Prescott                  | Oslo, Norway                |
| Prof. Anita Rauch                   | Zurich, Switzerland         |
| Dr. Annick Raas-Rothschild          | Jerusalem, Israel           |
| Prof. Olaf Rittinger                | Salzburg, Austria           |
| Dr. Riitta Salonen                  | Helsinki, Finland           |
| Dr. Connie Schrandner-Stumpel       | Maastricht, Netherlands     |
| Dr. Mohnish Suri                    | Nottingham, UK              |
| Prof. Karen Temple                  | Southampton, UK             |
| Dr. John Tolmie                     | Glasgow, UK                 |
| Dr. Ineke van der Burgt             | Nijmegen, Netherlands       |
| Prof. Alain Verloes                 | Paris, France               |
| Dr. Dagmar Wieczorek                | Essen, Germany              |
| Prof. Martin Zenker                 | Magdeburg, Germany          |

**Συμπληρωματικός Πίνακας 2. Αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων των κλινικών διαγνώσεων στις κλινικές Δυσμορφολογίας.**

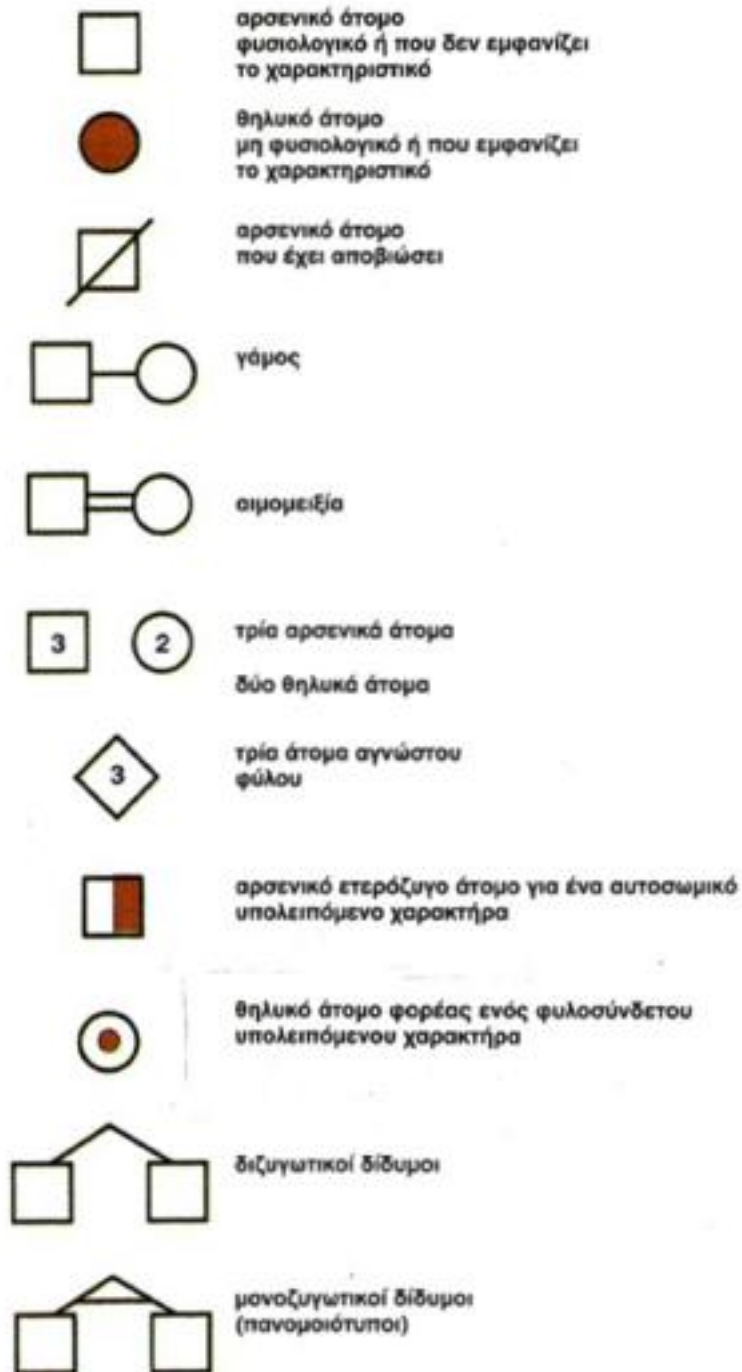
| Σύνδρομο (OMIM)  | Γενετική αιτία | ΜΔΥ         | UKDS        |
|--|----------------|-------------|-------------|
| 1 <i>Achondroplasia (100800)</i>   | γνωστή         | -           | 1 Θ/1       |
| 2 <i>Beckwith-Wiedemann syndrome (130650)</i>  | γνωστή         | 2 Θ/2       | 1 Θ/1       |
| 3 <i>Adrenal hyperplasia, congenital, due to 21-hydroxylase deficiency (201910)</i>  | γνωστή         | 1 Θ/1       | -           |
| 4 <i>Cantu syndrome (239850)</i>   | γνωστή         | δεν έγινε/1 | -           |
| 5 <i>Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO) (613089)</i> | ετερογενής     | -           | δεν έγινε/1 |
| 6 <i>Cardio-Facio-Cutaneous syndrome (115150)</i>  | ετερογενής     | 1 Θ/1       | -           |
| 7 <i>Carpenter syndrome (614976), (201000)</i>   | γνωστή         | -           | δεν έγινε/1 |
| 8 <i>CHARGE syndrome (214800)</i>  | γνωστή         | -           | δεν έγινε/1 |
| 9 <i>Coffin-Lowry syndrome (303600)</i>  | ετερογενής     | -           | δεν έγινε/1 |
| 10 <i>Cohen (216550)</i>   | γνωστή         | 2 Θ/2       | -           |
| 11 <i>Cong Contracture Arachnodactyly (121050)</i>   | γνωστή         | -           | δεν έγινε/1 |
| 12 <i>Costello syndrome (218040)</i>   | ετερογενής     | δεν έγινε/1 | -           |
| 13 <i>Crouzon (123500)</i>   | γνωστή         | δεν έγινε/1 | -           |
| 14 <i>Dubowitz syndrome (23370)</i>  | άγνωστη        | 1           | -           |
| 15 <i>Ectodermal dysplasia 1, hypohidrotic, X-linked (300451)</i>  | γνωστή         | -           | 1 Θ/1       |
| 16 <i>Ehlers-Danlos syndrome, type VIIC -Arthrochalasia (225410)</i>   | γνωστή         | δεν έγινε/1 | -           |
| 17 <i>Ehlers-Danlos syndrome, autosomal dominant, hypermobility type (130020)</i>  | γνωστή         | -           | δεν έγινε/2 |
| 18 <i>Epileptic Encephalopathy CACNA2D2 (607082)</i>   | γνωστή         | δεν έγινε/1 | -           |
| 19 <i>Gomez-Lopez-Hernandaz (601853)</i>   | άγνωστη        | -           | 1           |
| 20 <i>Haddad syndrome (208890)</i>   | γνωστή         | 1 Θ/1       | -           |
| 21 <i>Hypochondroplasia (146000)</i>   | γνωστή         | -           | δεν έγινε/1 |

|    |  |            |             |             |
|----|--|------------|-------------|-------------|
| 22 | <i>Incontinentia pigmenti (308300)</i>   | γνωστή     | δεν έγινε/1 | 1 Θ/1       |
| 23 | <i>Kabuki syndrome (147920)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/4       | 1 Θ/1       |
| 24 | <i>Kearns-Sayre Syndrome (530000)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 25 | <i>Leri-Weill dyschondrosteosis (127300)</i>   | γνωστή     | -           | δεν έγινε/1 |
| 26 | <i>Leber Hereditary Optic Neuropathy, LHON (535000)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 27 | <i>Marfan syndrome (154700)</i>  | γνωστή     | δεν έγινε/1 | 4 Θ/4       |
| 28 | <i>Megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome, somatic (602501)</i>                   | ετερογενής | δεν έγινε/1 | -           |
| 29 | <i>Megalencephaly-perisylvian polymicrogyria-postaxial polydactyly (603387)</i>                          | ετερογενής | -           | δεν έγινε/1 |
| 30 | <i>Menkes disease (309400)</i>   | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 31 | <i>Microcephaly with or without chorioretinopathy, Lymphedema, or Mental retardation- MCLMR (152950)</i> | ετερογενής | -           | δεν έγινε/1 |
| 32 | <i>Mowat-Wilson syndrome (235730)</i>  | γνωστή     | 2 Θ/2       | -           |
| 33 | <i>Mucopolysaccharidosis type IIIB (Sanfilippo B) (252920)</i>   | γνωστή     | δεν έγινε/1 | -           |
| 34 | <i>Myopathy due to myoadenylate deaminase deficiency (615511)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 35 | <i>Nail-patella syndrome (161200)</i>  | γνωστή     | -           | δεν έγινε/1 |
| 36 | <i>Neurofibromatosis, type 1 (162200)</i>  | γνωστή     | δεν έγινε/1 | -           |
| 37 | <i>Noonan syndrome (163950)</i>  | ετερογενής | 2 Θ/2       | -           |
| 38 | <i>Oculo-Auricular syndrome (612109)</i>   | γνωστή     | -           | δεν έγινε/1 |
| 39 | <i>Opitz-Frias syndrome (145410)</i>   | γνωστή     | δεν έγινε/1 | -           |
| 40 | <i>Osteogenesis Imperfecta I (166200)</i>  | γνωστή     | -           | δεν έγινε/1 |
| 41 | <i>Peeling skin syndrome (270300)</i>  | γνωστή     | -           | δεν έγινε/1 |
| 42 | <i>Poland syndrome (173800)</i>  | άγνωστη    | 1           | -           |
| 43 | <i>Prader-Willi syndrome (176270)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 44 | <i>Primary Hyperoxaluria type 1 (59900)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |
| 45 | <i>Pseudohypoadosteronism, type II (614496)</i>  | γνωστή     | 1 Θ/1       | -           |

|  |  |                 |                         |                    |
|--|--|-----------------|-------------------------|--------------------|
| 46   | <i>Pseudoxanthoma elasticum (264800)</i>                     | γνωστή          | -                       | 1 Θ/1              |
| 47   | <i>Rett syndrome (312750)</i>                                | γνωστή          | -                       | 1 Θ/1              |
| 48   | <i>Schinzel-Giedion midface retraction syndrome (269150)</i> | γνωστή          | δεν έγινε/1             | -                  |
| 49   | <i>Sensenbrenner syndrome (218330)</i>                       | ετερογενής      | 1 Θ/1                   | -                  |
| 50   | <i>SEX Dis 46XX+SRY</i>                                      | γνωστή          | 1 Θ/1                   | -                  |
| 51   | <i>Sotos syndrome (117550)</i>                               | γνωστή          | δεν έγινε/1             | -                  |
| 52   | <i>Stickler syndrome (108300)</i>                            | γνωστή          | αναμένονται/2           | -                  |
| 53   | <i>Tuberous sclerosis-1 (191100)</i>                         | γνωστή          | -                       | 1 Θ/1              |
| 54   | <i>Tuberous sclerosis-2 (191092)</i>                         | γνωστή          | -                       | 1 Θ/1              |
| 55   | <i>Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (254090)</i>        | γνωστή          | δεν έγινε/1             | -                  |
| 56   | <i>van der Woude syndrome (119300)</i>                       | γνωστή          | δεν έγινε/1             | -                  |
| 57   | <i>Williams-Beuren syndrome (194050)</i>                     | γνωστή          | -                       | 1 Θ/1              |
| 58   | <i>Wilson disorder (277900)</i>                              | γνωστή          | 1 Θ/1                   | -                  |
| <b>Αριθμός περιστατικών που εξετάστηκαν/δεν εξετάστηκαν εργαστηριακά (%) (Θ:Θετικό αποτέλεσμα)</b> |  |                 | 25 (56.8 %) /18 (40.9%) | 14 (48%) /15 (52%) |
| <b>Ομάδες συνδρόμων</b>  |  |                 |                         |                    |
| 1  | <i>Bardet-Biedl (229900)</i>                                 | γνωστή          | δεν έγινε/1             | -                  |
| 2  | <i>Capillary malformations, hereditary (163000)</i>          | ετερογενής      | -                       | δεν έγινε/1        |
| 3  | <i>Charcot-Marie-Tooth</i>                                   | ετερογενής      | -                       | δεν έγινε/1        |
| 4  | <i>Collodion baby</i>  | άγνωστη         | 1                       | -                  |
| 5  | <i>Constricting Bands, Congenital (217100)</i>               | άγνωστη         | 3                       | δεν έγινε/2        |
| 6  | <i>Craniosynostosis</i>                                      | ετερογενής      | δεν έγινε/1             | -                  |
| 7  | <i>Ehlers-Danlos</i>   | ετερογενής      | δεν έγινε/1             | -                  |
| 8  | <i>Encephalo-Cranio-Cutaneous- Lipomatosis (613001)</i>      | άγνωστη         | -                       | -                  |
| 9  | <i>Environmental causes/alcohol/drug prenatal exposure</i>   | πολυπαραγοντική | -                       | δεν έγινε/4        |
| 10   | <i>Hemifacial microsomia (164210)</i>                        | άγνωστη         | 1                       | 1                  |
| 11   | <i>Moebius sequence (157900)</i>                             | άγνωστη         | 1                       | -                  |

|                             |   |            |             |             |
|-----------------------------|---|------------|-------------|-------------|
| 12                          | <i>Phacomatosis Pigmentovascularis</i>  | ετερογενής | -           | δεν έγινε/1 |
| 13                          | <i>Angelman-like</i>  | ετερογενής | δεν έγινε/3 | -           |
| 14                          | <i>RAS-MARK</i>   | ετερογενής | δεν έγινε/4 | -           |
| 15                          | <i>Septooptic dysplasia (182230)</i>  | ετερογενής | -           | δεν έγινε/1 |
| 16                          | <i>Short Stature Idiopathic</i>   | ετερογενής | δεν έγινε/1 | -           |
| 17                          | <i>Silver-Russell-like (180860)</i>   | ετερογενής | δεν έγινε/1 | δεν έγινε/1 |
| 18                          | <i>Skeletal Dysplasia</i>   | ετερογενής | δεν έγινε/1 | -           |
| 19                          | <i>Spondylocostal dysostosis</i>  | ετερογενής | -           | δεν έγινε/1 |
| 20                          | <i>VATER (192350)</i>   | άγνωστη    | 1           | 1           |
| 21                          | <i>Venous-Lymphatic malformation</i>  | ετερογενής | δεν έγινε/1 | δεν έγινε/1 |
| <b>Χρωμοσωμικά σύνδρομα</b> |   |            |             |             |
| 1                           | <i>Chromosome abnormality- Chromosome 22q11.2 deletion, distal (611867) (2 περιπτώσεις)</i> |            |             |             |
| 2                           | <i>Chromosome abnormality- Other Pathogenic (21 περιπτώσεις)</i>                            |            |             |             |
| 3                           | <i>Chromosome abnormality- VOUS (9 περιπτώσεις)</i>   |            |             |             |
| 4                           | <i>Down (605298) (2 περιπτώσεις)</i>  |            |             |             |

Συμπληρωματική Εικόνα 2. Επεξήγηση συμβόλων γενετικής της Εικόνας 8.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aldred MA, Sanford RO, Thomas NS, Barrow MA, Wilson LC, Brueton LA, Bonaglia MC, Hennekam RC, Eng C, Dennis, NR and R. Trembath RC. 2004. Molecular Analysis of 20 Patients with 2q37.3 Monosomy: Definition of Minimum Deletion Intervals for Key Phenotypes. *J Med Genet* 41;6: 433-9.
2. Alkuraya FS, Kimonis VE, Holt L, and Murata-Collins JL. 2005. A Patient with a Ring Chromosome 2 and Microdeletion of 2q Detected Using Fish: Further Support for "Ring Chromosome 2 Syndrome". *Am J Med Genet A* 132;4: 447-9.
3. Aymé S, Rodwell C. 2014. The European Union Committee of Experts on Rare Diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis.* 9:30.
4. Rauch A, Wiczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, Albrecht B, Bartholdi D, Beygo J, Di Donato N, Dufke A, Cremer K, Hempel M, Horn D, Hoyer J, Joset P, Röpke A, Moog U, Riess A, Thiel CT, Tzschach A, Wiesener A, Wohlleber E, Zweier C, Ekici AB, Zink AM, Rump A, Meisinger C, Grallert H, Sticht H, Schenck A, Engels H, Rappold G, Schröck E, Wieacker P, Riess O, Meitinger T, Reis A, Strom TM. 2012. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 10;380:1674-82.
5. Basel-Vanagaite L, Dallapiccola B, Ramirez-Solis R, Segref A, Thiele H, Edwards A, Arends MJ, Miró X, White JK, Désir J, Abramowicz M, Dentici



- ML, Lepri F, Hofmann K, Har-Zahav A, Ryder E, Karp NA, Estabel J, Gerdin AK, Podrini C, Ingham NJ, Altmüller J, Nürnberg G, Frommolt P, Abdelhak S, Pasmanik-Chor M, Konen O, Kelley RI, Shohat M, Nürnberg P, Flint J, Steel KP, Hoppe T, Kubisch C, Adams DJ, Borck G. 2012. Deficiency for the ubiquitin ligase UBE3B in a blepharophimosis-ptosis-intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet* 91(6):998-1010.
6. Biesecker LG. 2010. Exome sequencing makes medical genomics a reality. *Nat Genet* 42:13–14.
  7. Bijlsma EK, Aalfs CM, Sluitjer S, Oude Luttikhuis ME, Trembath RC, Hoovers JM, and Hennekam RC. 1999. Familial Cryptic Translocation between Chromosomes 2qter and 8qter: Further Delineation of the Albright Hereditary Osteodystrophy-Like Phenotype. *J Med Genet* 36;8: 604-9.
  8. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgson S. Changes in psychological distress after cancer genetic counselling: a comparison of affected and unaffected women. 2002. *Br J Cancer* 86;1:43-50.
  9. Boudreau K, Lakhani K. 2013. Using the crowd as an innovation partner. *Harv Bus Rev* 91;4:60-9.
  10. Brabham DC, Ribisl KM, Kirchner TR, Bernhardt JM. 2014. Crowdsourcing applications for public health. *Am J Prev Med* 46;2:179-87.
  11. Bugiani M, Gyftodimou Y, Tsimpouka P, Lamantea E, Katzaki E, d'Adamo P, Nakou S, Georgoudi N, Grigoriadou M, Tsina E, Kabolis N, Milani D, Pandelia E, Kokotas H, Gasparini P, Giannoulia-Karantana A, Renieri A, Zeviani M, Petersen MB. 2008. Cohen syndrome resulting from a novel

- large intragenic COH1 deletion segregating in an isolated Greek island population. *Am J Med Genet Part A* 146: 2221–2226.
12. Carter MT, Dyack S, Richer J. 2010. Distal trisomy 10q syndrome: Phenotypic features in a child with inverted duplicated 10q25.1-q26.3. *Clin Dysmorphol* 19:140–145.
  13. Casas KA, Mononen TK, Mikail CN, Hased SJ, Li S, Mulvihill JJ, Lin HJ and Falk RE. 2004. Chromosome 2q Terminal Deletion: Report of 6 New Patients and Review of Phenotype-Breakpoint Correlations in 66 Individuals. *Am J Med Genet A* 130A;4:331-9.
  14. Chaabouni M, Le Merrer M, Raoul O, Prieur M, de Blois MC, Philippe A, Vekemans M and Romana SP. 2006. Molecular Cytogenetic Analysis of Five 2q37 Deletions: Refining the Brachydactyly Candidate Region. *Eur J Med Genet.* 49;3: 255-63.
  15. Chandler KE, Biswas S, Lloyd IC, Parry N, Clayton-Smith J, Black GC. 2002. The ophthalmic findings in Cohen syndrome. *Br J Ophthalmol* 86:1395–1398.
  16. Chandler KE, Kidd A, Al-Gazali L, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Black GC, Clayton-Smith J. 2003. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 40:233–241.
  17. Chen CP, Lin CJ, Chang TY, Chern SR, Wu PS, Chen YT, Su JW, Lee CC, Chen LF and Wang W. 2013. Prenatal diagnosis of ring chromosome 2 with lissencephaly and 2p25.3 and 2q37.3 microdeletions detected using array comparative genomic hybridization. *Gene* 519;1:164-8.
  18. Chen CP, Chen M, Chern SR, Wu PS, Chang SP, Lee DJ, Chen YT, Chen LF, Su JW, Hwa-Ruey Hsieh A, Hwa-Jiun Hsieh A and Wang W. 2012. Prenatal

- diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from ring chromosome 2. *Taiwan J Obstet Gynecol* 51;3: 411-7.
19. Clemens T, Michelsen K, Commers M, Garel P, Dowdeswell B, Brand H. 2014. European hospital reforms in times of crisis: aligning cost containment needs with plans for structural redesign? *Health Policy* 117:6-14.
  20. Côté GB, Katsantoni A and Deligeorgis D. 1981. The Cytogenetic and Clinical Implications of a Ring Chromosome 2. *Ann Genet* 24;4:231-5.
  21. Dallapicola B, Novelli A. 2006. *Genetica medica essenziale*. Rome, Italy: Il Mondadori.
  22. Devriendt K, Matthijs G, Holvoet M, Schoenmakers E, Fryns JP. 1999. Triplication of distal chromosome 10q. *J Med Genet* 36:242-245.
  23. Donnai D. 2002. Genetic services. *Clin Genet* 61: 1-6.
  24. Douzgou S, Chervinsky E, Gyftodimou Y, Kitsiou-Tzeli S, Shalev S, Kanavakis E, Donnai D, Clayton-Smith J. 2015. Dymorphology Services: a snapshot of current practices and a vision for the future. *Clin Genet* Feb 15.
  25. Douzgou S, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K; DYSCERNE expert panel. 2014. Dymorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service. *Eur J Hum Genet* 22:327-32.
  26. Douzgou S, Petersen MB. 2011. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin Genet* 79;6:501-6.

27. Douzgou S, Samples JR, Georgoudi N, Petersen MB. 2011. Ophthalmic findings in the Greek isolate of Cohen syndrome. *Am J Med Genet A* 155A;3:534-9.
28. DYSCERNE. [www.dyscerne.org](http://www.dyscerne.org). Last accessed on 13 November 2012.
29. Editorial. 2012. Can we all just get along? *Nat Genet* 44;8:833.
30. Estellés-Arolas E, González-Ladrón-de-Guevara F. 2012. Towards an Integrated Crowdsourcing Definition. *Journal of Information Science* 38: 189-200.
31. Evans-Jones G, Walker S, Howard OJ. 1983. A further case of monosomy 10qter. *Clin Genet* 24:216-219.
32. Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, Robin NH, Wilhelmsen KC, Träskelin AL, Kolehmainen J, Lehesjoki AE, Wiznitzer M, Warman ML. 2004. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet A* 128;1:23-8.
33. FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis) technology, <http://www.fdna.com/>. Last accessed November 15 2015.
34. Ferry Q, Steinberg J, Webber C, FitzPatrick DR, Ponting CP, Zisserman A, Nellåker C. Diagnostically relevant facial gestalt information from ordinary photos. *Elife*;3:e02020.
35. Fisher AM, Ellis KH, Browne CE, Barber JC, Barker M, Kennedy CR, Foley H, and Patton MA. 1994. Small Terminal Deletions of the Long Arm of Chromosome 2: Two New Cases. *Am J Med Genet* 53;4:366-9.
36. Fryns JP, Kleczkowska A, Fivez H, Van den Berghe H. 1989. Severe midline fusion defects in a newborn with 10q26-qter deletion. *Ann Genet* 32:124-125.

37. Ghaziuddin M, Burmeister M. 1999. Deletion of Chromosome 2q37 and Autism: A Distinct Subtype? *J Autism Dev Disord* 29;3:259-63.
38. Giardino DP, Finelli S, Russo G, Gottardi O, Rodeschini Atza MG, Natacci F, and Larizza L. 2002. Small Familial Supernumerary Ring Chromosome 2: Fish Characterization and Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Med Genet* 111;3:319-23.
39. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BW, Willemsen MH, Kwint M, Janssen IM, Hoischen A, Schenck A, Leach R, Klein R, Tearle R, Bo T, Pfundt R, Yntema HG, de Vries BB, Kleefstra T, Brunner HG, Vissers LE, Veltman JA. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. 2014. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 511;7509:344-7.
40. Godard B, Kääriäinen H, Kristoffersson U, Tranebjaerg L, Coviello D, Aymé S. 2003. Provision of genetic services in Europe: current practices and issues. *Eur J Hum Genet* 11(Suppl 2):S13-48.
41. Hampshire DJ, Ayub M, Springell K et al. MORF syndrome (mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis), a new autosomal recessive disorder, links to 9q34. 2006. *Eur J Hum Genet* 14 ;5: 543-548.
42. Harper P. 2010. *Practical Genetic Counselling* (7th Edition ed.). London, United Kingdom: Edward Arnold (Publishers) Ltd.
43. Harris R, Reid M. 1997 Medical genetic services in 31 countries: an overview. *Eur J Hum Genet* 5(Suppl 2): 3-21.

44. Harris C, Porphyriou E. 2007. The Greek diaspora: Italian port cities and London, c.1400-1700. In *Cities and cultural transfer in Europe*. (pp. 65-86). Cambridge,: Calabi D, Christensen ST, eds.
45. Harris J. 2000. Being a Byzantine after Byzantium: Hellenic Identity in Renaissance Italy. (Vol. 8.) *Kambos: Cambridge papers in modern Greek*.
46. Hawkes N. 2014. "Angelina effect" led to more appropriate breast cancer referrals, research shows. *BMJ* 18;349.
47. Hennekam R, Allanson J, and Krantz I. 2010. *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck*. (5th ed.). Oxford Monographs on Medical Genetics.
48. Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, Tariverdian G, Chrzanowska KH, Krajewska-Walasek M, Rajab A, Giugliani R, Neumann TE, Eckl KM, Karbasiyan M, Reis A, Horn D. 2004. Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. *Am J Hum Genet* 75:138–145.
49. Hou JW. 2003. Chromosomal 10q26 trisomy resulting from paternal t(9;10)(pter;q26.1). *J Formos Med Assoc* 102:887–892.
50. Howe, J. 2006. *The Rise of Crowdsourcing*. Wired.
51. Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in ManTM. [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim). Last accessed on 15 January 2015.
52. Khan A, Chandler K, Pimenides D, Black GC, Manson FD. 2006. Corneal ectasia associated with Cohen syndrome: A role for COH1 in corneal development and maintenance? *Br J Ophthalmol* 90:390–391.
53. Kitsiou-Tzeli S, Sismani C, Ioannides M, Bashiardes S, Ketoni A, Touliatou V, Kolialexi A, Mavrou A, Kanavakis E, and Patsalis PC. 2007. Array-Cgh

- Analysis and Clinical Description of 2q37.3 De Novo Subtelomeric Deletion. *Eur J Med Genet.* 50;1:73-8.
54. Kivitie-Kallio S, Norio R. 2001. Cohen syndrome: Essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* 102:125–135.
55. Kivitie-Kallio S, Summanen P, Raitta C, Norio R. 2000. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome. A long-term follow-up. *Ophthalmology* 107:1737–1745.
56. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Tr€askelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE. 2003. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 72:1359–1369.
57. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, Tr€askelin AL, Waris L, Saarinen A, Khan J, Gross-Tsur V, Traboulsi EI, Warburg M, Fryns JP, Norio R, Black GC, Manson FD. 2004. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* 75:122–127.
58. Kosho T, Matsushima K, Sahashi T, Mitsui N, Fukushima Y, Sobajima H, Ohashi H. 2005. "Ring Syndrome" Involving Chromosome 2 Confirmed by Fish Analysis Using Chromosome-Specific Subtelomeric Probes." *Genet Couns* 16;1: 65-70.
59. Lacassie Y, Arriaza MI, Vargas A, La Motta I. 1999. Ring 2 Chromosome: Ten-Year Follow-up Report. *Am J Med Genet* 85;2: 117-22.

60. Leonard NJ, Harley FL, Lin CC. 1999. Terminal deletion of chromosome 10q at band 26. 1: Follow up in an adolescent male with high- output renal failure from congenital obstructive uropathy. *Am J Med Genet* 86:115-117.
61. London Medical Databases. Winter-Baraitser Dysmorphology Database. [www.lmdatabases.com](http://www.lmdatabases.com). Last accessed on 5 January 2015.
62. Lucusa T, Fryns JP. 2000. Pure distal monosomy 10q26 in a patient displaying clinical features of Prader-Willi syndrome during infancy and distinct behavioural phenotype in adolescence. *Genet Couns.*11:119-126.
63. Lucusa T, Smeets E, Vermeesch JR, Fryns JP. 2002. Small terminal 10q26 deletion in a male patient with Noonan-like stigmata: Diagnosis by cytogenetic and FISH analysis. *Genet Couns* 13:417-425.
64. Lukusa T, Vermeesch JR, Holvoet M, Fryns JP, and Devriendt K. 2004. Deletion 2q37.3 and Autism: Molecular Cytogenetic Mapping of the Candidate Region for Autistic Disorder. *Genet Couns* 15;3:293-301.
65. Lyons Jones K, Crandall Jones M, del Campo, M. 2013. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult - Online and Print (7e ed.)*. ELSEVIER.
66. Mathews TJ, MacDorman MF. 2013. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 61;8:1-27.
67. Mavridou I, Cozar M, Douzgou S, Xaidara A, Lianou D, Vanier MT, Dimitriou E, Grinberg D, Vilageliu L, Michelakakis H. 2014. Niemann-Pick type C disease: a novel NPC1 mutation segregating in a Greek island. *Clin Genet* 85;6:543-7.



68. McAllister MP 2007. Improving service evaluation in clinical genetics: identifying effects of genetic diseases on individuals and families. *J Genet Coun* 16;1:71-83.
69. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. 2004. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 74: 121-127, (Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 788).
70. Mehta L, Duchett DP, Young ID. 1987. Behaviour disorder in monosomy 10qter. *J Med Genet* 24:185-187.
71. Moeschler JB, Shevell M, The American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. 2006. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 117: 2304-2316.
72. Mulcahy MT, Pemberton PJ, Thompson E, Watson M. 1982. Is there a monosomy 10qter syndrome? *Clin Genet* 21:33-35.
73. Murphy AM, Flanagan O, Dunne K, Lynch SA. 2007. High prevalence of Cohen syndrome among Irish travellers. *Clin Dysmorphol* 16;4:257-9.
74. Newman WG, Black GC. 2014. Delivery of a clinical genomics service. *Genes (Basel)* 5:1001-17.
75. Ogata T, Muroya K, Sasagawa I, Kosho T, Wakui K, Sakazume S, Ito K, Matsuo N, Ohast H, Nagai T. 2000. Genetic evidence for a novel gene(s) involved in urogenital development on 10q26. *Kidney Int* 58:2281-2290.
76. Orphanet. [www.orpha.net](http://www.orpha.net) *Last accessed on 15 January 2015.*
77. Phelan, M. C., R. C. Rogers, K. B. Clarkson, F. P. Bowyer, M. A. Levine, L. L. Estabrooks, M. C. Severson, and W. B. Dobyns. 1995. Albright Hereditary Osteodystrophy and del(2) (q37.3) in Four Unrelated Individuals. *Am J Med Genet* 58;1: 1-7.

78. Pointer JS. 1999. Human intraocular pressure and its diurnal variation in healthy patients. *Ophthalmic Physiol Opt* 19:S43–S48.
79. POSSUM. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations. [www.possum.net.au](http://www.possum.net.au). Last accessed on 15 January 2015.
80. Reardon W, Donnai D: Dysmorphology demystified. 2007. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92: F225–F229.
81. Reddy, K. S., D. Flannery, and R. J. Farrer. 1999. Microdeletion of Chromosome Sub-Band 2q37.3 in Two Patients with Abnormal Situs Viscerum. *Am J Med Genet* 84;5: 460-8.
82. Rodwell C, Aymé S. 2014. Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe. Brussels: European Union.
83. Sarri C, Douzgou S, Kontos H, Anagnostopoulou K, Tümer Z, Grigoriadou M, Petersen MB, Kokotas H, Merou K, Pandelia E , Giouroukou E, Papanikolaou K, Côté GB, Gyftodimou Y. 2015. Array-CGH characterization and 35-year follow-up report of a patient with a ring chromosome 2. Review of the literature and reevaluation of the ‘ring syndrome’ phenotype. *Cytogenet Genome Res* *Accepted*.
84. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Hamers G. 1991. The partial monosomy 10q syndrome: Report on two patients and review of the developmental data. *J Ment Defic Res* 35:259–267.
85. Scigliano S, Gregoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, Letteup B. 2004. Terminal deletion of the long arm of chromosome 10. *Clin Genet* 65:294–298.
86. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, Lacombe D, Verloes A, Chrzanowska KH, Maegawa GH, Chitayat

- D, Kotzot D, Huhle D, Meinecke P, Albrecht B, Mathijssen I, Leheup B, Raile K, Hennies HC, Horn D. 2006. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet* 43:e22.
87. Shapiro SD, Hansen KL, Pasztor LM, DiLiberti JH, Jorgenson RJ, Young RS, Moore CM. 1985. Deletions of the long arm of chromosome 10. *Am J Med Genet* 20:181–196.
88. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. 1999. Monosomy 1p36. *J Med Genet* 36;9: 657–663.
89. Storto PD, Diehn TN, O'Malley DP, Bullard BA, Netzloff ML, Van Dyke DL, Feldman GL, Precht KS, Ledbetter DH, Lese CM. 1999. Satellited chromosome 10 detected prenatally in a fetus and confirmed as mosaic in a parent. *Prenat Diagn* 19:1088–1089.
90. Summanen P, Kivitie-Kallio S, Norio R, Raitta C, Kivelä T. 2002. Mechanisms of myopia in Cohen syndrome mapped to chromosome 8q22. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43;5:1686-93.
91. Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. 2007. Cohen syndrome: Report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS* 11:431–437.
92. Tanabe S, Akiba T, Katoh M, Satoh T. 1999. Terminal deletion of chromosome 10q: Clinical features and literature review. *Pediatr Int* 41:565–567.
93. Turleau C, de Grouchy J, Powset G, Bauygues D. 1979. Monosomy 10qter. *Hum Genet* 47:233–237.

94. Vigfusson, N. V., K. J. Kapstafer, and M. A. Lloyd. 1980. Ring Chromosome 2 in a Child with Growth Failure and Few Congenital Abnormalities. *Am J Med Genet* 7;3: 383-9.
95. Warburg M, Riise R. 2000. Bardet-Biedl and Cohen syndromes: differential diagnostic criteria. *J Med Genet* 37;12:E46.
96. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Jenkins L, Frantz R, Bartlett CW, Goedken R, Childress D, Spence MA, Smith M, and Sheffield VC. 2005. Evaluation of the Chromosome 2q37.3 Gene *Centg2* as an Autism Susceptibility Gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 136;1: 36-44.
97. Wechsler. 1980. The Wechsler Adult intelligence Scale-III (WAIS-III) physiological corporation Limited.
98. Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, Halal F, Gowans G, McLeod DR, Zondag S, Toriello HV, Magenis RE, and Elsea SH. 2010. Haploinsufficiency of *Hdac4* Causes Brachydactyly Mental Retardation Syndrome, with Brachydactyly Type E, Developmental Delays, and Behavioral Problems. *Am J Hum Genet* 87;2: 219-28.
99. Winter, R. 1996. Analysing human developmental abnormalities. 12; 18:, 965-71.
100. World Health Organization. 1999. Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries. The Hague: Geneva: World Health Organization.
101. World Health Organization. 2000. Statement of the WHO Expert Consultation on New Developments in Human Genetics. The Hague: Geneva: World Health Organization.

102. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, Ward P, Braxton A, Wang M, Buhay C, Veeraraghavan N, Hawes A, Chiang T, Leduc M, Beuten J, Zhang J, He W, Scull J, Willis A, Landsverk M, Craigen WJ, Bekheirnia MR, Stray-Pedersen A, Liu P, Wen S, Alcaraz W, Cui H, Walkiewicz M, Reid J, Bainbridge M, Patel A, Boerwinkle E, Beaudet AL, Lupski JR, Plon SE, Gibbs RA, Eng CM. 2014. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 312;18:1870-9.
103. Zimmern RL, Khoury MJ. 2012. The impact of genomics on public health practice: the case for change. *Public Health Genomics*. 15: 118–124.
104. Zlotogora J. 2014. Genetics and genomic medicine in Israel. *Mol Genet Genomic Med*. 2;2:85-94.