

M U N I
M E D

Genetika a syndromologie kraniofaciální oblasti

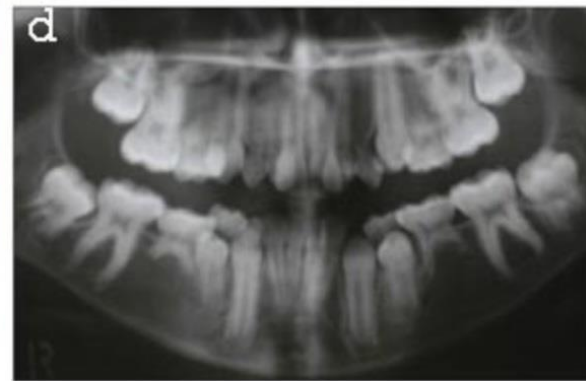
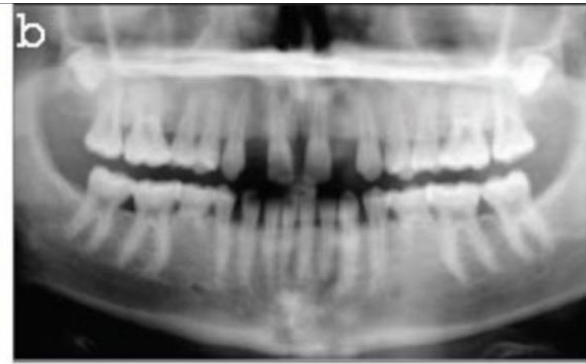
R. Beharka

Zuby

Hypodontia (adontia - velmi vzácně)

- Přibližně u 5 – 10% populace
- Součástí některých syndromů

(Hypohidrotická ektodermální dysplasie, Orofaciální syndrom aj.)



Hypohidrotická ektodermální dyspasie Syndrom Christ-Siemens-Tourainův

- ORPHA:181 OMIM: [305100](#) MKN-10: Q82.4
- *Prevalence:* 1-9 / 1 000 000
- *Dědičnost:* X-vázaná recesivní
- *Věk prvních příznaků:* Rané dětství

Fenotyp :

- Světlé jemné vlasy, chybí řasy, obočí, suché sliznice, chybí potní žlázy, hypodontie až adontie
- Nebezpečí přehřátí
- Ženy přenašečky, jen mikrosymptomy - hypodontie



MUNI
MED

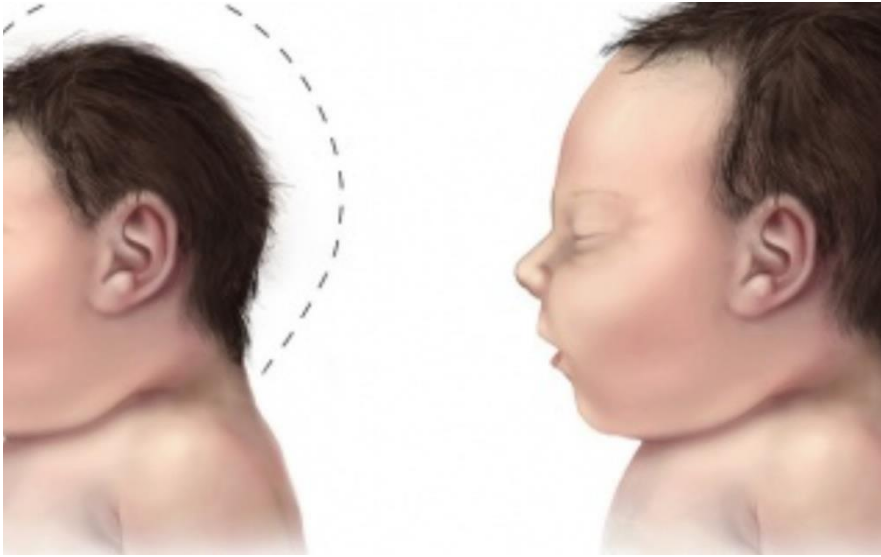
Hyperdontie

- Familiární výskyt
- Dědičnost polygenní – multifaktoriální
- Součást syndromů např. Hallermann-Streiffův syndrom



Kleidokraniální dyspazie

- ORPHA:1452 OMIM: 119600 216330
- *Prevalence:* 1–9 / 1 000 000 *Dědičnost:* Autozomálně dominantní Vysoká penetrace, významná variabilita
- hypoplazie nebo aplazie klíčních kostí s úzkými šikmými rameny
- opožděná fúze lebečních švů s velkými, široce otevřenými fontanely při narození, které mohou přetrvávat po celý život
- široké spektrum dentálních anomálií - abnormální chrup, uniformní nebo nadpočetné zuby (hyperdoncie) v primárním a sekundárním chrupu vedoucí k shlukování a malokluzi, retenci mléčných zubů, opožděné erupci sekundárního chrupu a selhání vypadnutí primárních zubů (zubní projevy mohou ovlivnit artikulaci a žvýkání).
- další příznaky patří široké ploché čelo, hypertelorismus, hypoplazie střední části obličeje a špičatá čelist poskytující charakteristický vzhled obličeje, stejně jako brachydaktylie, zužující se prsty a krátké, široké palce
- přidružené kosterní abnormality zahrnují malý vzrůst, skoliózu, genu valgum, pes planus, širokou stydkou symfýzu, dysplastické lopatky a coxa vara, obecně s malým klinickým významem. Kognitivní a intelektuální funkce jsou normální.
- Etiologie: Je způsoben mutacemi v genu RUNX2 (6p21), který se podílí na diferenciaci osteoblastů a tvorbě kosti



Poruchy skloviny

Amelogenesis imperfecta

- ORPHA:88661 OMIM: 104500 104510 104530 130900 204650 204700 301200 301201 612529 613211 614832
- Prevalence se pohybuje od 1:700 do 1:14 000
- Dědičnost: Autosomálně recesivní nebo Autosomálně dominantní nebo X-vázaný dominantní
- sklovina může být hypoplastická, hypomineralizovaná nebo obojí a postižené zuby mohou být zabarvené, citlivé nebo náchylné k rozpadu
- Existuje izolovaně nebo je spojena s jinými abnormalitami jako součást syndromu.
- Etiologie: V rodinách s X-vázanou formou se ukázalo, že porucha může být důsledkem mutací v genu pro amelogenin, *AMELX*. Gen enamelinu, *ENAM*, se podílí na patogenezi dominantních forem AI. Autozomálně recesivní AI byla hlášena v rodinách se známou konangvinitou.
- U některých syndromů: Tricho – dento – osteózní syndrom TDO – AD; Kohlschutterův syndrom – AR
- Negenetické formy: Fluoróza, tetracyklinové antibiotika



Dentinogenesis imperfecta

- ORPHA:49042 Prevalence: 1–5/10 000
- Dědičnost: Autosomálně dominantní Věk nástupu: dětství
- Je dědičný defekt dentinu charakterizovaný abnormální strukturou dentinu vedoucí k abnormálnímu vývoji zubů.
- V Shieldově klasifikaci byly původně popsány tři různé typy DGI: DGI typ 1, typ 2 a typ 3. Stav dříve známý jako DGI-1 je nyní považován za syndromickou formu DGI spojenou s osteogenesis imperfecta typy 1b,c, 2, 3, 4b, 9 a 10.

U dentinogenesis imperfecta typu 2 se nevyskytuje osteogenesis imperfecta.

- znakem a stav je obvykle charakterizován abnormálním jantarovým nebo opalizujícím dentinem, opotřebovanými zuby, baňatými korunkami s cervikální konstrikcí, krátkými kořeny, obliterovanými dřeňovými komorami a kořenovými kanálky (viditelné na rentgenu).
- Etiologie : je dědičný stav způsobený missense a nonsense mutacemi v genu *DSPP* (4q21.3) kódujícím hlavní proteiny podílející se na tvorbě dentinu.



Zubní kaz

- Etiologie: multifaktoriální, interakce mezi environmentálními a genetickými faktory
- Vnímatelost zubní tkáně, složení ústní mikroflóry, strava a hygiena



Onemocnění parodontu

Papillon-Lefèvre syndrom

- Častá příčina ztráty zubů multifaktoriální etiologie i součást vzácných genetických syndromů
- Papillon-Lefèvre syndrom** ORPHA:678 OMIM: [245000](#) MKN-10: Q82.8
- Prevalence: 1–9 / 1 000 000 Dědičnost: Autosomálně recesivní
 - je vzácná ektodermální dysplazie charakterizovaná palmoplantární keratodermií spojenou s časným nástupem parodontitidy.
 - Difuzní palmoplantární keratoderma s erytematózními plaky se rozvíjí mezi prvním a čtvrtým rokem života, přičemž plosky bývají postiženy závažněji než dlaně.
 - Po kožních lézích následuje intenzivní gingivitida, která rychle progreduje do parodontitidy s lýzou alveolární kosti a časnou ztrátou primární dentice. Kožní léze se zhoršují chladem a při epizodách těžké parodontitidy. V dětství se fenomén onemocnění parodontu opakuje s rychlou ztrátou trvalého chrupu.
 - Léčba: perorálních retinoidy, které tlumí palmoplantární keratodermii a zpomalují lýzu alveolární kosti. Antibiotika spolu s ústní hygienou a používáním ústních vod se také doporučují pro zpomalení progresu parodontitidy. Nakonec jsou primární nebo zbývající zuby extrahovány a nahrazeny zubními implantáty.
 - Etiologie: mutace v genu CTSC (11q14.2), kódující katepsin C (také známý jako dipeptidylpeptidáza I), lysozomální proteázu, která hraje roli v epidermální diferenciaci a deskvamaci a při aktivaci serinových proteáz exprimovaných v buňkách imunitního systému. Mutace vedou k téměř úplné ztrátě aktivity katepsinu C, což zřejmě vede k citlivosti na specifické virulentní patogeny.



Čelistní anomálie

Anomálie prognátního charakteru (nadměrný růst horní čelisti)

- Výskyt u cca 14% populace
- Dědičnost: multifaktoriální s vysokou korelací mezi sourozenci

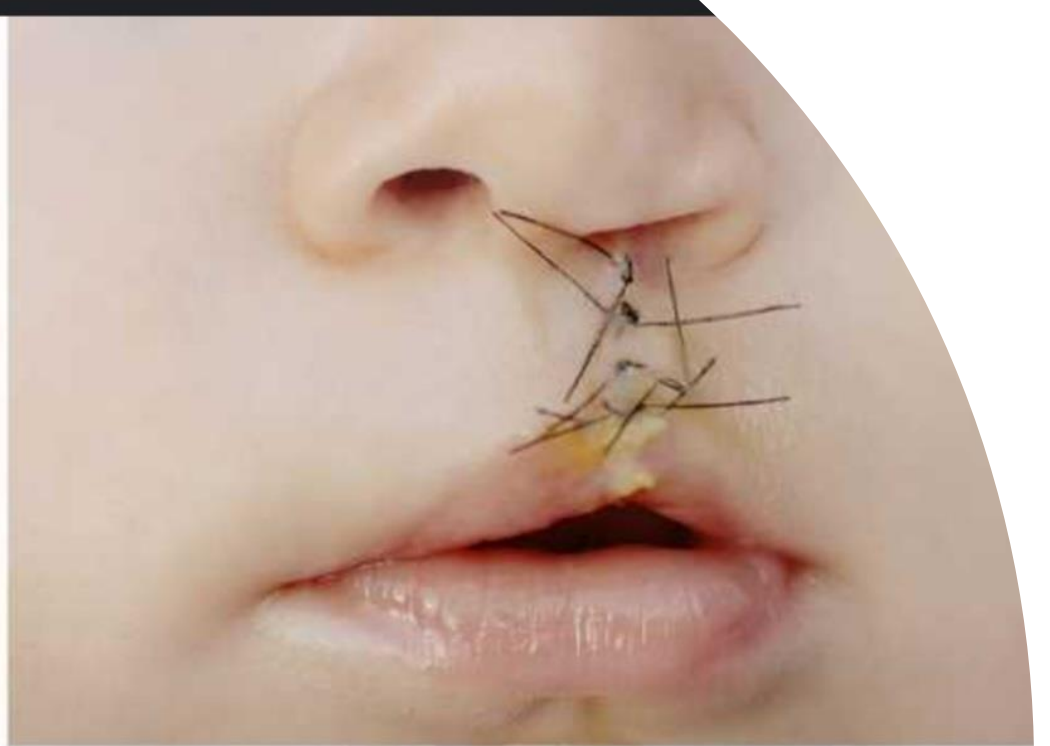
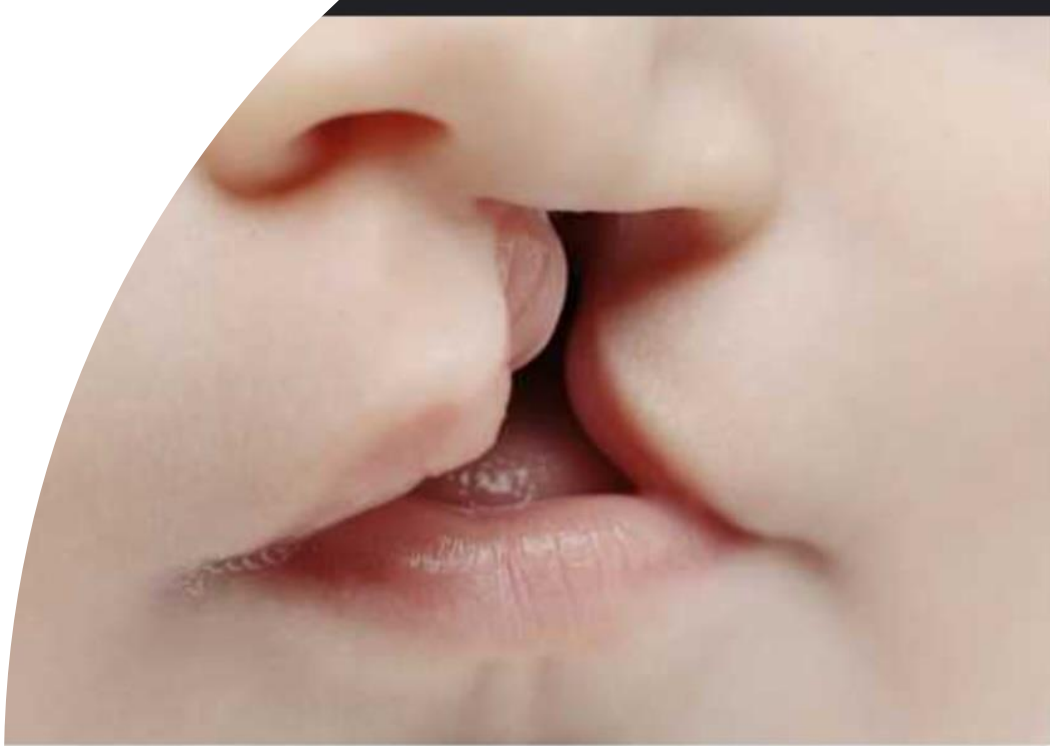
Mandibulární progenie (zvětšení dolní čelisti) často ve všech třech rozměrech

- Výskyt: 3- 9% populace
- Dědičnost polygenní, multifaktoriální nebo autosomálně dominantní (u Habsburků)



Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence: CL 1: 500 – 1000
CP 1: 2500
- Převážně multifaktoriálně dědičná vada
- U chromosomálních aberací
- Syndromy asociované CL/CP/CLP
- UZ prenatální diagnostika není zcela spolehlivá
- Prevence: kyselina listová



Rozštěp rtů a patra – empirická rizika (Harper)

Postižená osoba	CLP riziko v %	CP riziko v %
Sourozenec	2,2 – 4,0	1,8
Dva sourozenci	10	8
Sourozenec a rodič	10	
Rodič	4,3	3
Příbuzný II. st.	0,6	
Populační riziko	0,3	



Rozštěp rtů a patra

Genetické riziko v souvislosti se závažností vady

	Riziko pro sourozence v %
– Vývojová vada	
– Bilaterální CLP	5,7
– Unilaterální CLP	4,2
– Unilaterální CL	2,5

Vrozené chromosomové aberace s rozštěpem rtu a patra

- Trisomie 13
- Trisomie 18
- Různé strukturální aberace chromosomů
- Velokardiofaciální syndrom, mikodelece 22q11

Patauův syndrom

- ORPHA:3378 MKN-10: Q91.4 Q91.5 Q91.6 Q91.7
- Karyotyp: 47,XX (XY), +13
- *Věk prvních příznaků*: Prenatální, Novorozenecké *Prevalence*: 1-9 / 1 000 000
- 1:5000 – 1: 10000 u novorozenců (věk prvních příznaků: prenatální, novorozenecký)
- 1/90 spontánních abortů

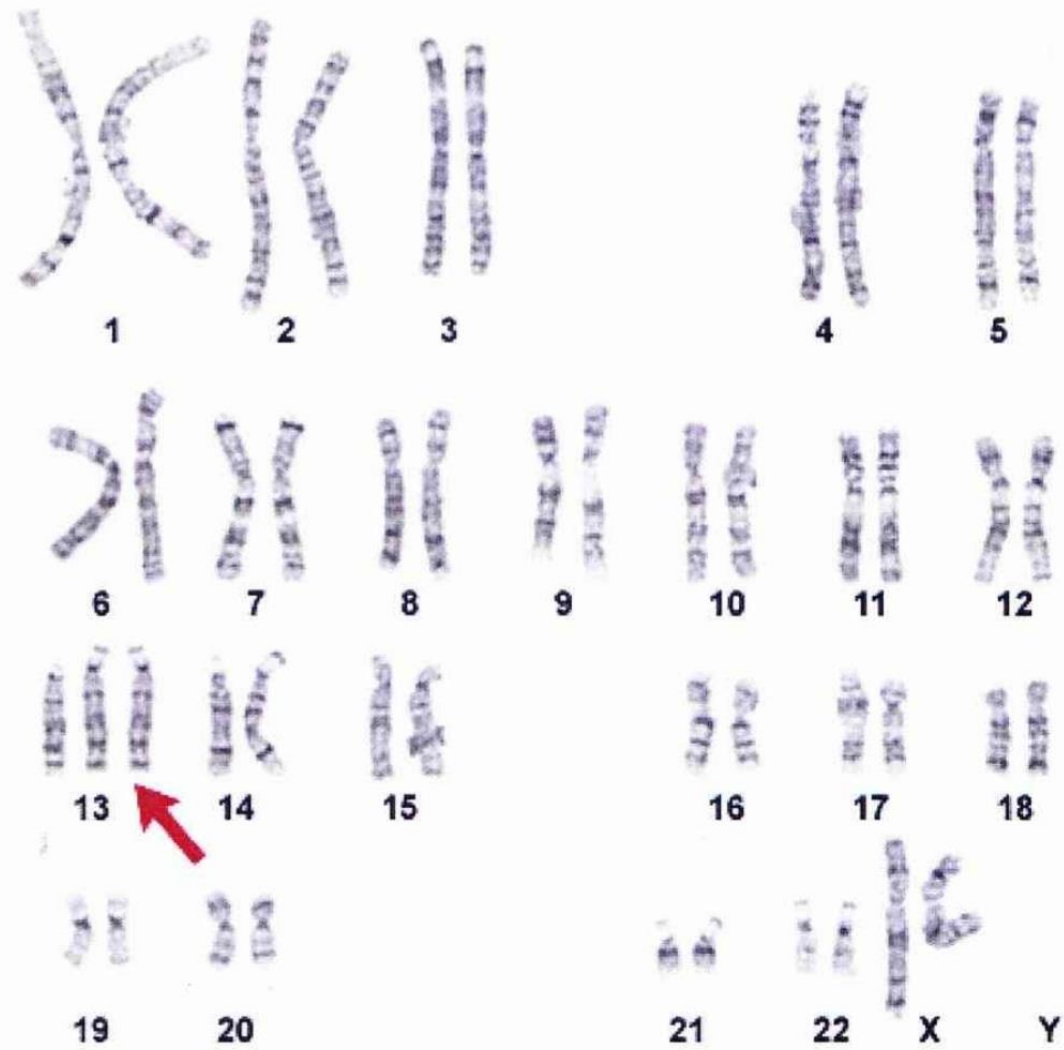
Definice nemoci:

Trizomie 13 je chromozomální anomálie způsobená přítomností nadbytečného chromozomu 13 a je charakterizována malformacemi mozku (holoprosencefalie), obličejovým dysmorfismem, očními anomáliemi, postaxiální polydaktylií, viscerálními malformacemi (kardiopatie) a těžkou psychomotorickou retardací.

Fenotyp:

- Bilaterální CP
- Vrozené vývojové vady CNS
- Vrozené vývojové vady očí
- Postaxiální hexadaktylie

Karyotype from a female with Patau syndrome (47,XX,+13)





Edwardsův syndrom

- ORPHA:3380 MKN-10: Q91.0 Q91.1
- Karyotyp: 47,XX (XY), +18
- Prevalence: 1-9 / 1 000 000

Definice nemoci

Trizomie 18 je chromozomální abnormalita spojená s přítomností extra chromozomu 18 a charakterizovaná zpožděním růstu, dolichocefalií, charakteristickou facies, anomáliemi končetin a viscerálními malformacemi.

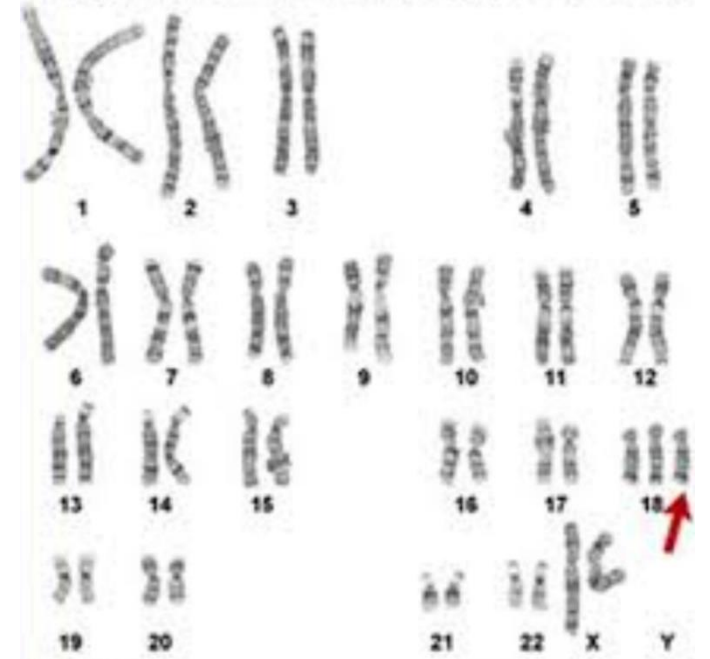
Fenotyp:

Věk prvních příznaků: Prenatální, Novorozenecký

- IUGR
- Mikrocefalie, dolichocefalie
- Mikromandibula
- CP



Karyotype from a female with Edwards syndrome (47,XX,+18)



Wolf – Hirschhornův syndrom

Distální monozomie 4p, Telomerická delece 4p, Terminální delece 4p,

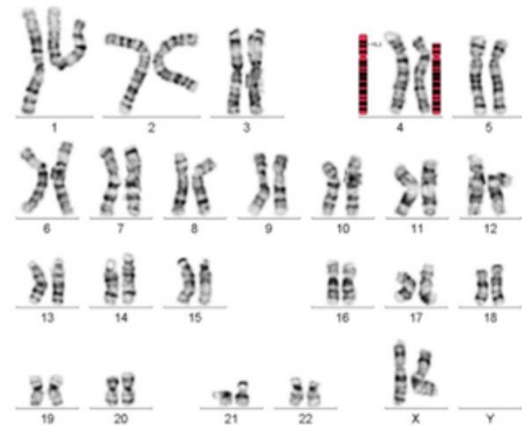
Syndrom 4p-

- ORPHA:280 OMIM: 194190 MKN-10: Q93.3 Prevalence: 1-9 / 100 000
- 8% de novo delece, 13% v důsledku familiární translokace
- Ž:M 2:1 35% umírá do 2 let
- Dědičnost: Multigenní / multifaktoriální

Definice nemoci:

Vývojová porucha charakterizovaná typickými kraniofaciálními rysy, prenatální a postnatální poruchou růstu, mentálním postižením, závažným opožděným psychomotorickým vývojem, záchvaty a hypotonií.

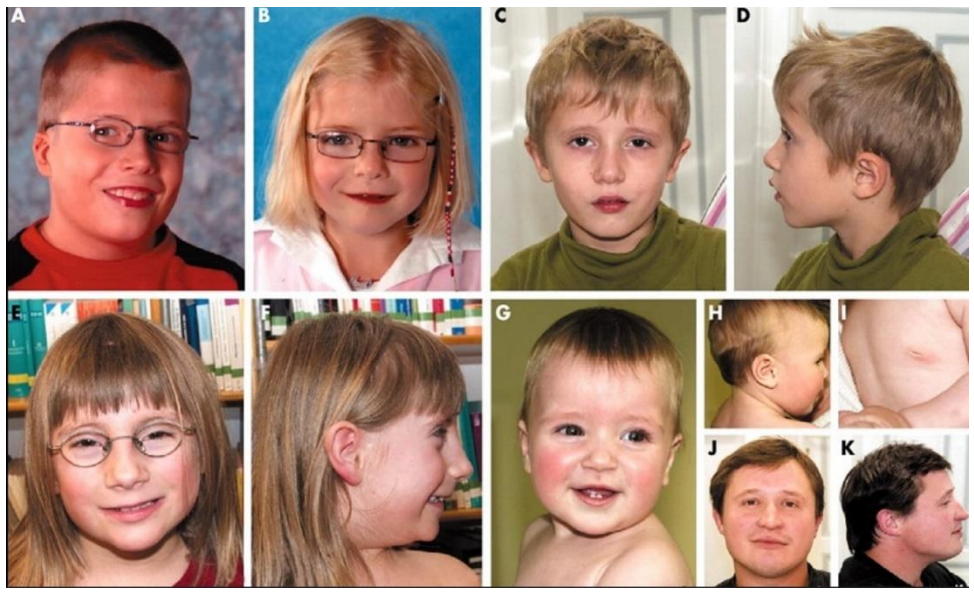
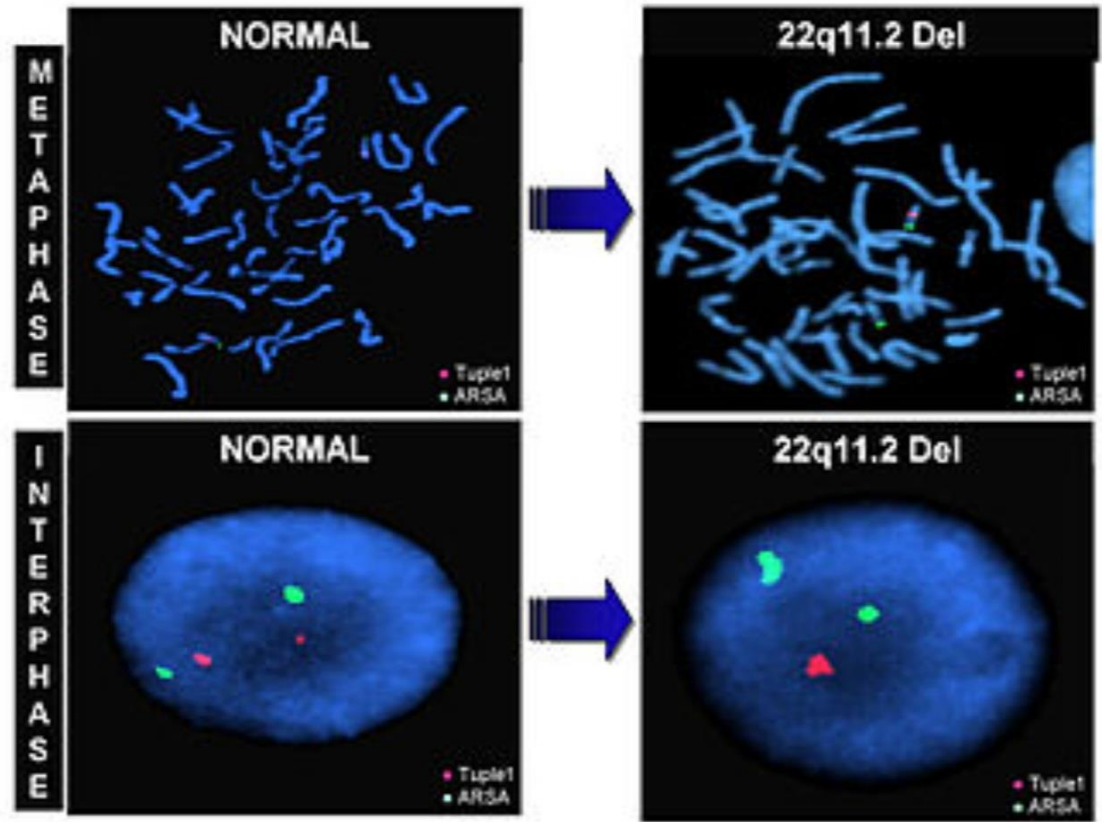
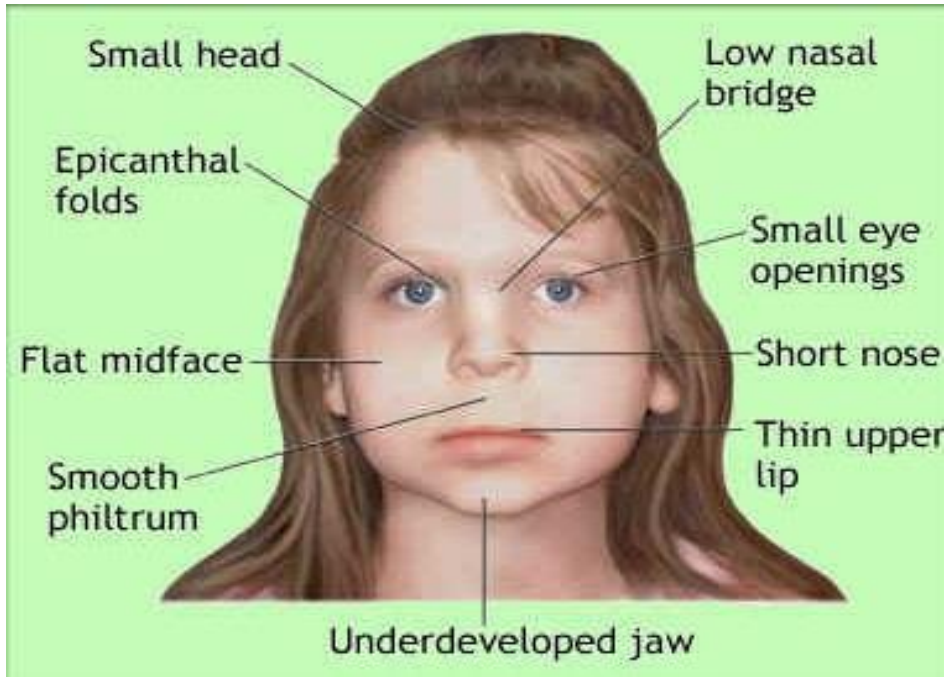
- Fenotyp:
- Retardace růstu
- Mikrocefalie, kraniofaciální dysmorfie
- Rozštěpy rtu a patra
- Kardiální vady



Velokardiofaciální syndrom

DiGeorge syndrom, Syndrom delece 22q11.2

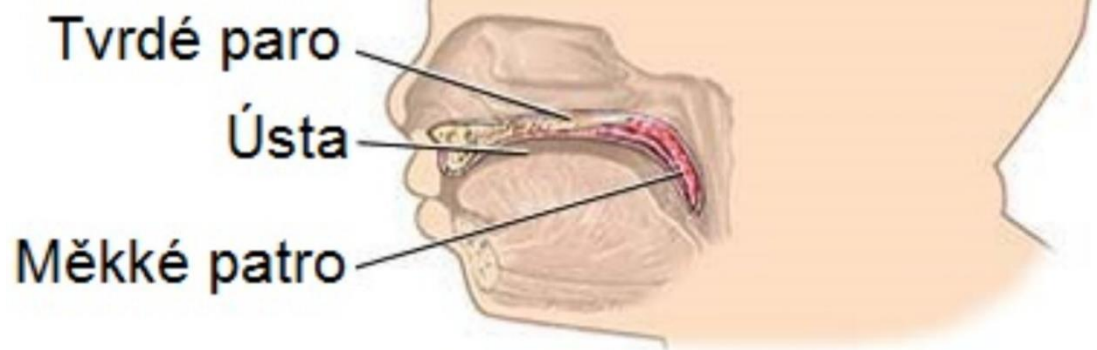
- ORPHA:567 OMIM: 125520 188400 192430 Prevalence: 1–5/10 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní
- variabilní klinický fenotyp, který se může pohybovat od mírného až po těžký
- **vrozené srdeční vady** (dvě třetiny případů) : konotrunkální malformace jako defekt komorového septa, truncus arteriosus, Fallotova tetralogie a přerušovaný oblouk aorty; časté jsou anomálie aortálního oblouku a cévního prstence
- více než 65 % pacientů má **patrové anomálie** (např. velofaryngeální insuficience – submukózní rozštěp patra nebo bifidní uvula), které mohou vést k hypernazálním potížím s řečí a krměním zjevný rozštěp patra a rozštěp rtu jsou méně časté
- Většina pacientů vykazuje jemné, ale rozpoznatelné **rysy obličeje** (např. ptóza, hypertelorismus, epikanty, výrazný nosní kořen, malé uši)
- **imunitní deficit** je důsledkem aplazie/hypoplazie thymu (postupem času dochází ke zlepšení produkce T-buněk)
- Pacienti mají vyšší riziko rozvoje **autoimunitního onemocnění**, jako je idiopatická trombocytopenická purpura a juvenilní idiopatická artritida
- **hypokalcémie** jako důsledek hypoparatyreózy je častá v novorozeneckém období a obvykle odezní, ale může se znovu objevit v jakémkoli věku
- **další klinické nálezy**: gastrointestinální anomálie (malrotace střev, atrézie anu), ztrátu sluchu, renální anomálie (renální ageneze), dentální anomálie (hypoplazie skloviny) a skeletální anomálie (skolióza, časté jsou přítomny potíže s učením a vývojové zpoždění, psychiatrická onemocnění (úzkost, deprese, schizofrenie) a častější je i výskt Parkinsonovi nemoci



Syndromy bez mendelovské dědičnosti s rozštěpem rtů a nebo patra

Izolovaná Pierre-Robinova sekvence

- *Prevalence*: 1–9/100 000
- Dědičnost: Multigenní/multifaktoriální
- vyskytuje se bez jakékoli jiné přidružené malformace, představuje asi 50 % případů s těmito orofaciálními malformacemi. Při narození a v prvních týdnech života jsou hlavní potíže funkční a zahrnují obstrukci horních cest dýchacích, potíže s dýcháním, špatné sání a polykání, reflux, motorické anomálie jícnu a vagové synkopy.
- označuje se jako sekvence, protože zadní rozštěp patra je sekundární defekt spojený s abnormálním vývojem dolní čelisti a glossoptózou. Mandibulární hypoplazie, vyskytující se v časně fázi gestace, způsobuje, že jazyk je udržován vysoko v ústní dutině, což brání normální fúzi patra (sekundární patro).
- Prenatální diagnostika je možná, pokud je retrognatie detekována na profilu plodu při ultrazvuku. Dobrým diagnostickým ukazatelem je přebytek plodové vody.
- Většina případů jsou sporadické; cca 10 % případů je však familiárních (převážně dominantních).



Syndromy s AD dědičnost s rozštěpem rtu a/nebo patra

- Syndrom van der Woude
- EEC syndrom
- Sticklerův syndrom
- Larsenův syndrom

Syndrom van der Woude

- ORPHA:888 OMIM: 119300 604547 606713
- Dědičnost: Autozomálně dominantní Incidence při narození je mezi 1/35 000 a 1/100 000
- dysmorfických rysy: paramediální důlky na dolním rtu (píštěle, obvykle oboustranné), malé valy s traktem vedoucím ze slizniční žlázy rtu, nebo rozštěp rtu/rozštěp patra. Rty jsou nejčastějším příznakem (> 80 %) a jsou většinou asymptomatické, i když je možná sekrece a infekce.
- Druhým nejčastějším příznakem je rozštěp rtu, následovaný rozštěpem patra. Někteří pacienti mají rozštěp rtu s nebo bez rozštěpu patra, zatímco jiní mají pouze rozštěp patra.
- Častá je také hypodoncie a hypoplazie zubů.
- Další neklasické příznaky: samostatné, jednostranné jamky rtu, submukózní rozštěp, bifidní uvula, ankyloglossie, abnormality končetin (syndaktylie) a senzorineurální ztráta sluchu.
- Etiologie: IRF6 (1q32.2-q32.3); vzácně GRHL3 (1p36)

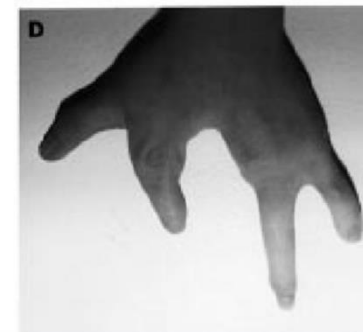
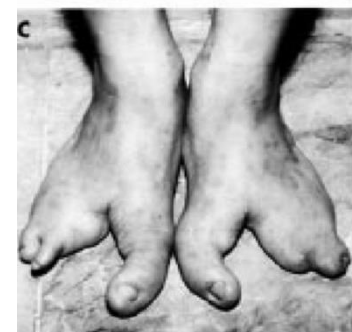


EEC syndrom

- ORPHA:1896 OMIM: [129900](#) [604292](#)
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí

Tři základní příznaky:

- ekroaktylie a syndaktylie rukou a nohou
- rozštěp rtu s nebo bez rozštěpu patra (který může vést k vadám řeči)
- abnormality v několika ektodermálních strukturách – kůže (tj. hypopigmentovaná a suchá kůže, hyperkeratóza, atrofie kůže), vlasy (tj. jemné a řídké vlasy a obočí), zuby (malé, chybějící nebo dysplastické zuby) nehty (dystrofie nehtů) a exokrinní žlázy (snížení/absence potu, mazových a slinných žláz)
- představuje širokou intra- a interfamiliární klinickou variabilitu, mezi další související klinické příznaky patří abnormality genitourinárního systému (tj. ageneze ledvin, atrézie uretry, hydronefróza), převodní nebo sensorineurální ztráta sluchu, choanální atrézie, hypoplazie mléčné žlázy/bradavky, oftalmologické nálezy (tj. defekty slzných cest, fotofobie, ulcerace rohovky, keratitida, blefaritida, entropium), abnormality žláz (tj. hypoplastický brzlík, hypopituitarismus, deficit růstového hormonu); maligní lymfom. Pacienti nemají intelektuální deficit.
- Etiologie: v 90% TP63 (3q27) kódujícího transkripční faktor TP63, který je nezbytný pro vývoj ektodermu a končetin; ostatní případy jsou mapovány do 7q21



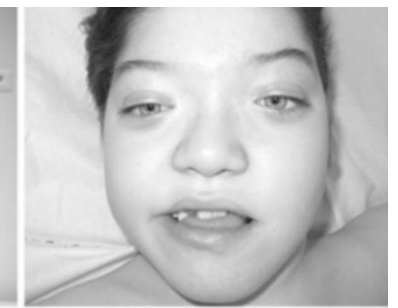
Sticklerův syndrom

- ORPHA:828 OMIM: 108300 604841 609508 614134 614284
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: autosomálně dominantní nebo autozomálně recesivní
- oční projevy patří vysoké riziko odchlípení sítnice, vrozené vady vývoje sklivce, vrozená myopie a vrozená katarakta. V dospělosti se může vyvinout degenerace paravaskulární mřížky sítnice.
- Orofaciální rysy zahrnují sekvenci Pierre Robin (PRS), rozštěp patra a hypoplazii střední části obličeje.
- Kromě toho je běžný vrozený vysokofrekvenční senzorineurální deficit a může se také objevit variabilní převodní ztráta sluchu.
- Mezi muskuloskeletální problémy patří abnormality páteře, hypermobilita, epifyzární dysplazie a předčasná osteoartróza.
- Etiologie: je dědičná porucha pojivové tkáně nejčastěji způsobená mutacemi v genech kódujících kolagen typu II (*COL2A1* , 12q13.11), IX (*COL9A1* , 6q13; *COL9A2* , 1p34.2; *COL9A3* , 20q13.33), a XI (33), *COL11A1* , 1p21.1), ale byly hlášeny i vzácnější nekolagenové genové varianty.



Larsenův syndrom

- ORPHA:503 OMIM: 150250
- Prevalence: 1–9 / 1 000 000
- Dědičnost: Autosomálně dominantní
- Primární klinickou charakteristikou LS jsou vrozené luxace kyčelních, kolenních a loketních kloubů s ekvinovárními nebo ekvinovalgními deformitami chodidla (klubové chodidla).
- další časté projevy patří deformity páteře, jako je skolióza a kyfóza krční páteře, někdy spojené s cervikální myelopatií a krátkými, širokými, lopatkovitými distálními falangy s téměř vždy postiženým palcem.
- Kraniofaciální abnormality: výrazné čelo, vtlačený nosní hřbet, zploštělý střed obličeje a oční hypertelorismus.
- Často byl také hlášen mediální rozštěp patra a převodní ztráta sluchu.
- Etiologie : missense mutace nebo malé delece v rámci v genu FLNB (lokalizovaném na 3p14.3), který kóduje cytoskeletální protein filamin B.



MED

Syndromy s AR dědičností s rozštěpem rtu a/ nebo patra

- Meckelův syndrom
- Frynsův syndrom
- Robertsův syndrom (pseudotalidomidový syndrom)
- Diastrofická dysplázie
- Smith-Lemli-Opitz syndrom
- Orofaciodigitální syndrom typ 2

Meckelův syndrom

Meckel-Gruber syndrom

- ORPHA:564 OMIM: 249000 267010 603194 607361 609345 611134 611561
- Prevalence: <1/1 000 000 Dědičnost: Autozomálně recesivní
- Plody přežívají pouze několik dní až několik týdnů nebo zemřou in utero..
- hlavní znaky CNS: okcipitální encefalokéla, hydrocefalus, anencefalie, holoprosencefalie a také Dandy-Walker
- Stálým znakem jsou velké polycystické ledviny s cystickou dysplazií; častá je jaterní dysgeneze a jaterní fibróza.
- Polydaktylie může postihnout všechny čtyři končetiny a je typicky postaxiální (80 %) nebo velmi vzácně preaxiální.
- Postižení jedinci mají plicní hypoplazii sekundární k oligohydramniu.
- Mohou být pozorovány rozštěpy rtu a patra, mikroftalmie a mikrognatie.
- Srdeční malformace mohou zahrnovat defekt septa síní, koarktaci aorty, průchodný arteriální kanál a chlopenní plicní stenózu. U plodů mužského pohlaví je běžný neúplný vývoj vnitřních a vnějších genitálií a kryptorchismus
- Etiologie: mutace v mnoha různých genech souvisejících s řasinkami, často v souvislosti s příbuzenskými svazky. Genetická heterogenita v oblasti lokusů 17q21-24, 11q13 a 8q24.



Frynsův syndrom

- ORPHA:2059 OMIM: 229850 Prevalence: neznámá Dědičnost: Autozomálně recesivní
- V graviditě často polyhydramnion, novorozenci mají při narození řadu anomálií.
- klasické znaky: hypoplazie plic, hypoplazie levého srdce.
- Kraniofaciální anomálie: „hrubý“ vzhled obličeje, hypertelorismus, mikroftalmie, nízko posazené a anomálně tvarované uši, široký a plochý hřbet nosu, tlustá špička nosu s antevertovanými nosdrilami, dlouhé filtrum, široká ústa a malá čelist.
- Hypoplazie distální končetiny: krátké a široké ruce, krátké prsty a krátké terminální články prstů, malé nebo chybějící nehty a klinodaktylie
- Hrudník - malé a laterálně umístěné bradavky
- Mozkové anomálie (dilatace komor, hydrocefalus, často Dandy-Walkerovy malformace) a srdeční malformace (defekty síňového a komorového septa, aortální abnormality).
- Další anomálie patří orofaciální rozštěpy, malrotace gastrointestinálního traktu, anální atrézie, omfalokéla, uro-genitální anomálie (renální cysty, dilatace močovodu a kryptorchismus), široké klíční kosti.
- U těch, které přežily novorozenecké období, bylo hlášeno závažné opoždění vývoje a intelektuální postižení.
- Etiologie: mikrodelece 15q26.2 a 8p23.1 , bi-aleické varianty v genu PIGN



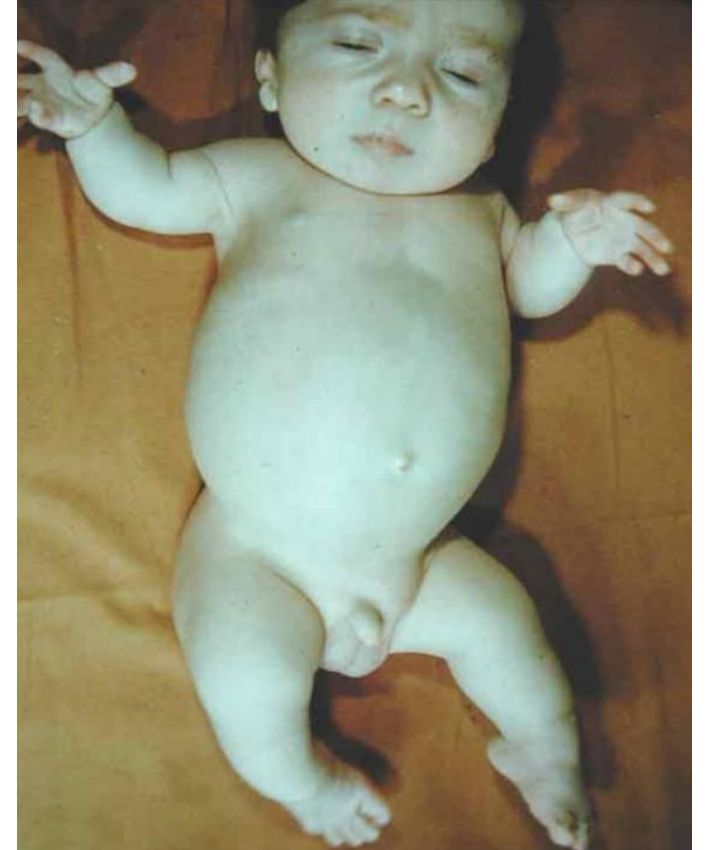
Robertsův syndrom

- ORPHA:3103 OMIM: 268300
- Horní končetiny jsou postiženy častěji a vážněji než dolní končetiny. Defekt je většinou mesomelický, na horních končetinách je nejvíce postižen radius, na dolních končetinách fibula. Nejzávažnější defekty vedou k fokomélii. Mohou se vyskytnout i aplastické nebo hypoplastické palce, oligodaktylie, klinodaktylie nebo syndaktylie.
- Kraniofaciální anomálie: mikrocefalie (závažnější u mužů než u žen), hypoplastické nosní alae, malární hypoplazie, hypertelorismus, mikrognatie, kapilární hemangiom, exoftalmus, šikmé palpebrální štěrby, dysplastické nebo malé uši, zakalená rohovka nebo šedý zákal. Existuje korelace mezi stupněm malformací končetiny a obličeje.
- Mohou se objevit další malformace, jako jsou vrozené srdeční vady, cystická ledvina a velké genitálie (zvětšený falus nebo klitoris).
- Etiologie : mutace v genu ESCO2 (8p21.1), vedou k opožděnému buněčnému dělení, zvýšené buněčné smrti a poruše buněčné proliferace.



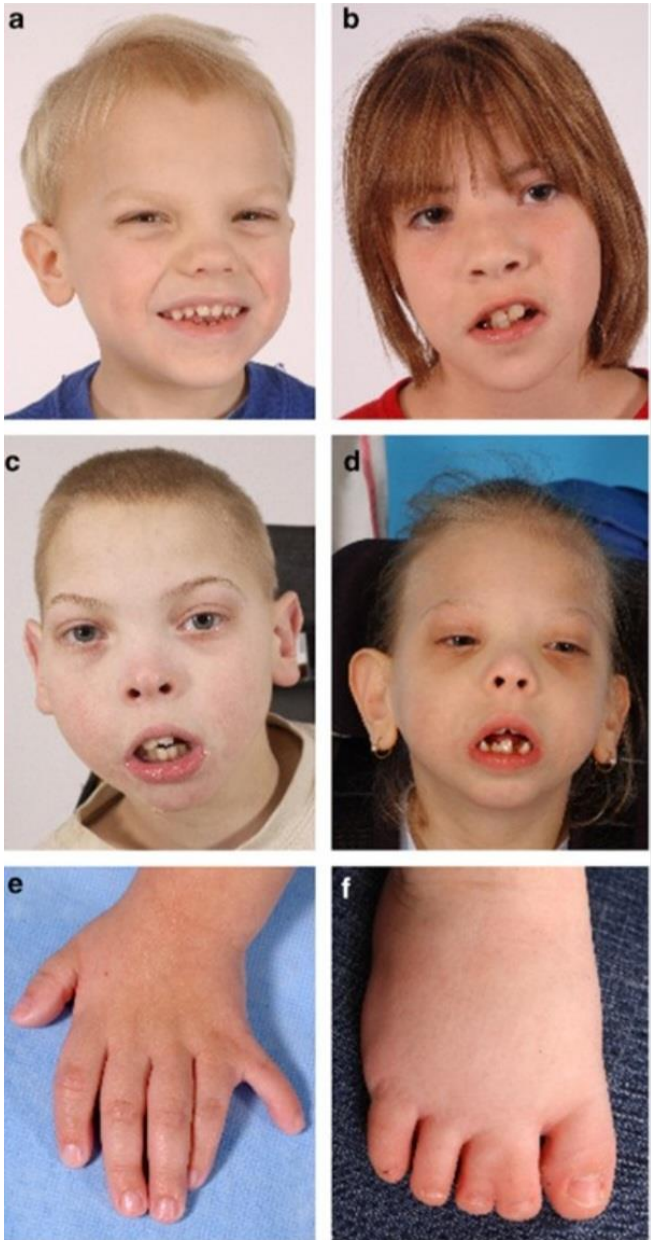
Diastrofická dysplázie (Diastrofický nanismus)

- ORPHA:628 OMIM: 222600
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: Autozomálně recesivní
- Malý vzrůst (konečná výška v dospělosti je 120 cm +/- 10 cm) a krátké končetiny, deformaci končetin v zápěstích a abdukované palce „**palec stopaře**“
- Častým nálezem je také rozštěp patra a hypoplazie dolní čelisti. Cysty se objevují na zevním uchu během prvních měsíců života.
- Kloubními malformace vedoucí k mnohočetným kloubním kontrakturám (především zahrnujícím ramena, lokty, interfalangeální klouby a kyčle).
- Růst je pomalý; skolióza je častá a vyvíjí se progresivně.
- Etiologie: mutace v genu SLC26A2



Smith-Lemli-Opitzův syndrom (SLOS) nedostatek 7-dehydrocholesterol reductázy

- ORPHA:818 OMIM: 270400 Prevalence: neznámá Dědičnost: Autozomálně recesivní
- nejčastější ve střední a severní Evropě s odhadovanou incidencí kolem 1/ 20 000 až 1/ 40 000 porodů
- Onemocnění je přítomno při narození, ale může být detekováno v pozdějším dětství nebo v dospělosti v mírných formách.
- **Růstová retardace, intelektuální deficit.** Poruchy chování: četné autistické rysy, hyperaktivita, sebepoškozující chování a poruchy spánku.
- **Strukturální anomálie mozku:** hypoplazie nebo absence corpus callosum a holoprosencefalie
- **Kraniofaciální rysy:** mikrocefalie (80 % případů), bitemporální zúžení, ptóza, široký nosní hřbet, krátký nosní kořen, antevertované nosní dírky (90 % případů), malá brada a mikrognatie . Občas je pozorován šedý zákal, strabismus a nystagmus.
- **Další klinické příznaky:** rozštěp patra nebo bifidní uvula (1/3 pacientů), fotosenzitivita, rhizomelie a postaxiální polydaktylie rukou nebo nohou, syndaktylie 2. a 3. prstu (95 % případů) a krátké a proximálně uložené palce; genitální anomálie (malý penis, hypospadié, nejednoznačné genitálie) jsou časté u mužů (70 % případů); kardiovaskulární anomálie (defekty síňového a komorového septa, otevřený ductus arteriosus, atrioventrikulární kanál); gastrointestinální anomálie včetně potíže s krmem, gastroezofageálního refluxu, stenózy pyloru, malrotace a aganglionózy tlustého střeva.
- Etiologie: SLOS je způsobena vrozenou chybou syntézy cholesterolu a je způsobena mutacemi v genu *DHCR7* (11q13.4)



Orofaci digitální syndrom typ 2

- ORPHA:2751 OMIM: 252100
- Prevalence: <1/1 000 000 Dědičnost: Autozomálně recesivní
- Hlavní klinické příznaky: patří bilaterální preaxiální polydaktylie rukou a nohou, parciální duplikace halluxů, brachydaktylie, syndaktylie, skolióza, pectus excavatum, malý vzrůst, svalová hypotonie, převodní nedoslýchavost.
- Dysmorfismus obličeje: hypoplazie střední části obličeje, hypertelorismus, antimongoloidní sklon, široký nosní kořen, bifidní špička nosu, rozštěp patra, mikroglosie, laločnatý jazyk, tlustá uzdička a nízko nasazené uši.
- Pozorována je také mikrocefalie, porencefalie a vnitřní hydrocefalus. Inteligence je ve většině případů normální, někdy intelektuální deficit a zvýšená náchylnost k respiračním infekcím. Klinickým znakem OFD2 se zdá být postižení centrálního nervového systému (cerebelární atrofie).
- Etiologie : příčinný gen dosud nebyl identifikován.



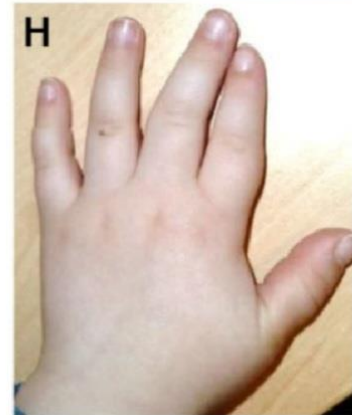
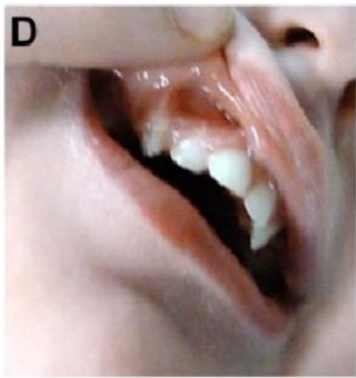
Syndromy s X-vázanou dědičností s rozštěpem rtu a/ nebo patra

- Orofaciodigitální syndrom typ 1
- Otopalatodigitální syndrom typ 1
- Izolovaný X-vázaný rozštěp patra a ankyloglosie

Orofaci digitální syndrom typ 1

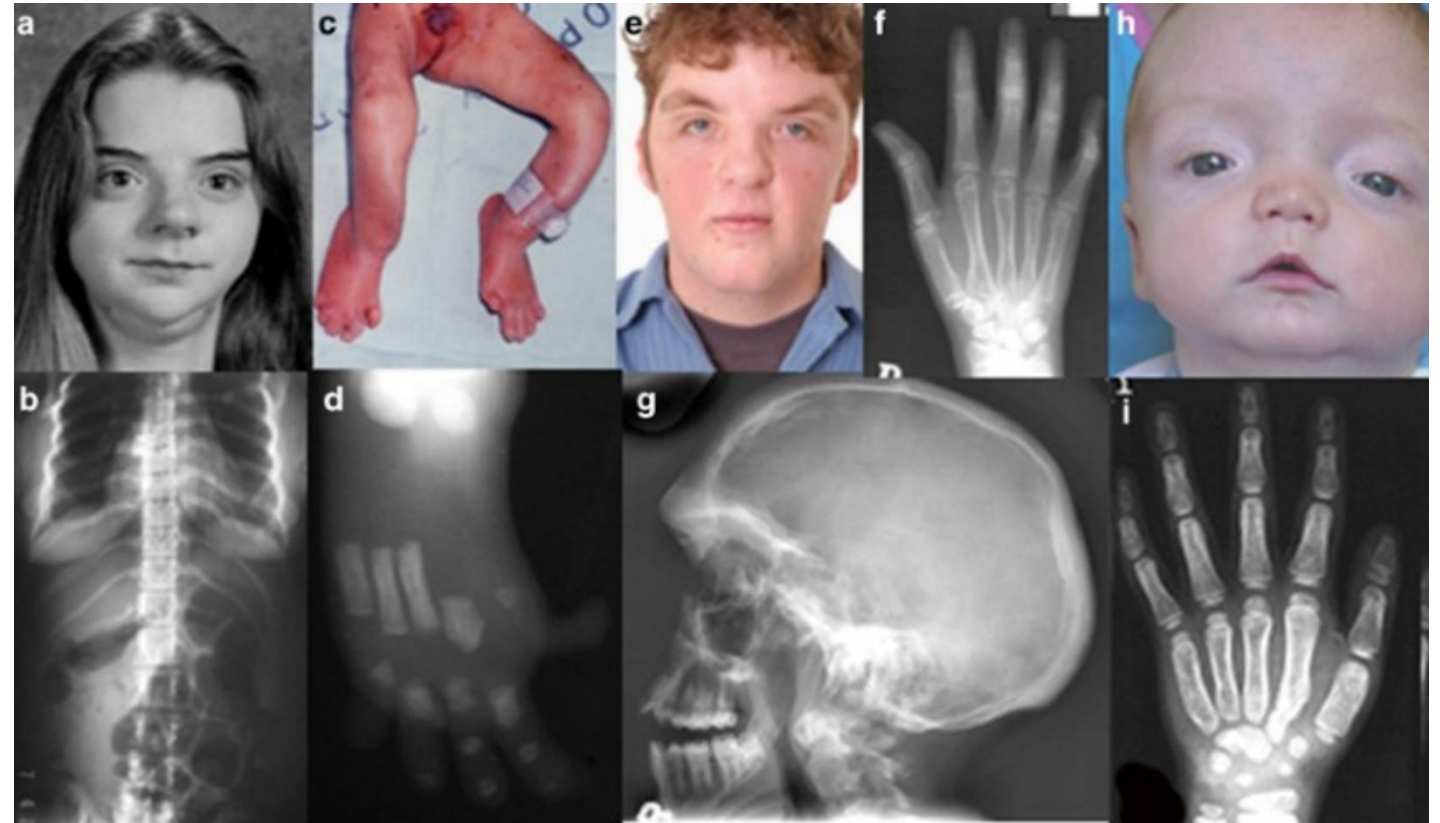
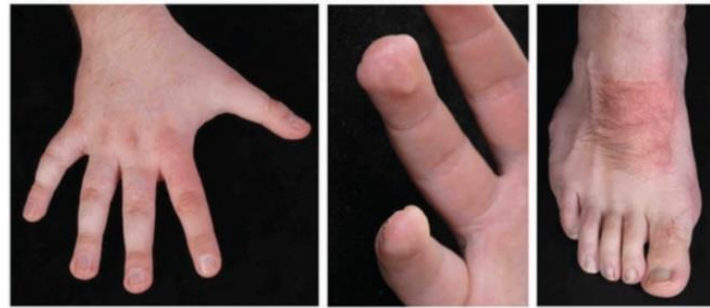
Syndrom Papillon-Léage-Psaume

- ORPHA:2750 OMIM: 311200
- Prevalence: neznámá; roční incidence 1/250 000 až 1/50 000 živě narozených dětí; X-vázaný dominantní téměř ve všech případech spojen s prenatální mužskou letalitou
- U pacientek je velmi vysoký stupeň fenotypové variability od mnohočetných závažných malformací a viscerálního postižení až po pouze renální cysty nebo dysmorfické rysy.
- Manifestace zahrnují ústní malformace u > 95 % (laločnatý jazyk, jazykové hamartomy nebo lipomy, ankyloglossie, rozštěp nebo vysoce klenuté patro, přídatné gingivální frenulae, hypodontie, nebo hyperdoncie, dysplazie skloviny a malokluze, kraniofaciální abnormality v asi 87 % včetně obličejového dysmorfismu (oční hypertelorismus nebo telekanthus, hypoplazie alae naší, střední rozštěp nebo pseudorozštěp horního rtu, mikrognatie, sestupné palpebrální štěrby), abnormální ochlupení/alopecie, digitální malformace asi u 88 % (brachydaktie, syndaktylie, Klinodaktylie 5. prstu, duplicitní hallux/široký palec, preaxiální nebo postaxiální polydaktylie), postižení CNS asi z 50 % včetně mozkových abnormalit (intracerebrální cysty, ageneze corpus callosum, mozečková ageneze s Dandy-Walkerovou malformací nebo bez ní) a mírné až středně těžké intelektové deficit. Viscerální postižení zahrnuje polycystické onemocnění ledvin (nejméně 50 %) a cystické onemocnění jater a slinivky břišní. Asi u 6 % byly problémy se sluchem.
- Etiologie: mutace v genu OFD1 (Xp22) kódujícím protein lokalizovaný v centrosomu a bazálním těle primární řasinky



Otopalatodigitální syndrom typ 1 (ODP 1) Taybiho syndrom

- ORPHA:90650 OMIM: 311300
- Dosud bylo ve světové literatuře popsáno více než 100 případů.
- Je vrozená porucha charakterizovaná generalizovanou kosterní dysplazií, která zahrnuje kamptodaktylii, dlouhé lopatkovité prsty, krátké první prsty (ruce a nohy rosničky), pectus carinatum, mírnou kampomelii, mírné úklony stehenní kosti, omezení pohybu kloubů (extenze loktů , abdukce zápěstí) a malformované sluchové kůstky vedoucí k převodní ztrátě sluchu u některých jedinců.
- Mezi další rysy patří typické kraniofaciální anomálie (okcipitální prominence, frontální bossing s výraznými nadočnicovými hřebeny, plochý nosní hřbet, hypertelorismus, mikrostomie, dentální abnormality a rozštěp patra (pugilistický boxerský obličej).
- U postižených žen je podobné, ale obvykle mírnější spektrum expresivity.



Izolovaný X-vázaný rozštěp patra s ankyloglosií

- ORPHA:324601 OMIM: 303400
- Dědičnost: X-vázaný recesivní nebo X-vázaný dominantní
- Je vzácný, genetický vývojový defekt během embryogenetického syndromu charakterizovaný asociací kompletního, částečného nebo submukózního rozštěpu patra a ankyloglossie, nebo i abnormální uvuly (např. chybějící, bifidní, zkrácená nebo laterálně vychýlená), krátké lingvální uzdičky a dentálních anomálií (např. zkřížený skus, chybějící a/nebo deformované zuby). Byly také hlášeny digitální abnormality, jako je mírná klinodaktylie a/nebo syndaktylie.

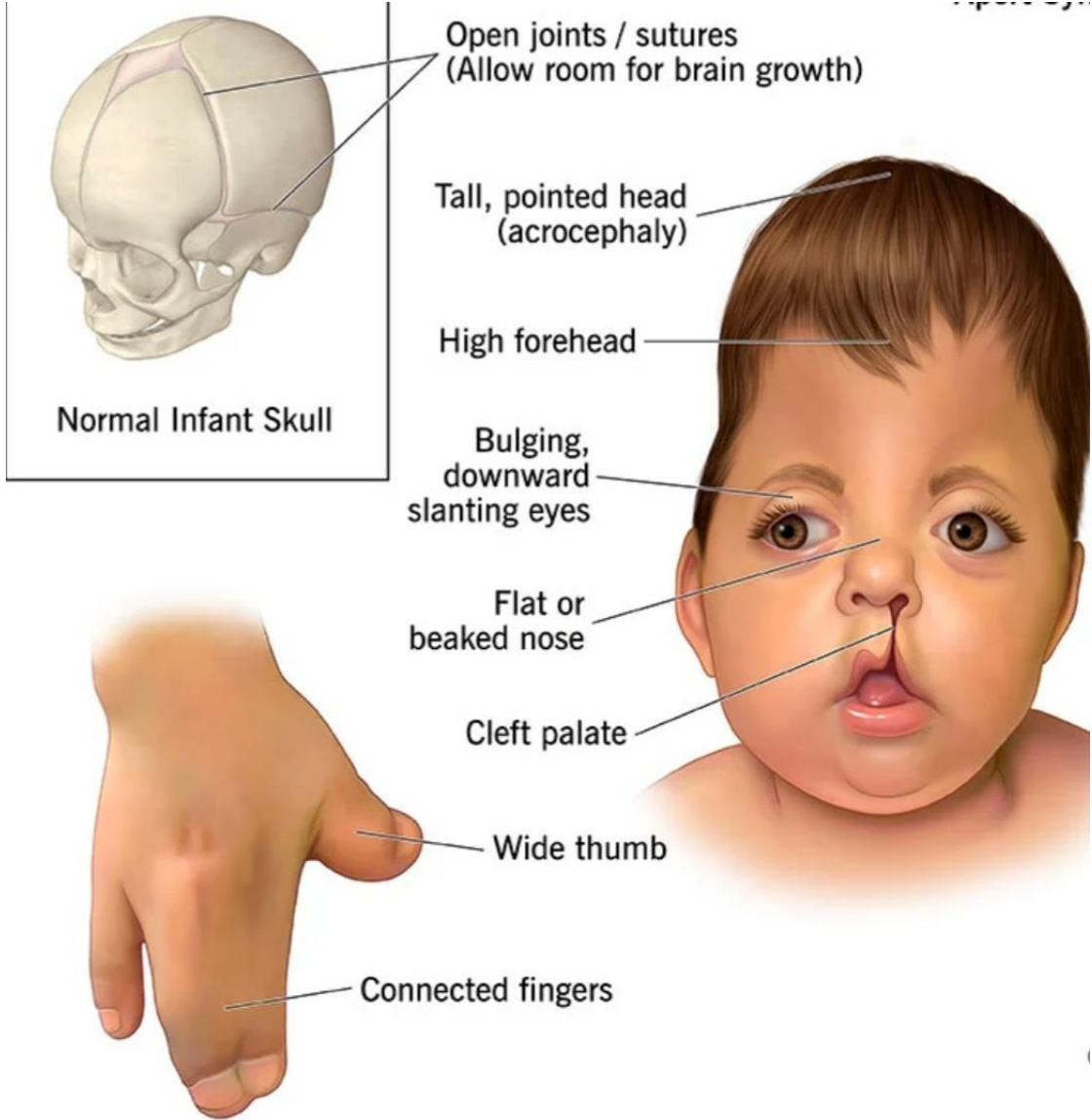


Kraniosynostózy

- Předčasný uzávěr lebečních švů
- Heterozygotní skupina etiologicky i patogeneticky
- Izolovaně, nebo součást syndromů
- Většinou AD dědičnost

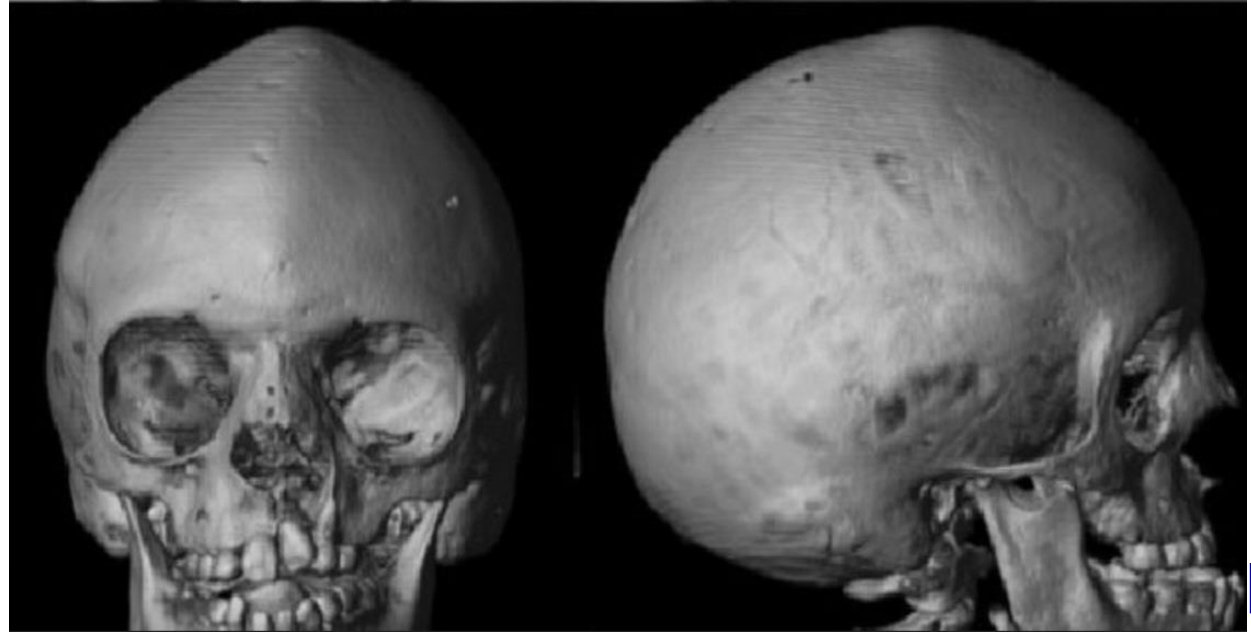
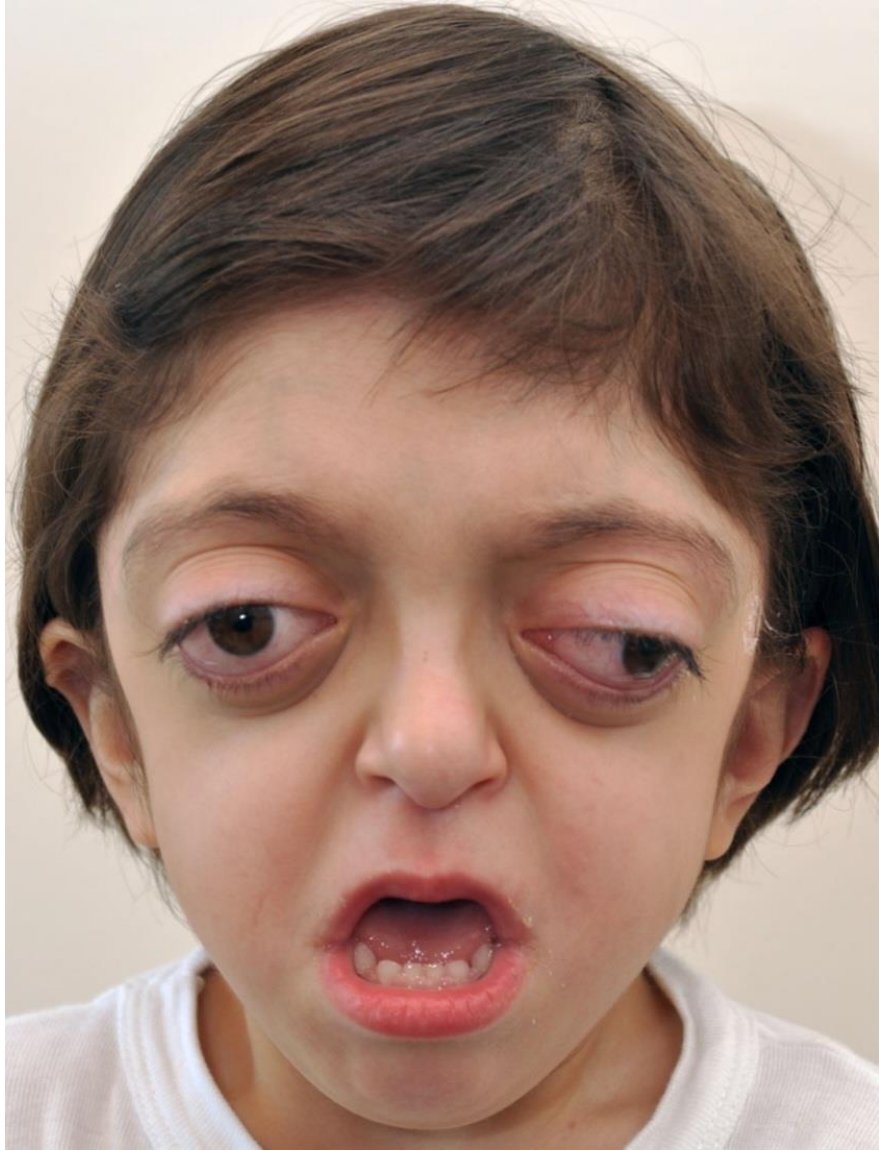
Apertův syndrom

- ORPHA:87 OMIM: 101200
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní
- Častá forma akrocefalosyndaktylie, skupina dědičných vrozených malformací, charakterizovaných kraniosynostózou, hypoplazií střední části obličeje a anomáliemi na rukou a nohou a/nebo syndaktylií.
- Kraniosynostóza může vést k akrobrachycefalii nebo turribrachycefalii s opožděným uzávěrem fontanel a možným dopadem na růst mozku a neurologický vývoj. Objevuje se také makrocefalie.
- Zubní nálezy zahrnují opožděnou erupci, impakce, shlukování, silný otok dásní a chybějící zuby spolu s vysokým rizikem vzniku kazu.
- Mezi běžné přidružené komplikace patří chronický zánět středního ucha, ztráta sluchu a zvýšený oční tlak, který může způsobit slepotu.
- Časté je středně těžké až těžké mentální postižení a variabilní vývojové zpoždění
- Etiologie: Mutace v genu *FGFR2* (10q25.3-10q26) zapojená do buněčné signalizace během embryonálního vývoje



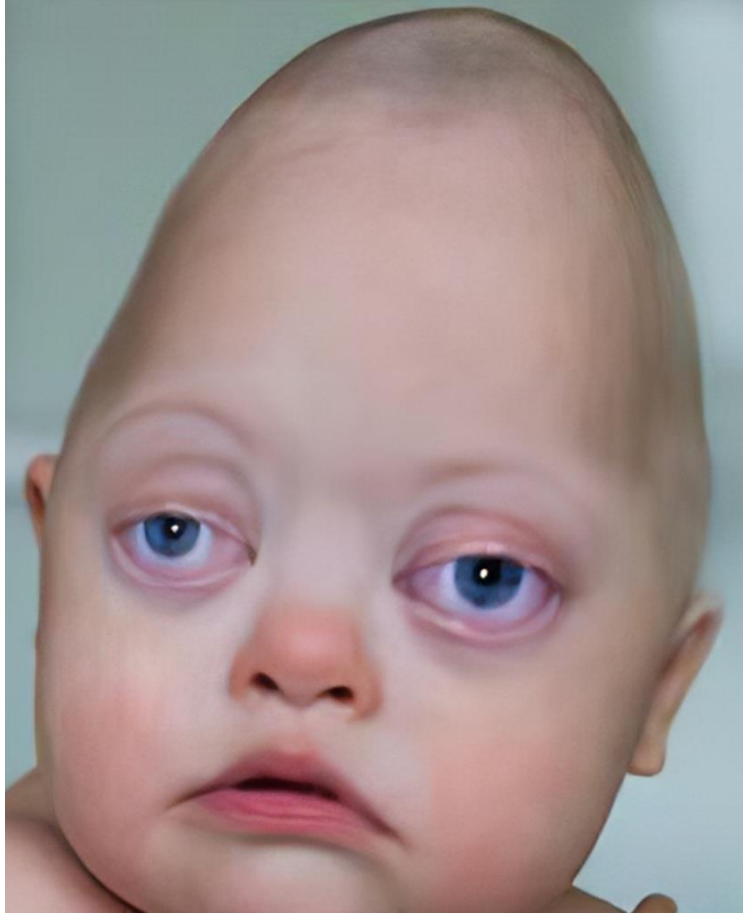
Crouzonův syndrom

- ORPHA:207 OMIM: 123500
- Prevalence: 1–9 / 1 000 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní
- Kraniosynostóza je variabilní.
- Dysmorfologie obličeje: očním hypertelorismus, malý zobákový nos, proptóza, exoftalmus, hypoplastická maxila a mandibulární prognatismus.
- Synostóza je evoluční a při narození je obvykle buď neviditelná, nebo jen mírně viditelná. Obvykle se projevuje ve věku 2 let a postupně se stává závažnějším. Byly však hlášeny předčasné a vrozené formy, u kterých je hypoplazie horní čelisti výrazná a vede k respiračním potížím a exoftalmie je závažná, což vede k malokluzi očního svalu.
- Etiologie: je způsobena mutacemi *FGFR2* (10q25.3-q26), receptoru fibroblastového růstového faktoru



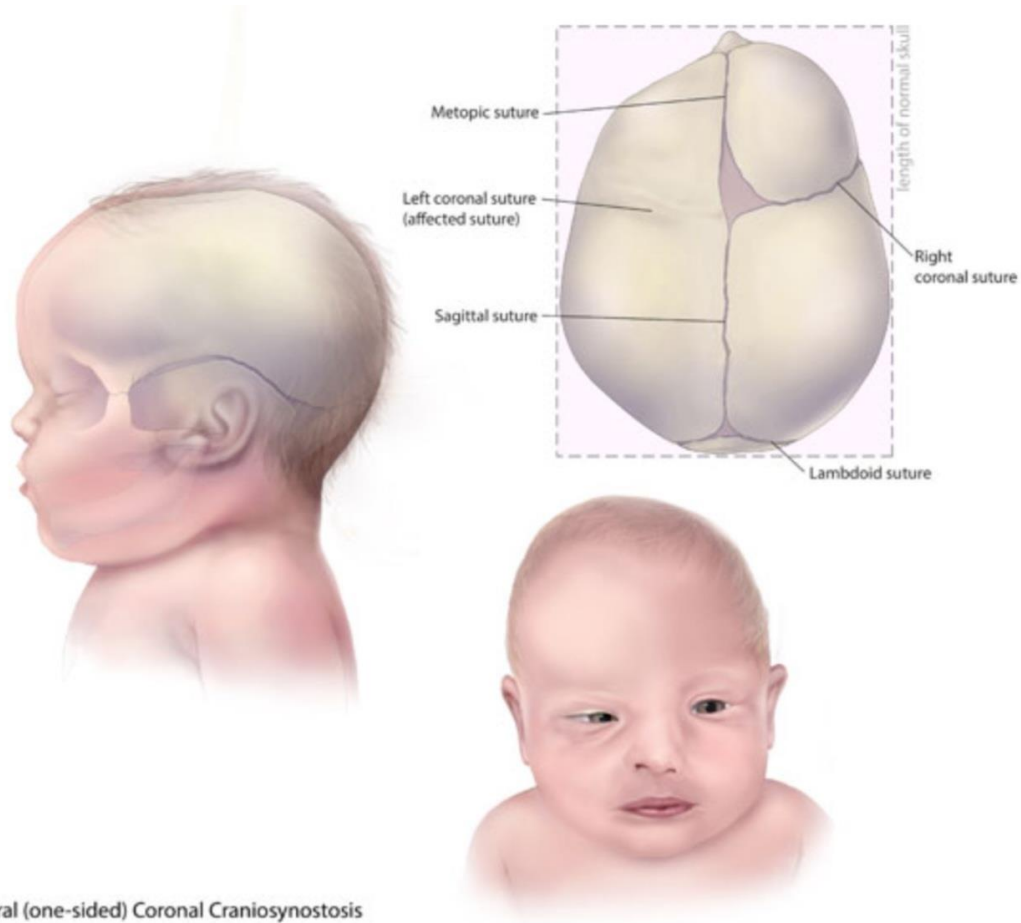
Pfeifferův syndrom

- ORPHA:710 OMIM: 101600
- Prevalence: prevalence narození je 1/100 000. Porucha postihuje stejně muže i ženy.
- Akrocefalosyndaktylie spojená s kraniosynostózou, hypoplazie střední části obličeje, malformace ruky a nohy se širokým rozsahem klinického projevu a závažnosti. Většina postižených pacientů vykazuje různé další přidružené projevy.
- Klinický obraz závisí na rozsahu kraniosynostózy a přidružených funkčních poruch (respirační, otologické, oční, neurologické). Byly popsány tři formy PS typ 1, typ 2 a typ 3.
- Etiologie: Většina případů je způsobena de novo mutacemi v genu FGFR2 (10q25.3-q26) a velmi vzácně u případů typu 1 mutacemi v genu FGFR1 (8p11.23-p11.22). Odhaduje se, že pacientů splňujících kritéria pro klinickou diagnózu Pfeifferova syndromu bez mutace FGFR1 nebo FGFR2 je až 21 %. Spontánní mutace byly spojovány s pokročilým věkem otce.



Seathre-Chotzenův syndrom (SCS)

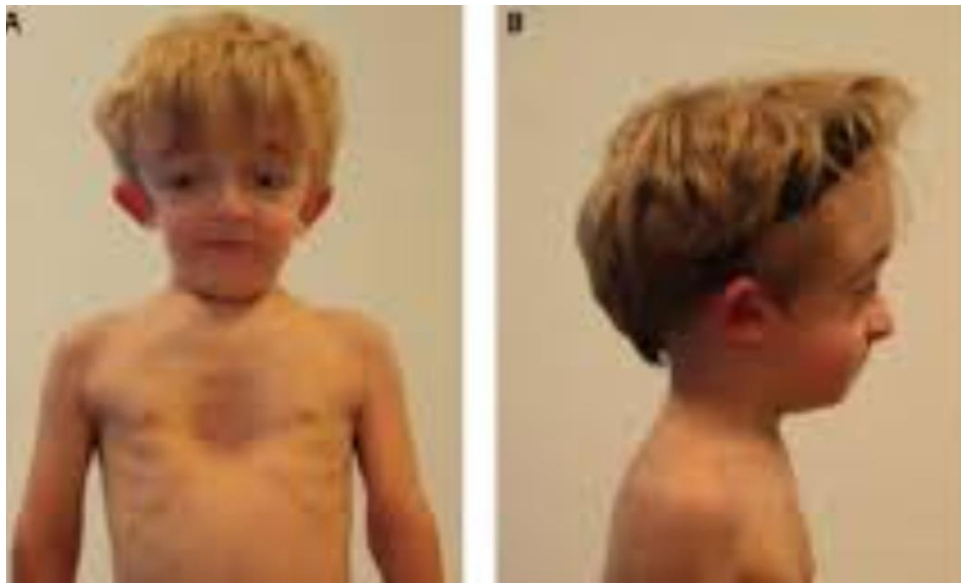
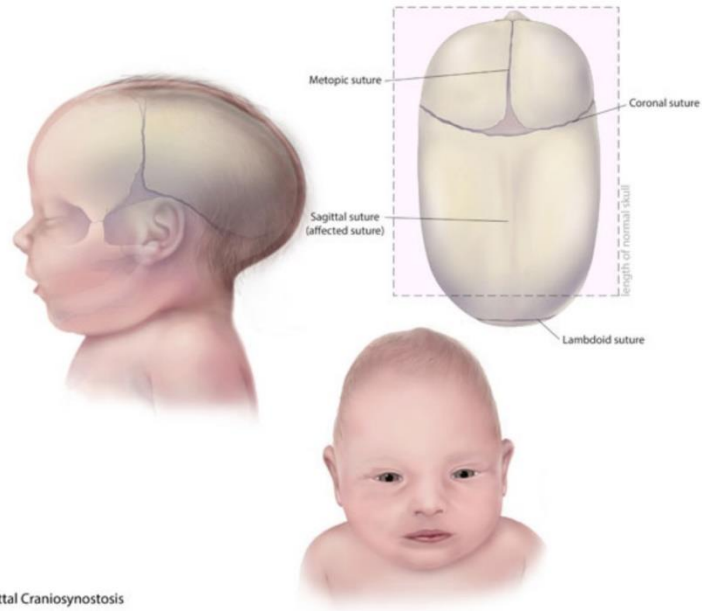
- ORPHA:794 OMIM: 101400 180750
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní Má variabilní spektrum projevů.
- Klasická forma se při narození projevuje synostózou koronálních (méně často ve spojení se sagitálními, metopickými nebo lambdoidními) švy, což má za následek abnormální tvar lebky, asymetrii obličeje, nízkou frontální vlasovou linii, ptózu, strabismus, stenózu slzných cest a malé uši.
- Často je také přítomna brachydaktylie, široké prsty, částečná kožní syndaktylie prstů 2. a 3. ruky, zdvojená distální falanga halluxů.
- Inteligence je ve většině případů normální, ale bylo hlášeno mírné až závažné opoždění vývoje, především v případech s velkou genomickou delecí. Někteří mohou zaznamenat vodivou a/nebo sensorineurální ztrátu sluchu.
- Mezi méně časté projevy patří malý vzrůst, hypertelorismus, rozštěp patra, bifidní uvula, maxilární hypoplazie, stenóza slzného kanálu, vertebrální anomálie, radioulnární synostóza, obstrukční spánková apnoe a vrozené srdeční malformace.
- Mírné fenotypy zahrnují pacienty s ptózou nebo blefarofimózou s kraniosynostózou nebo bez ní. Zvýšený intrakraniální tlak (ICP), pokud není léčen, je spojený se závažnými případy synostózy může vést k bolestem hlavy, ztrátě zraku, záchvatům a smrti.
- Etiologie: SCS je způsoben bodovými mutacemi nebo delecemi zahrnujícími (nebo úplnou ztrátou) genu TWIST1 (7p21), který kóduje základní transkripční faktor helix-loop-helix (bHLH) zodpovědný za určení a diferenciaci buněčné linie. Ztráta funkčních mutací v tomto genu vede k indukci předčasné fúze kraniálních švů. Genové delece způsobují závažnější fenotypy, obvykle spojené s významnými neurokognitivními zpožděními.



Unilateral (one-sided) Coronal Craniosynostosis

Carpenterův syndrom

- ORPHA:65759 OMIM: 201000 614976
- Prevalence: <1/1 000 000 Dědičnost: Autozomálně recesivní
- syndromická kraniosynostóza s variabilním fenotypovým projevem charakterizovaná kraniosynostózou, mentálním postižením, výrazným obličejem, abnormalitami prstů na rukou a nohou (brachydaktylie, polydaktylie a syndaktylie), malým vzrůstem, vrozenou srdeční vadou, kosterními vadami, obezitou, genitálními abnormalitami a pupeční kýlou
- Etiologie: Mutace MEGF8 jsou spojeny s defektní lateralizací a méně závažnou kraniosynostózou (obvykle zahrnující pouze metopický šev) ve srovnání s jedinci s mutací genu RAB23 .



Kraniofaciální syndromy

- Goldenharův syndrom
- Treacher Collins syndrom
- Hallermann-Streif syndrom
- Oculodentodigitální dysplazie
- Frontonasální dysplazie
- Aarskogův–Scottův syndrom

Goldenharův syndrom

Kraniofaciální mikrosomie

- ORPHA:374 OMIM: 164210
- je stav, který je přítomen při narození a postihuje především vývoj oka, ucha a páteře. Hlavními příznaky a symptomy jsou asymetrie obličeje (jedna strana obličeje se liší od druhé), částečně vytvořené ucho (mikrotia) nebo zcela chybějící ucho (anotia), nezhoubné (benigní) výrůstky oka (oční dermoidní cysty), a páteřní abnormality. Goldenharova choroba může také ovlivnit srdce, plíce, ledviny a centrální nervový systém.
- Etiologie: je způsoben heterozygotní mutací v genu SF3B2 na chromozomu 11q13.

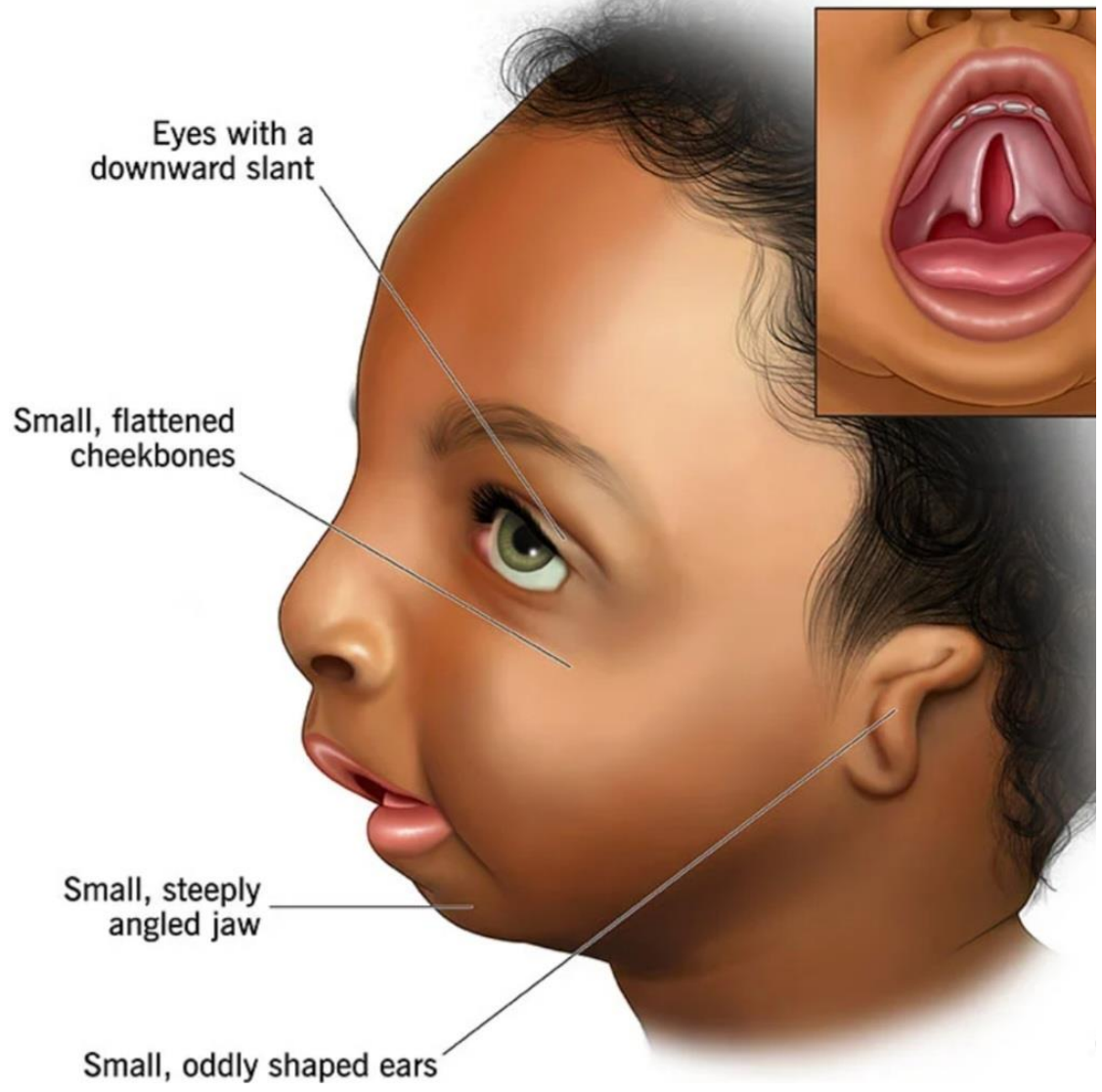


Treacher Collins syndrom

Franceschetti-Kleinův syndrom

- ORPHA:861 OMIM: [154500](#) [248390](#) [613717](#) [618939](#)
- Prevalence: 1–9/100 000 Dědičnost: Autosomálně dominantní nebo Autozomálně recesivní
- Děti mají charakteristický obličejový dysmorfismus s bilaterální a symetrickou hypoplazií malarových kostí a infraorbitálního lemu (více než 80 % případů) a dolní čelisti (78 % až 97 %) (retrognathie), což často vede k zubnímu malokluzu. Vyznačující se omezením otevírání úst různé závažnosti. Převládající hypoplazie měkkých tkání je pozorována u malarové kosti, dolního orbitálního okraje a tváře.
- Oční projevy zahrnují dolů skloněné palpebrální štěrbinu (89%-100%), kolobomy dolního víčka mezi vnější a střední třetinou (54% až 69%), s absencí řas na vnější třetině dolního víčka.
- Oboustranná převodní ztráta sluchu je častá (83 % až 96 %). Abnormality zevního ucha, jako mikrotia nebo anotie (77 %) jsou často spojeny s atrézií zevních zvukovodů a anomáliemi středoušních kůstek (60 %).
- Občas se vyskytuje vysoké patro, rozštěp patra s rozštěpem rtu nebo bez něj (21 % až 33 %) a jednostranná nebo oboustranná stenóza nebo atrézie choanální kosti (13 %-25 %).
- Intelekt je typicky normální a vzácně se popisuje opožděný motorický vývoj.
- Etiologie: Syndrom je způsoben mutacemi v genu *TCOF1* (5q32) kódujícím nukleolární fosfoprotein, melasu, nebo v *genech* *POLR1C* (6p21.1), *POLR1D* (13q12.2), *POLR1B* (2q14.1) kódujících RNA polymerázu I a III podjednotky.

Treacher Collins Syndrome



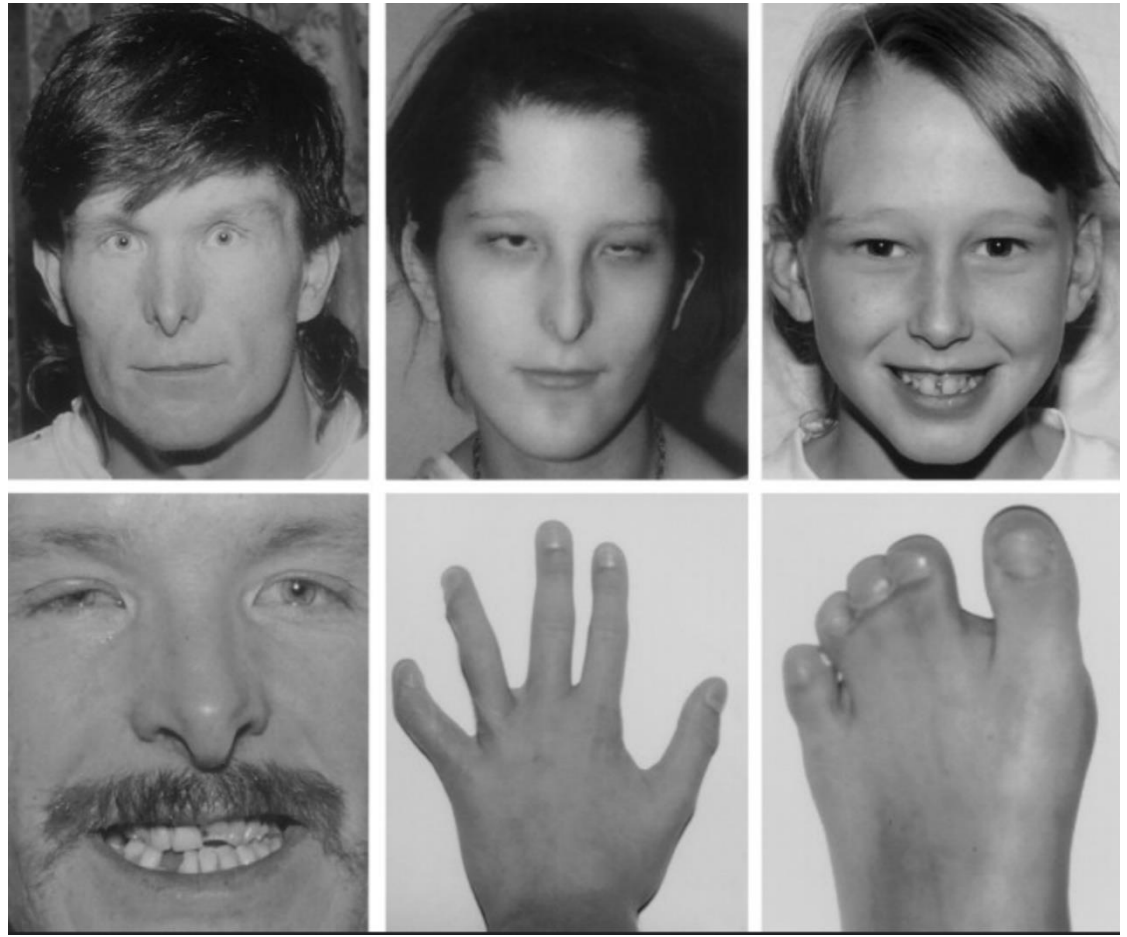
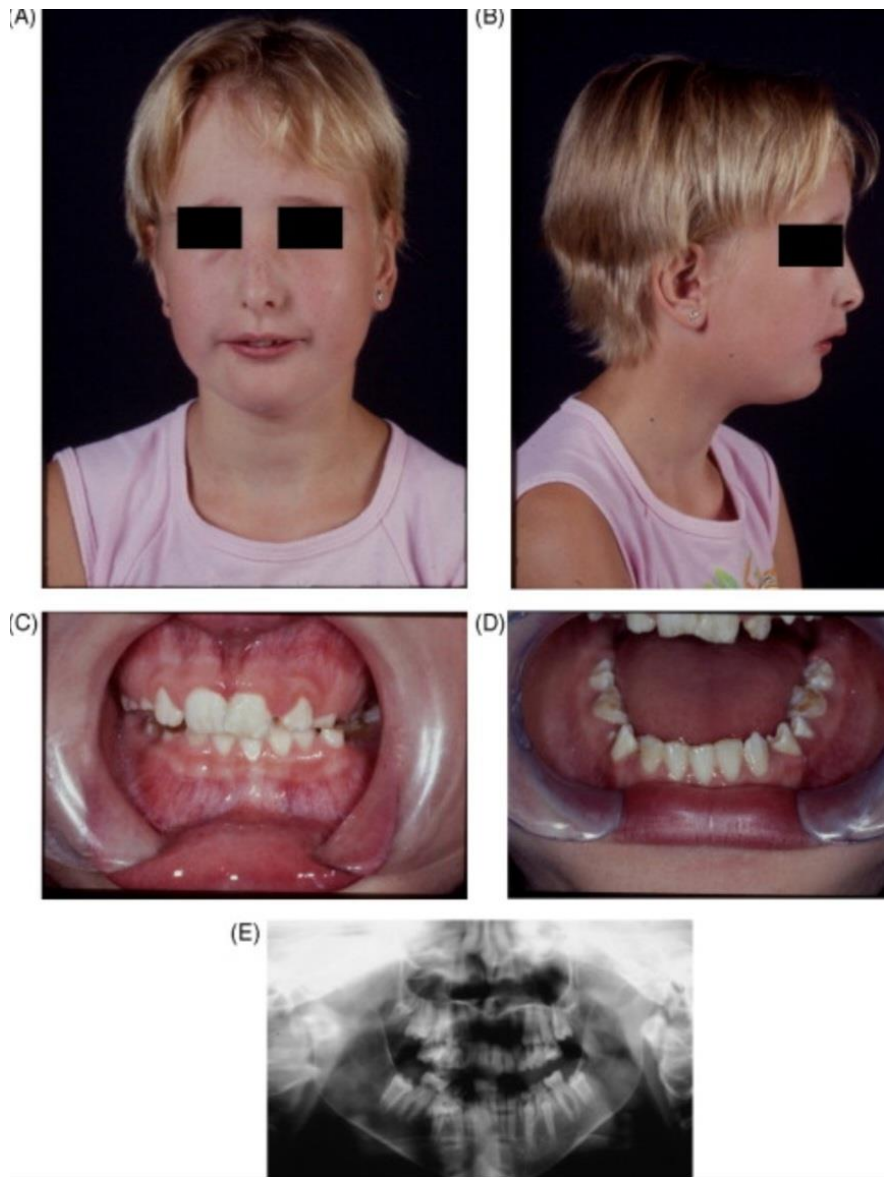
Hallermann-Streifův syndrom

- ORPHA:2108 OMIM: 234100
- Prevalence: neznámá Dědičnost: Neznámá
- Je vzácný genetický syndrom charakterizovaný především abnormalitami hlavy a obličeje, jako jsou ptačí obličej (s nosem ve tvaru zobáku a retrognatie), hypoplastická dolní čelist, brachycefalie, dentální abnormality (např. absence zubů, natální zuby, nadpočetné zuby, těžká ageneze stálých zubů, hypoplazie skloviny) hypotrichóza, různé oční poruchy (např. vrozená katarakta, bilaterální mikroftalmie, ptóza, nystagmus) a atrofie kůže (zejména kolem středu obličeje a nosu), stejně jako teleangiektázie a proporcionální nízký vzrůst.
- V některých případech je hlášeno mentální postižení.



Oculodentodigitální dysplazie

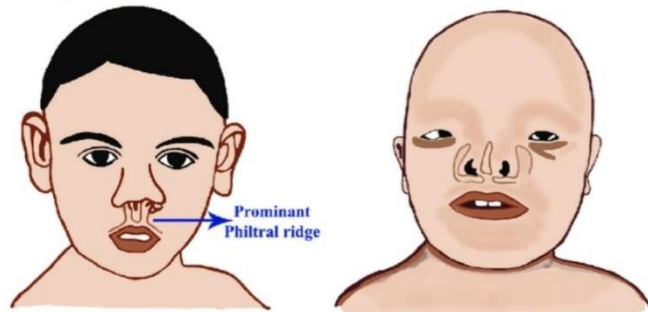
- ORPHA:2710 OMIM: 164200 257850
- Prevalence: neznámá Dědičnost: Autosomálně dominantní nebo Autozomálně recesivní
- Kraniofaciální anomálie patří tenký nos s hypoplastickými alae, malé antevertní nozdrily a výrazná dolní čelisti, rozštěp patra a mikrocefalie.
- Malformace končetin zahrnují syndaktylii typu 3 (zahrnující čtvrtý a pátý prst) a/nebo syndaktylii druhého až čtvrtého prstu nohy, kamptodaktylii a klinodaktylii v důsledku hypoplazie nebo aplazie středních článků prstů.
- Oftalmologické anomálie zahrnují sníženou zrakovou ostrost, mikroftalmii, mikrorohovku, kataraktu, glaukom, abnormality duhovky a optickou atrofii. Méně často se nachází nystagmus, hypoplazie palpebrálních fisur, epikantální rýhy a konvergentní strabismus.
- Většina pacientů má abnormální primární a stálý chrup s mikrodoncií, částečnou anodontií, hypoplazií skloviny, mnohočetným kazem a časnou ztrátou zubů.
- Časté neurologické projevy se liší a zahrnují dysartrii, neurogení poruchy močového měchýře, spastickou paraparézu, ataxii, epilepsie.
- Někteří pacienti mají dysplastické uši a převodní ztrátu sluchu.
- Bylo popsáno mírné zpoždění globálního vývoje. Magnetická rezonance mozku může ukázat abnormality bílé hmoty.
- Mohou být přítomny lámavé nehty a abnormality vlasů (hypotrichóza a pomalý růst).
- Byly popsány srdeční anomálie, včetně arytmii nebo vrozených malformací (defekt komorového septa).
- Etiologie: mutace v genu GJA1 (6q22-q23), kódujícím protein Cx43. Většina variant se nachází v doméně connexin.



Frontonasální dysplazie

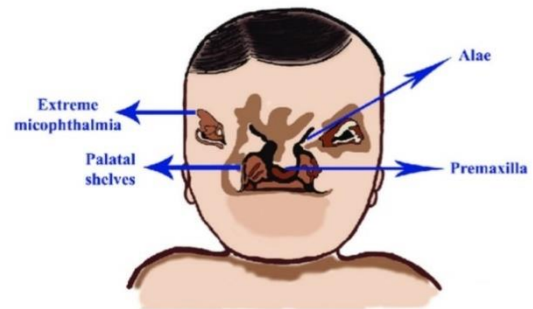
- ORPHA:250
- Prevalence: neznámá
- Dědičnost: Autozomálně dominantní i recesivní
- Skupina vzácných poruch vývoje kostí charakterizovaných řadou abnormalit postihujících oči, čelo a nos a souvisejících s dysrafií střední části obličeje.
- Klinický obraz je velmi variabilní, ale mezi hlavní nálezy patří hypertelorismus, široký nosní kořen, velká a bifidní nosní špička.
- Občas mohou abnormality zahrnovat rozštěp rtu, oční abnormality (kolobom, katarakta, mikroftalmie), vodivá ztráta sluchu, bazální encefalokéla a/nebo ageneze corpus callosum.
- Intelektuální deficit se vyskytuje vzácně
- Etiologie: frontonazální dysplazie typu 1 je způsobena genetickými změnami (změnami) v genu ALX3, typ 2 je způsoben genetickými změnami v genu ALX4 a typ 3 je způsoben genetickými změnami v genu ALX1. Frontonazální dysplazie typu 1 a typu 3 se dědí autozomálně recesivním způsobem, zatímco frontonazální dysplazie typu 2 se dědí autozomálně dominantním způsobem.

Frontonasal dysplasia (FND)



FND1 (*ALX3*)

FND2 (*ALX4*)

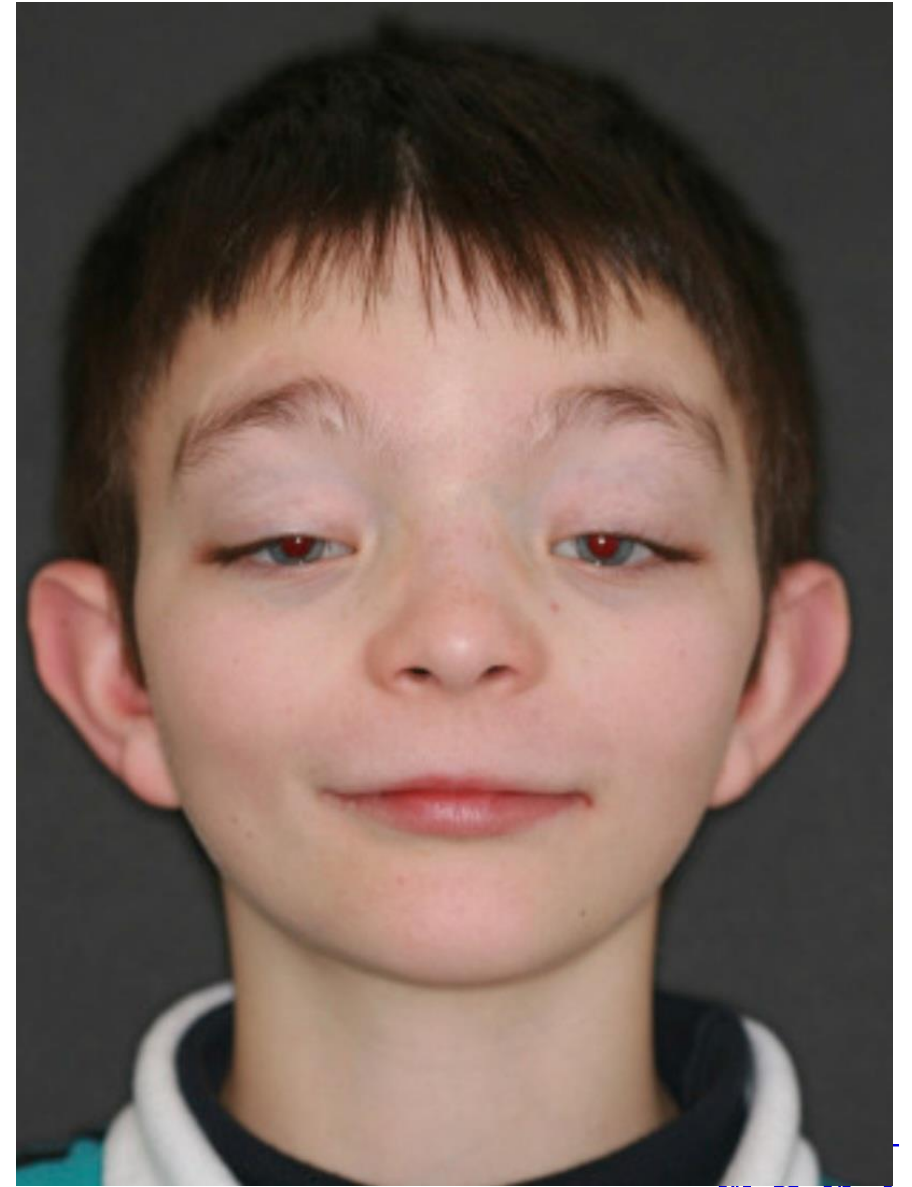


FND3 (*ALX1*)



Aarskogův–Scottův syndrom

- ORPHA:915 OMIM: 100050 305400 Prevalence: neznámá
- Dědičnost: *Dědičnost*: Autozomálně dominantní nebo autozomálně recesivní nebo X-vázaná recesivní
- Výrazné rysy obličeje jako jsou široce posazené oči (hypertelorismus), malý nos s nosními dírkami směřujícími dopředu, krátký krk, dlouhá oblast mezi nosem a ústy (philtrum), vysoké čelo a ustupující vlasy v koutech.
- V dětství mají často mírně až středně nízký vzrůst, ale v pubertě se obvykle vyrovnají svým vrstevníkům.
- Časté abnormality rukou, které zahrnují krátké prsty (brachydaktylie), zakřivené malíčky (klinodaktylie pátého prstu), srostlé prsty k sobě (syndaktylie) a jedinou rýhu na dlani.
- Mezi další abnormality patří srdeční vady a rozštěp horního rtu, a to buď s rozštěpem patra nebo bez něj.
- Většina mužů s Aarskogov má šálovitý šourek, kdy šourek obklopuje penis, místo aby visel pod ním. Méně často mají nesestouplá varlata (kryptorchismus) pupeční či tříselná kýla
- Intelektuální vývoj se značně liší. Někteří mohou mít mírné problémy s učením a chováním, spojené s hyperaktivitou a poruchami pozornosti, zatímco jiní mají normální inteligenci. Ve vzácných případech bylo zaznamenáno těžké mentální postižení.
- Etiologie: gen FGD1 na chromozomu X (gen faciogenitální dysplazie 1; Xp11.21). Mohou být zapojeny i jiné geny, většina rodinných případů stále nemá identifikovanou genetickou příčinu.



M U N I
M E D

Děkuji za pozornost.