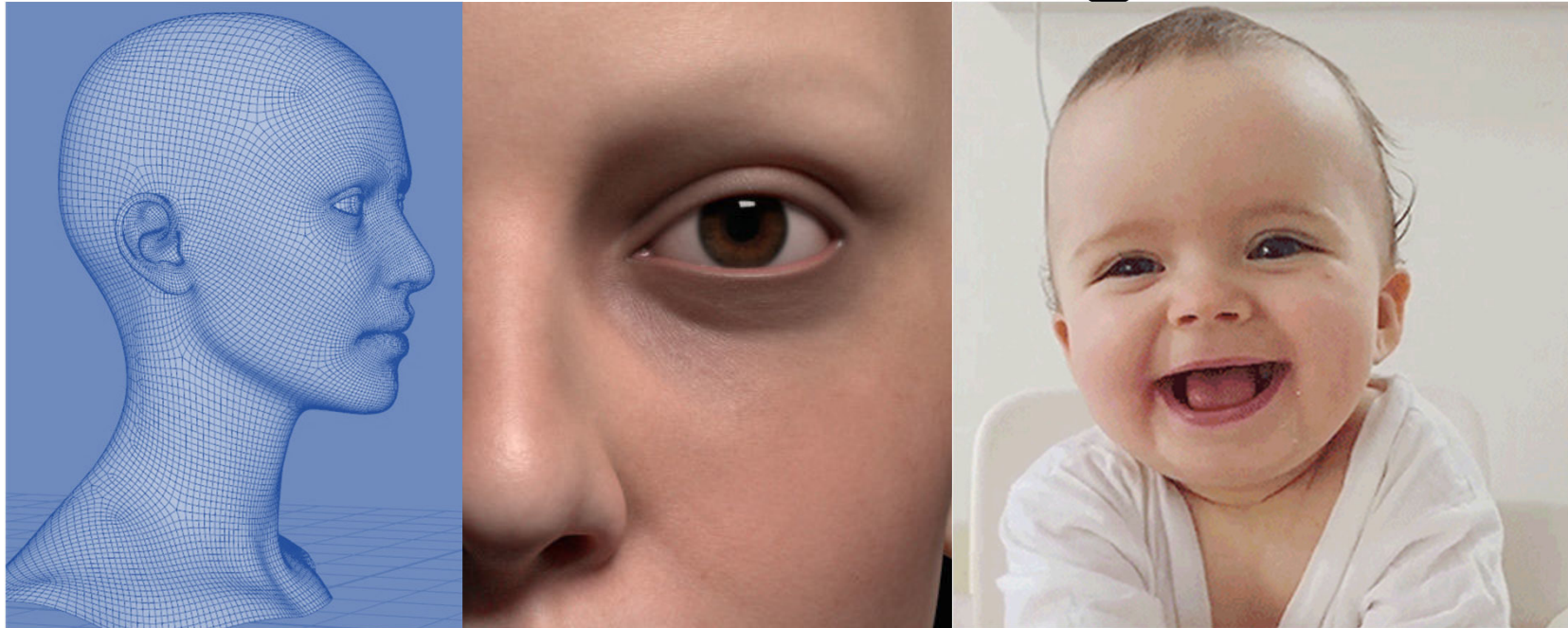


Gyermekgyógyászati szindromatológia



2020.12.08

AZ ELŐADÁS FELÉPÍTÉSE



I. GENETIKAI TANÁCSADÁS

II. MINOR ANOMÁLIÁK

III. JELLEGZETES SZINDRÓMÁK

IV. MOLEKULÁRIS GÉNDIAGNOSZTIKA

AZ ELŐADÁS FELÉPÍTÉSE



GENETIKAI TANÁCSADÁS



A.

B.

C.

Kórtörténet, eddigi laboratóriumi-, képalkotó-családfa és klinikai vizsgálatok alapján a genetikai megbetegedés nagy valószínűséggel kizárható

Klinikai fenotípus, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok alapján teljesül egy adott genetikai megbetegedés diagnosztikai kritériuma

GÉNDIAGNOSZTIKA

GENETIKAI TANÁCSADÁS



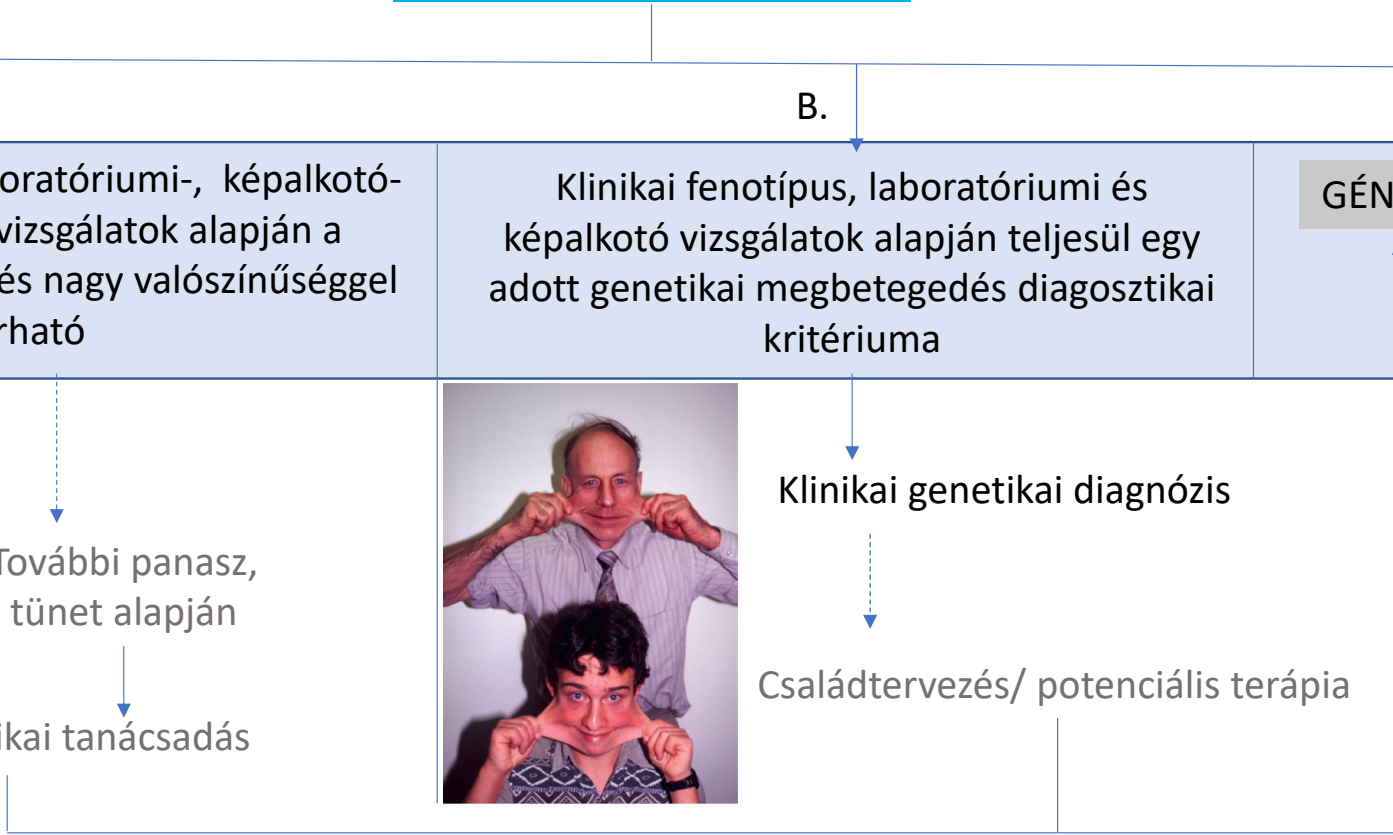
További panasz, tünet alapján

Ismételt genetikai tanácsadás



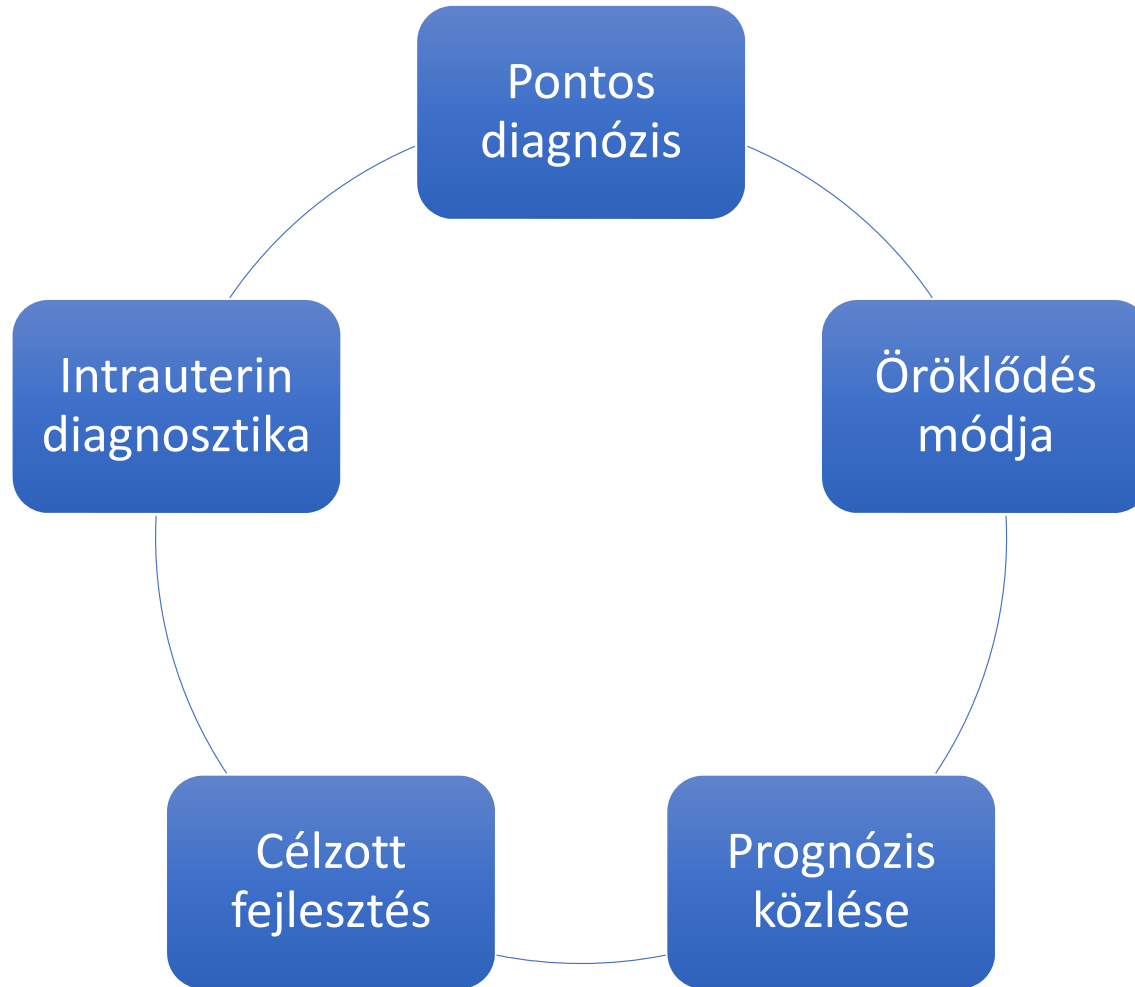
Klinikai genetikai diagnózis

Családtervezés/ potenciális terápia





Mi a genetikai tanácsadás célja?



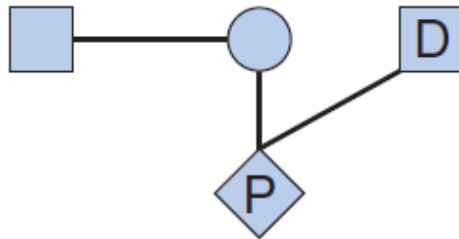


Anamnézis

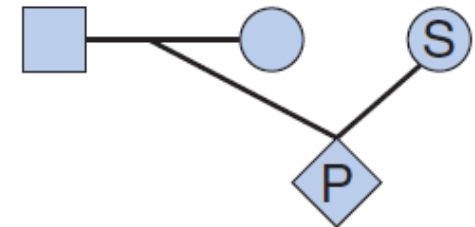
- I. PROBANDUS/PROBANDA/INDEX PÁCIENS: TERHESSÉG, SZÜLÉS, PERINATÁLIS ESEMÉNYEK, SZOMATIKUS ÉS MENTÁLIS
- II. ELSŐ FOKÚ ROKONOK (50%-OS GENOMÁLLOMÁNY EGYEZÉS): FENOTÍPUS ÉS KÓRKÉPEK
- III. KÉRDÉSEKET TESZÜNK FEL A BETEGSÉG CSALÁDI ELŐFORDULÁSÁNAK TISZTÁSÁRA:
 - I. SZENVED-E VALAKI A CSALÁDBAN HASONLÓ ELVÁLTOZÁSOKBAN?
 - II. VAN-E A CSALÁDBAN ÖRÖKLŐDŐ BETEGSÉG?
 - III. ELŐFORDULT-E A CSALÁDBAN SPONTÁN VETÉLÉS, HALVASZÜLETÉS VAGY GYERMEKTELENSÉG?
 - IV. SZENVED-E VALAKI RITKABETEGSÉGBEN?
 - V. MEGHALT-E VALAKI TISZTÁZATLAN BETEGSÉG MIATT?
- IV. VAN-E ROKONHÁZASSÁG A CSALÁDBAN?

Asszisztált reprodukció jelölése a családfán:

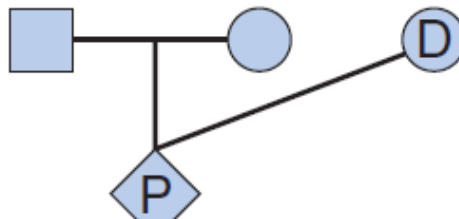
Spermium donor



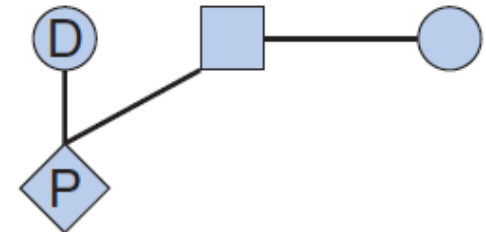
Béranya



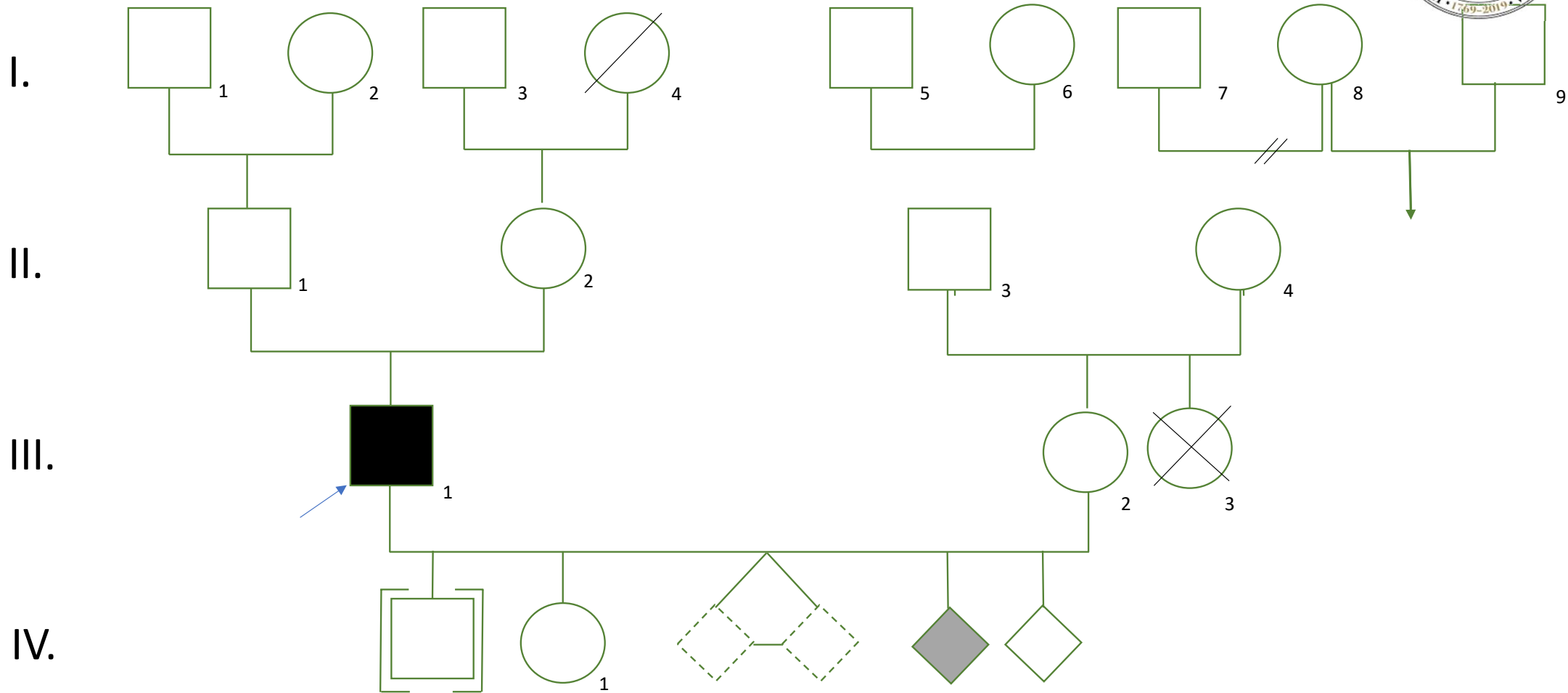
Petesejt donor



Béranya és petesejt donor

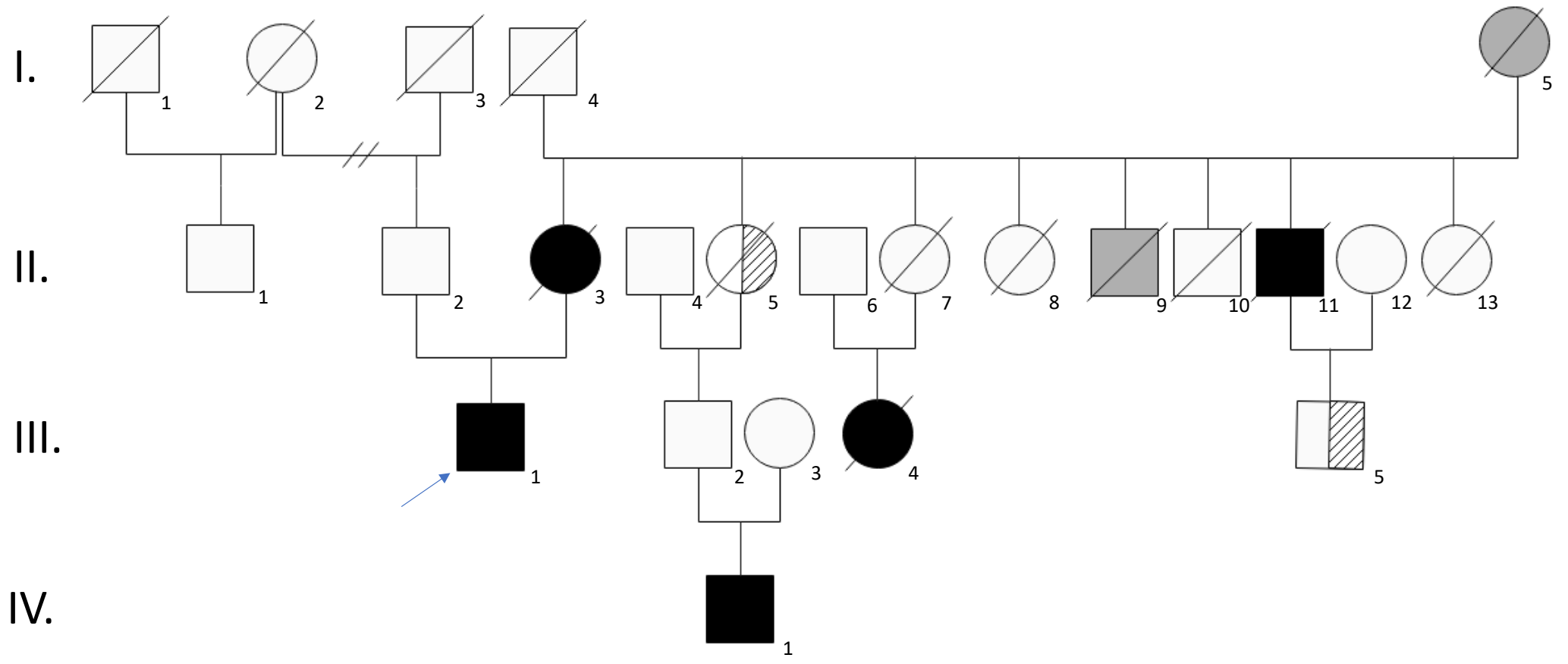


Családfa nomenklatúra



Családfa nomenklatúra

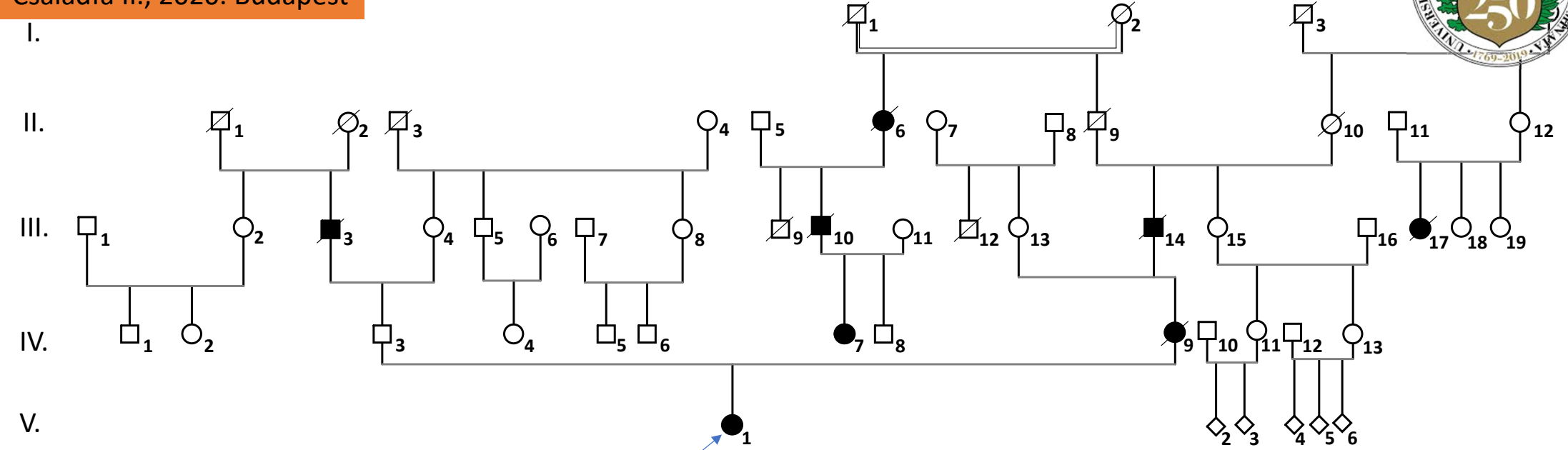
CSALÁDFA 2020., Budapest





Családfa nomenklatúra

Családfa II., 2020. Budapest



V./I: Anaplasticus follicularis cc (pm cc) + metastasis: pulm, csont

IV./9: 30 évesen: rectum adenoccc + metastasis: máj, csont

II./6: 40 évesen emlő cc + metastasis tüdő

III./14: pancreas cc

III./10: 40 évesen tüdő cc

IV./7: 35 évesen emlőcc

III./17: 36 évesen leukémia

III./3 nem kissejtes tüdőcc + metastasis: agy, holyag, retroperitoneum, csont



Kromoszóma rendellenességek gyanújelei

- **A koponya és arc alaki rendellenességei**
- **Az értelmi fejlődés lassú, vagy elmarad**
- **A mozgás fejlődés lassú, vagy elmarad**
- **Több szervre kiterjedő rendellenességek**
- **Alacsony testmagasság**
- **Átmeneti nemi szervek**

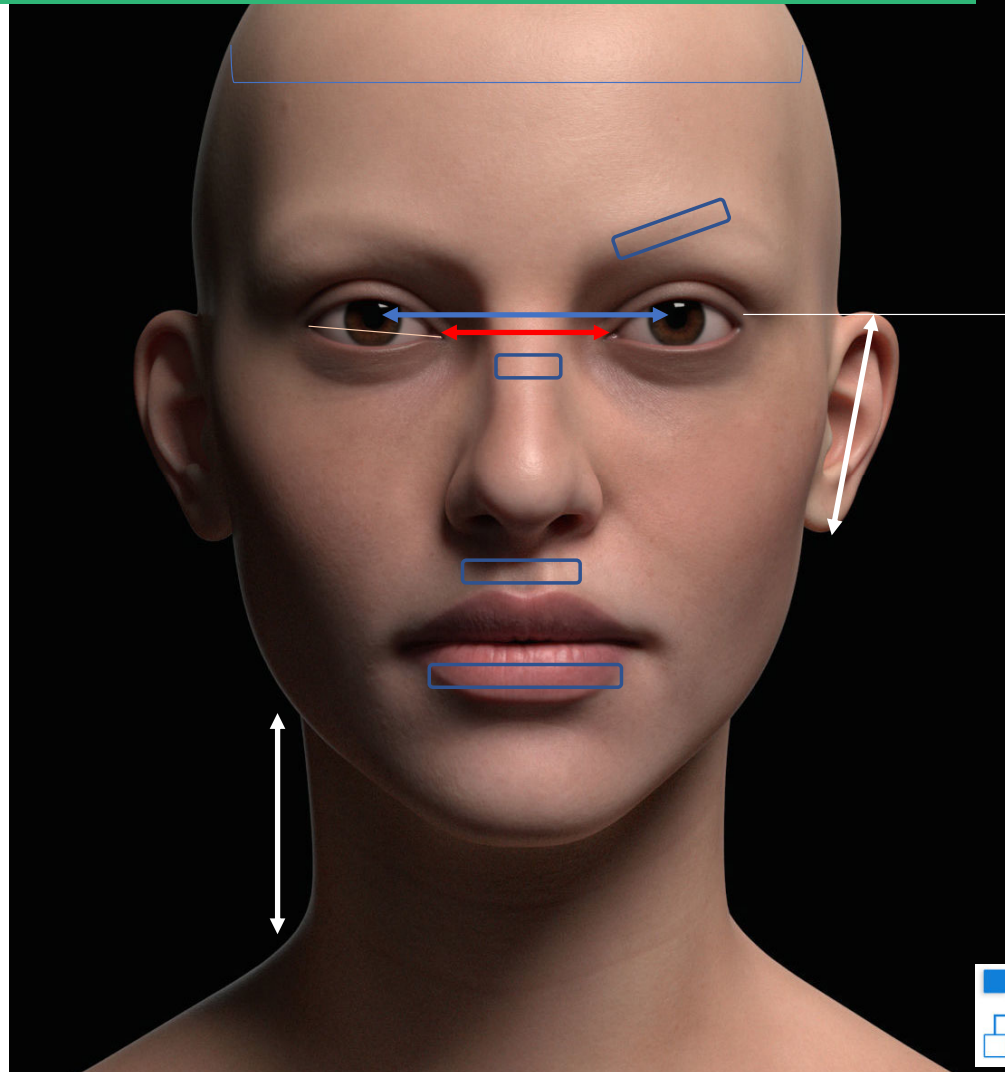


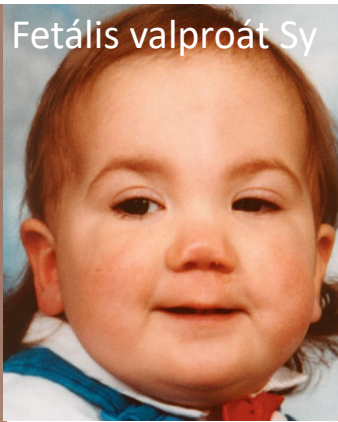
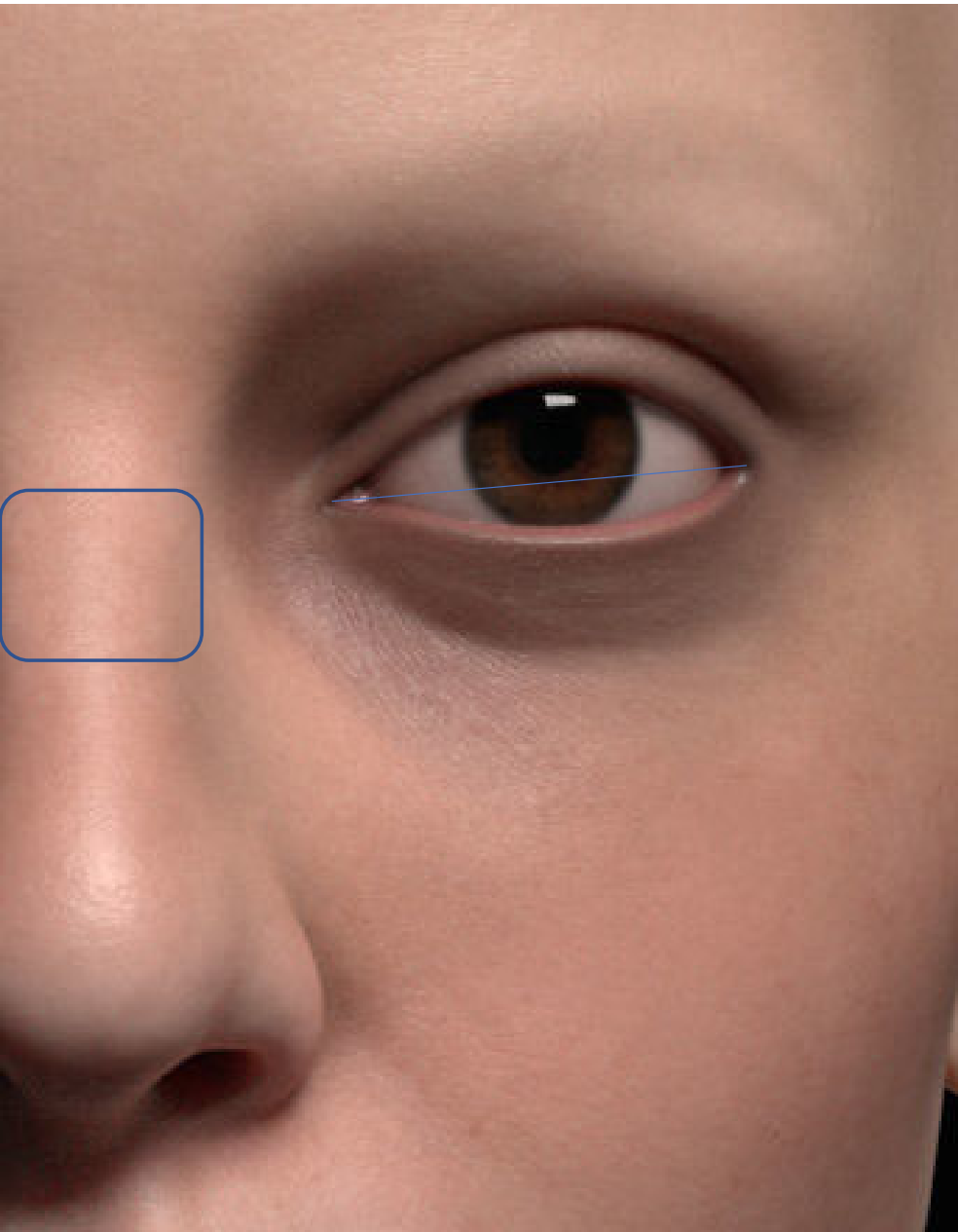


Genetikai szindróma gyanújelei

Dysmorphia megítéléséhez szükséges mérések:

1. Testmagasság
2. Karok távolsága
3. Súly
4. Alsó szegmens (a pubis felső széléig; m.k.o.)
5. Felső szegmens = testmagasság – also szegmens; m.k.o.
6. Ülőmagasság
7. Interpupilláris távolság
8. Belső szemzúgok távolsága
9. Fejkörfogat
10. Testis térfogata
11. Fül hossza



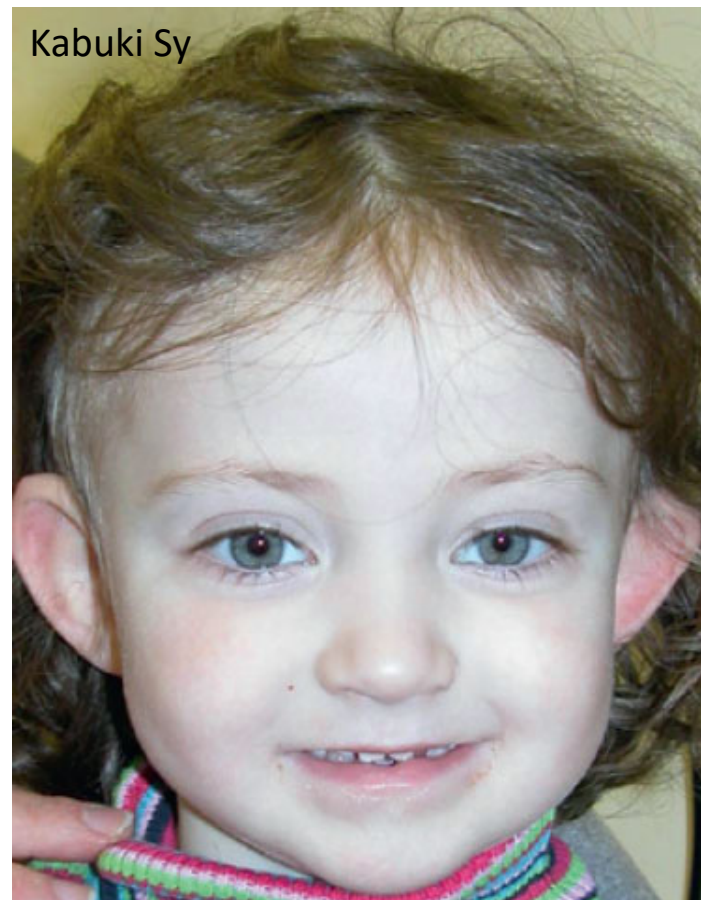


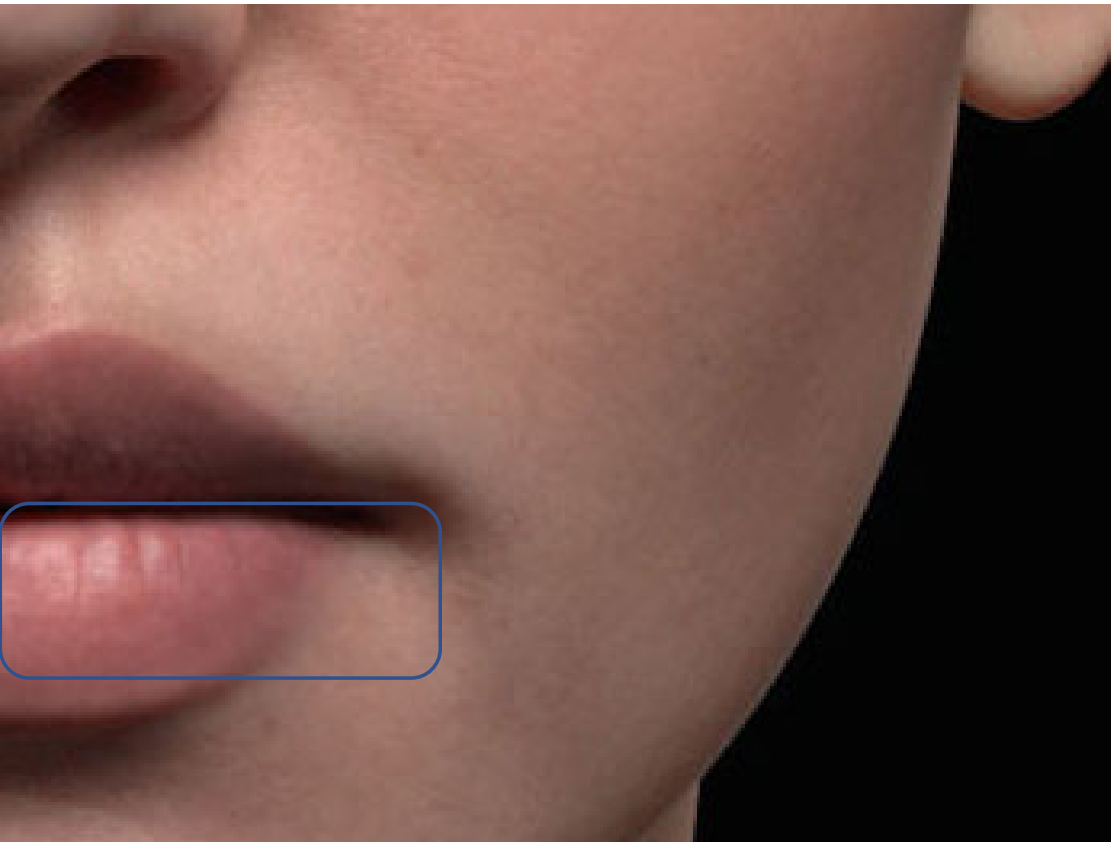
Fetális valproát Sy

CFC Sy

CdL
Sy

CHARGE Sy

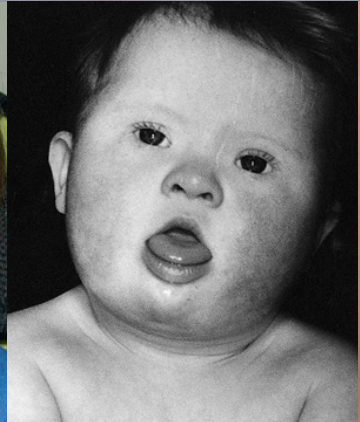




PJ Sy



Angelman Sy



Hereditær hemorragias telangiectasia

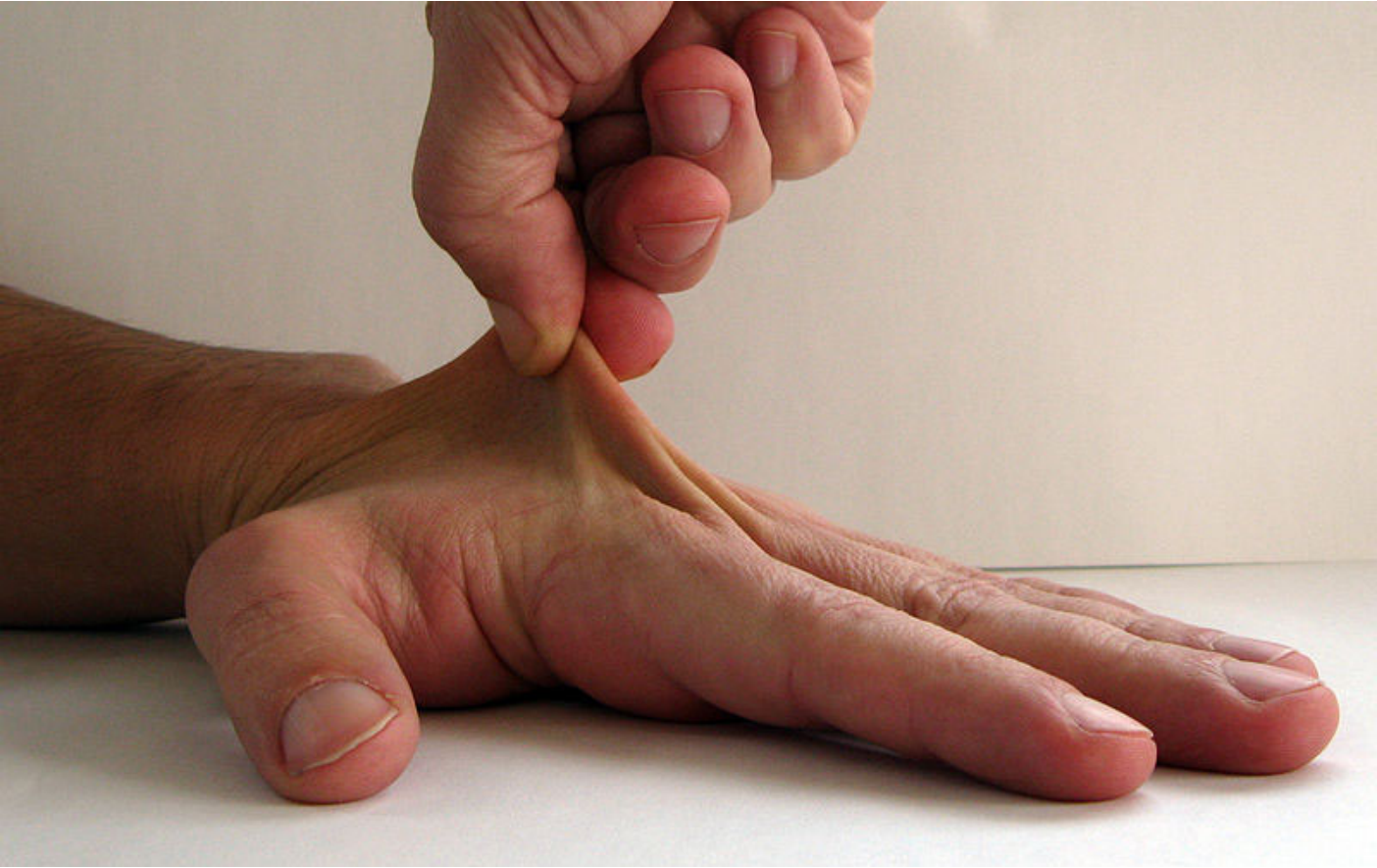


Cornelia de Lange Sy



Genitopatellar Sy

Coffin-Siris Sy





Tünetegyüttes - szindróma

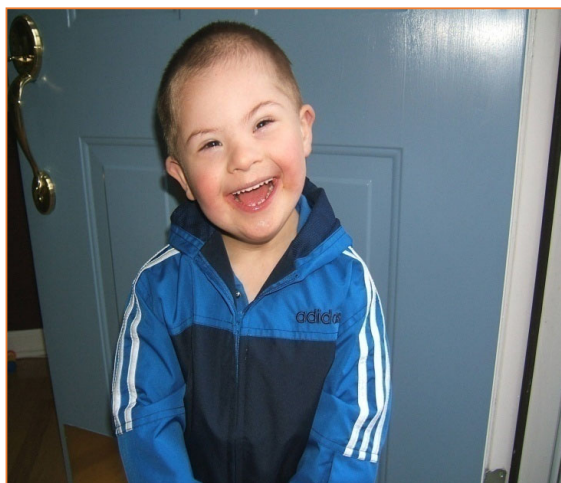
Szündefutás = együtt futás

Dromosz = pálya

- Nem egyetlen szövet hibája
- Hasonlók egymáshoz a betegek
- Jellegzetes fő tünetek, mások hiányozhatnak
- A vezető tünet alapján diagnosztizálhatók



Down Szindróma



Turner Szindróma



Klinefelter Szindróma

Harry Fitch Klinefelter 1912- 1990, amerikai endokrinológus



Brachman-Cornelia de Lange Szindróma

Winfried R. Clemens Brachmann 1888- 1969, német orvos
Cornelia Catharina de Lange 1871- 1950, holland gyermekorvos



- Értelmi –és mozgásfejlődésbeli elmaradás
- Alacsony testhossz
- Microcephalus
- Hosszú philtrum
- Micrognathia
- Synophris

DiGeorge Szindróma

Angelo Mari DiGeorge 1921-2009, amerikai gyermekorvos

22q11.2 microdeletio

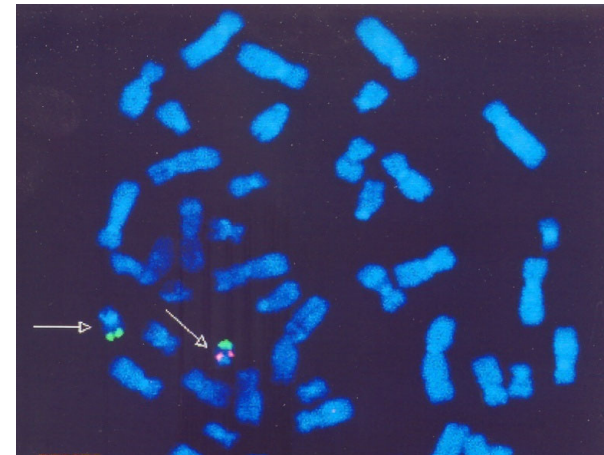
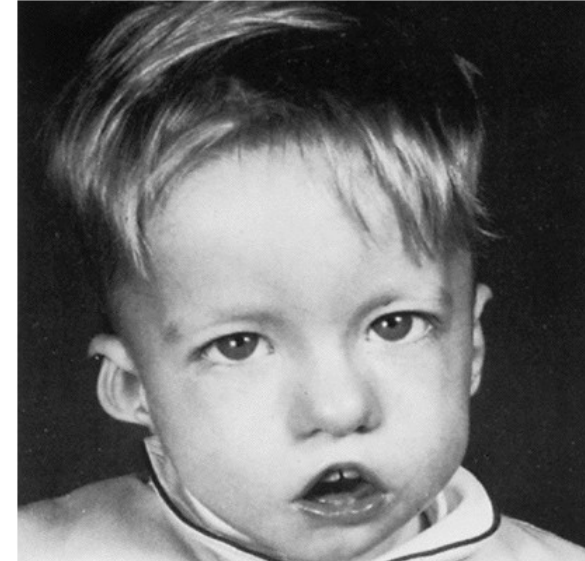
Jellegzetes arc

Mellékpajzsmirigy
fejletlen

Csecsemőmirigy hiány

Immunhiányos állapot

Aortaív és más ér fejl.
rendellenességek



Wolf- Hirschhorn szindróma

Ulrich Wolf 1933- , német humángenetikus
Kurt Hirschhorn 1926- , osztrák gyermekorvos
Dg.: karyotypus: 4p16.3 deletio

- Értelmi-és mozgás fejlődési elmaradás
- Microcephalus, jellegzetes koponya forma
- Ajak/szájpad hasadék
- Dongaláb
- Scoliosis/ kyphosis
- Generalizált izom hypotonia
- Epilepsia
- Belső szervi fejlődési rendellenességek



Beckwith-Wiedemann szindróma



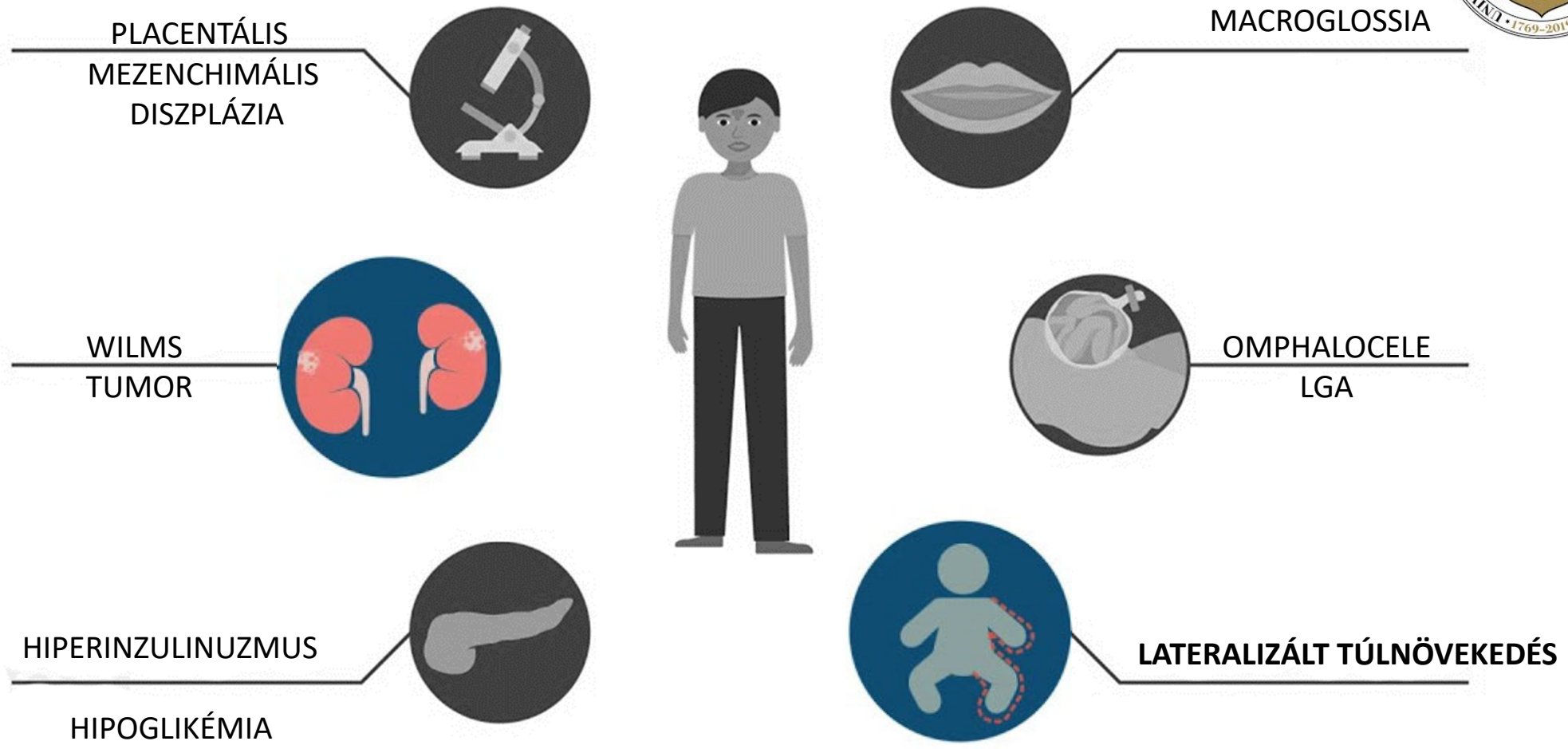
- Magas születési súly
- Nagy nyelv (90%)
- Hasfali záródási zavar (90%)
- Fülkagylón haránt barázda
- **Test aszimmetria**
- Újszülöttkori alacsony vércukor szint
- **Rendszeres hasi UH szűrés szükséges! (vese, máj daganat kockázata)**



IZOLÁLT LATERALIZÁLT TÚLNÖVEKEDÉS



OMIM 23500



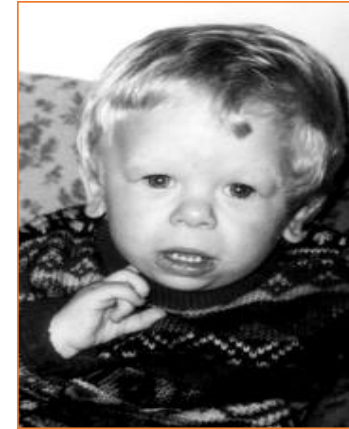
Williams – Beuren syndroma



Elasztin gén deletio: 7q11.2

J.C.P. Williams 1930-?, új-zélandi kardiológus

Alois Beuren 1919-1984, német kardiológus



Prader – Willi syndroma



- 15q11-13 deletio, apai
- Újszülöttek: izom hypotonia
- Etetési nehézség
- Később nagy étvágy (2-3 éves korban)
- Elhízás
- Értelmi fejlődés elmaradása
- Kis kezek, kis lábak



Silver – Russell szindróma

Henry K. Silver 1918- 1991, amerikai gyermekorvos
Alexander Russell 1914- 2003, angol gyermekorvos

AD, 11p15.5, 7p11.2

Diagnózis: karyotypus, mutáció vizsg.



Cisztás Fibrózis

CFTR gén, 7q31.2
differenciál- diagnosztika
több mint 2000 ismert mutáció
magzati diagnosztika



GÉNDIAGNOSZTIKA (1)

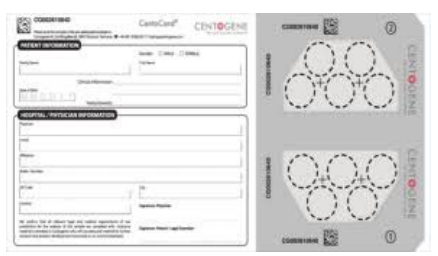
VIZSGÁLATI MINTA

BIOPSZIA



- Bőr
- Izom
- Tumor
- Chorion

PERIFÉRIÁS VÉRMENTA/
Csontvelő



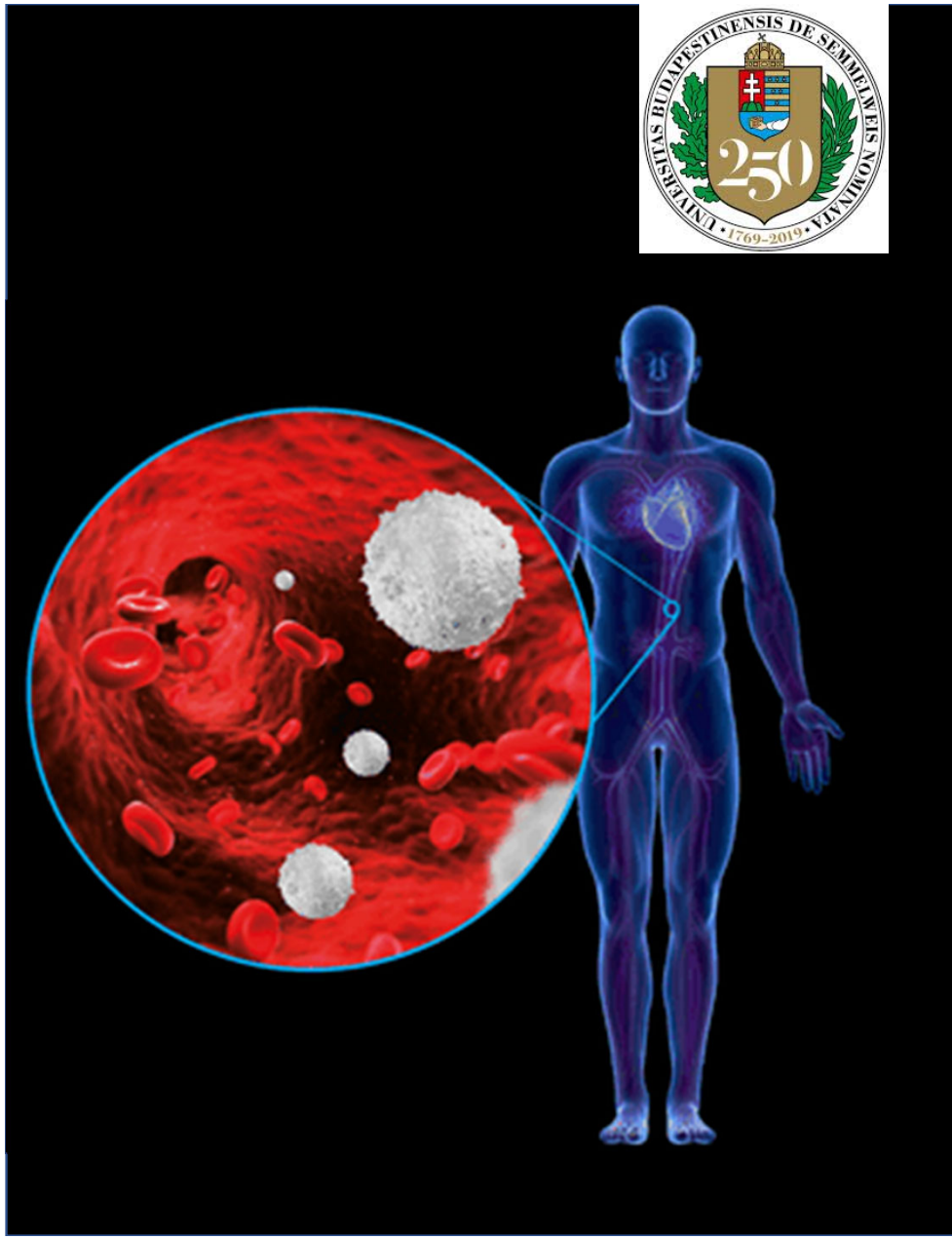
50 µL



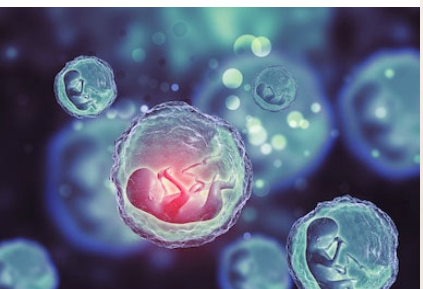
2 mL



2-4 mL



IDŐZÍTÉS FONTOSSÁGA



FEJLŐDÉSI ELMARADÁS

KORAI TÜNET

CSALÁDTERVEZÉS

FARMAKOGENOMIKA

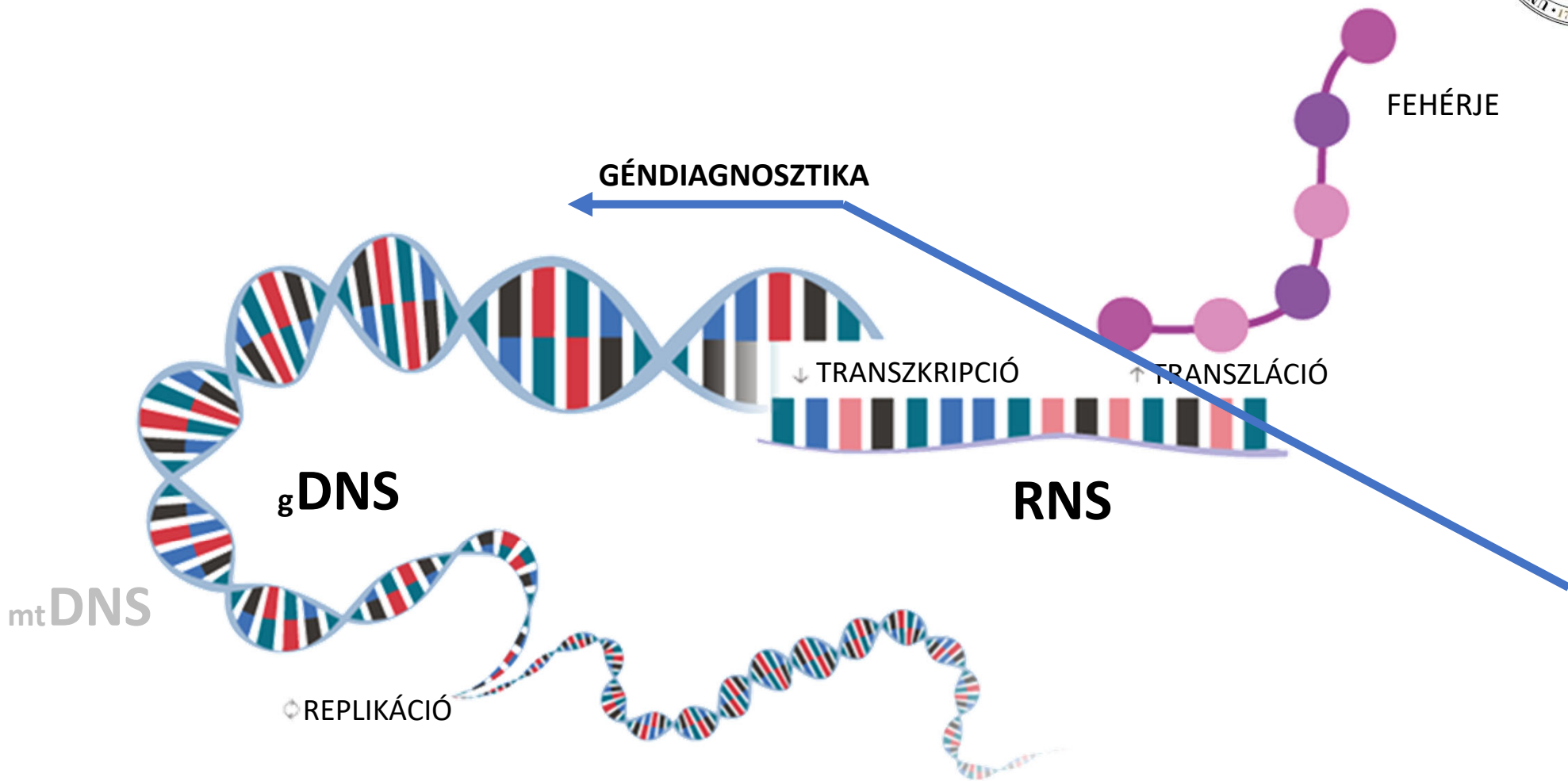
**ÚJSZÜLÖTTKORI
SZŰRÉS**

PRENATÁLIS

10 HÉT

20 HÉT

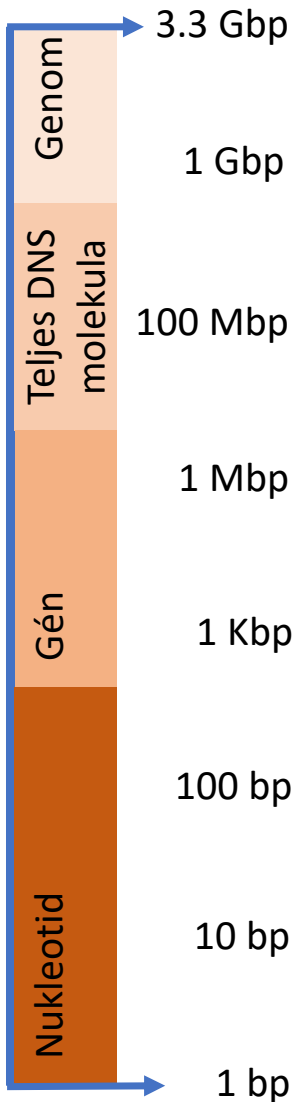
VIZSGÁLANDÓ NUKLEINSAV



GENETIKAI VARIÁCIÓK

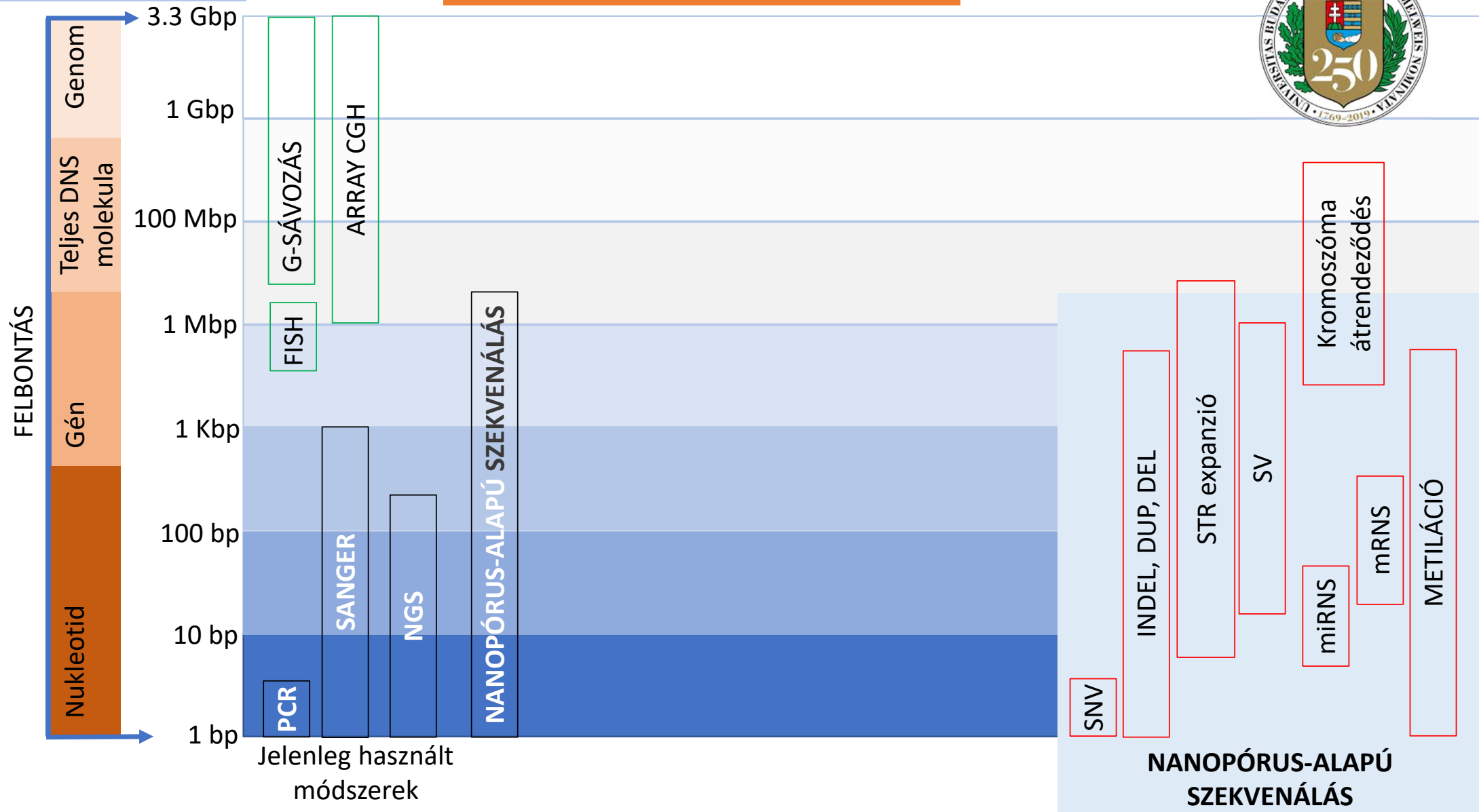


FELBONTÁS

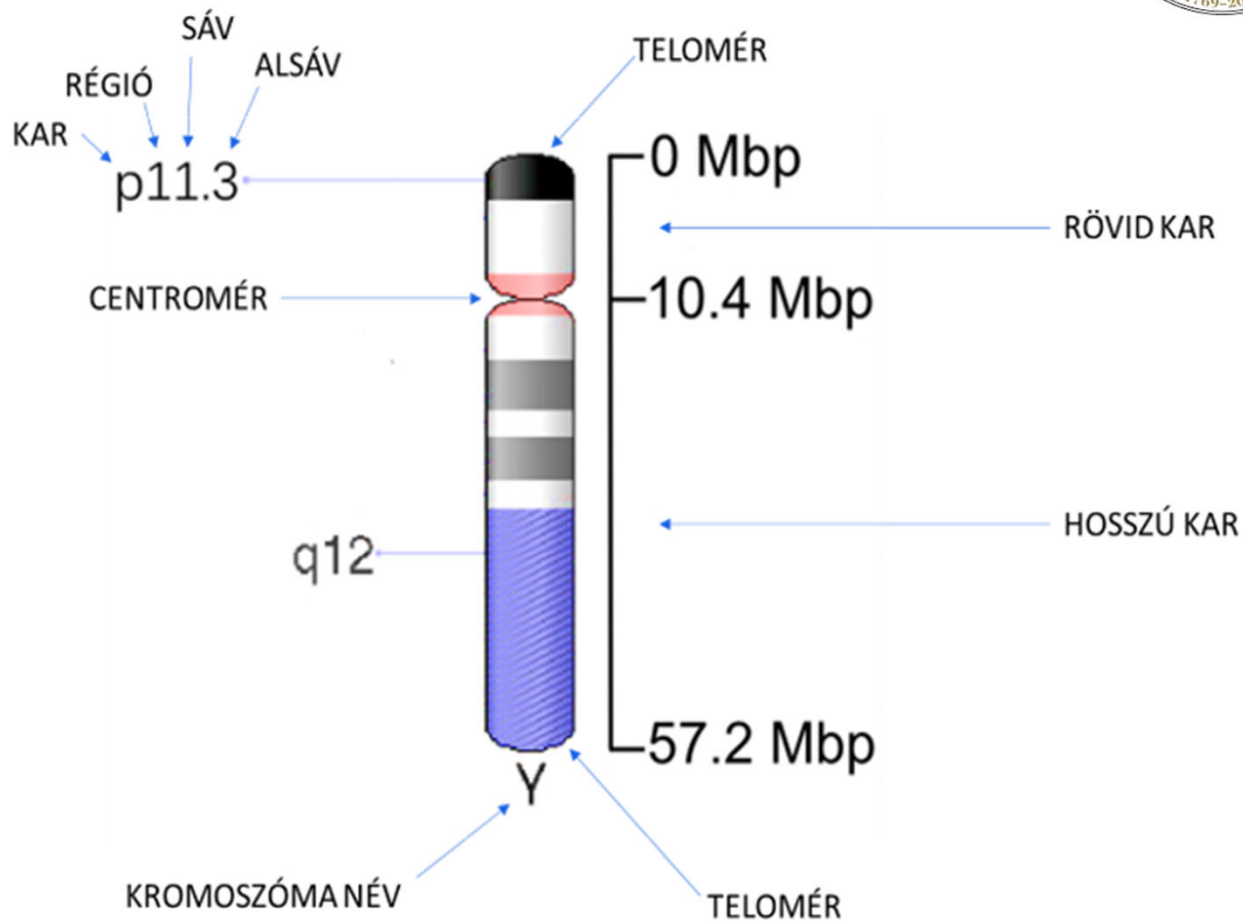
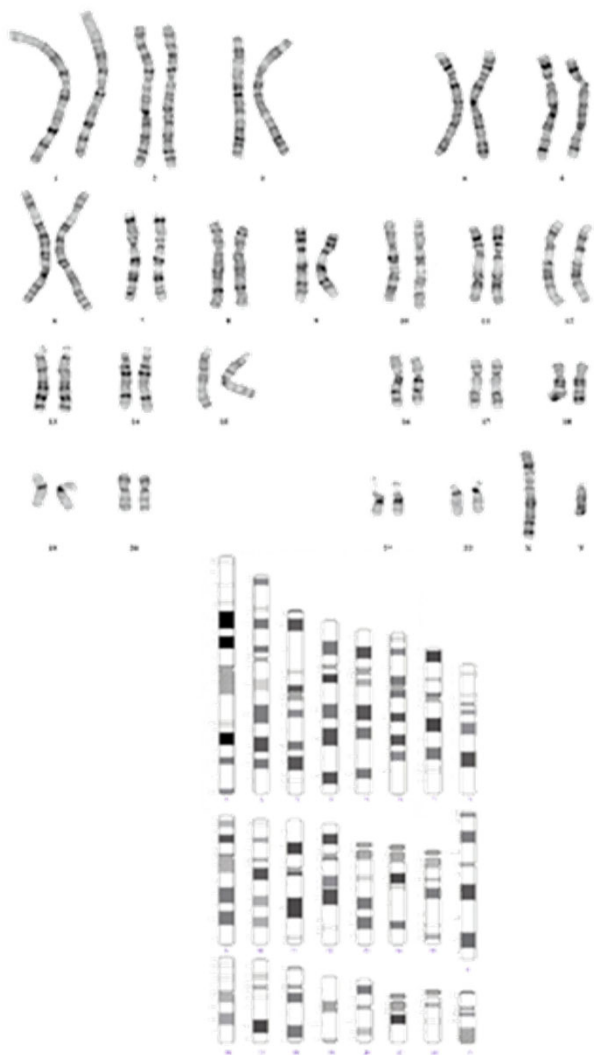


		I. KROMOSZÓMA SZÁM
	TRIPLOID TRISZÓMIA TETRAPLOID MONOSZÓMIA	
		II. KROMOSZÓMA STRUKTÚRA
		EXPANZIÓ
		FRAMESHIFT
		INDEL
		INSZERCÍÓ
		DELÉCIÓ
		PONTMUTÁCIÓ
III. DNS SZEKVENCIA IDE VÁR MÁR HÉT ÓRA ÓTA		

GENETIKAI VARIÁCIÓK AZONOSÍTÁSA



A HUMÁN KROMOSZÓMÁK SZERKEZETE



HUMÁN CITOGENETIKAI NEVEZÉKTAN



47,XX, +21

Kromoszóma szám

Szex kromoszóma

Abnormalitás

CAVE! Mindig vesszővel (,) választjuk el az egységeket!

add – addíció

del – deléció

der – derivált kromoszóma

dic – dicentrikus kromoszóma

dup – duplikáció

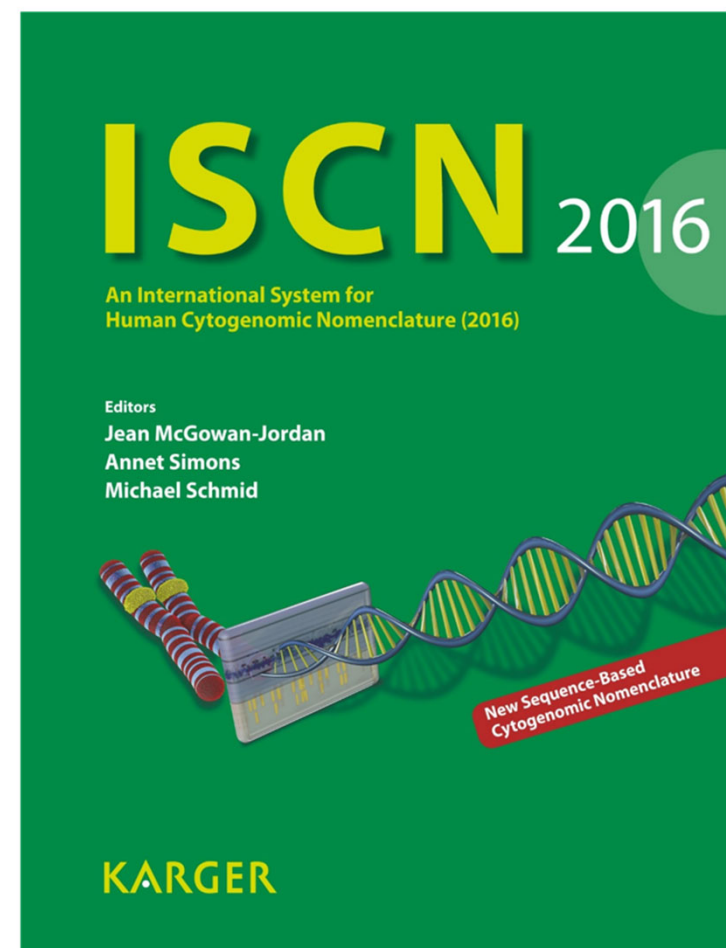
inv – inverzió

mar – marker kromoszóma

t – transzlokáció

Sorrend mozaicizmus esetén: 1. a megváltozott sejt; legutolsó a fiziológias sejt

pl. 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)[5]/46,XX[15]

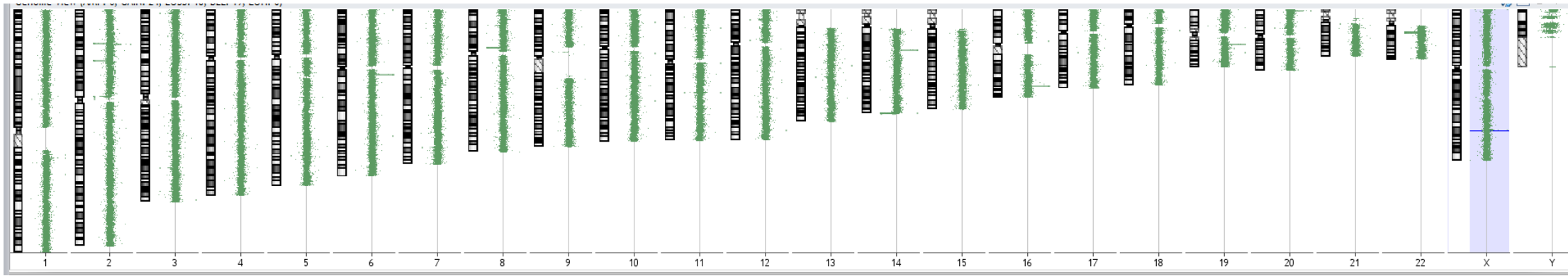
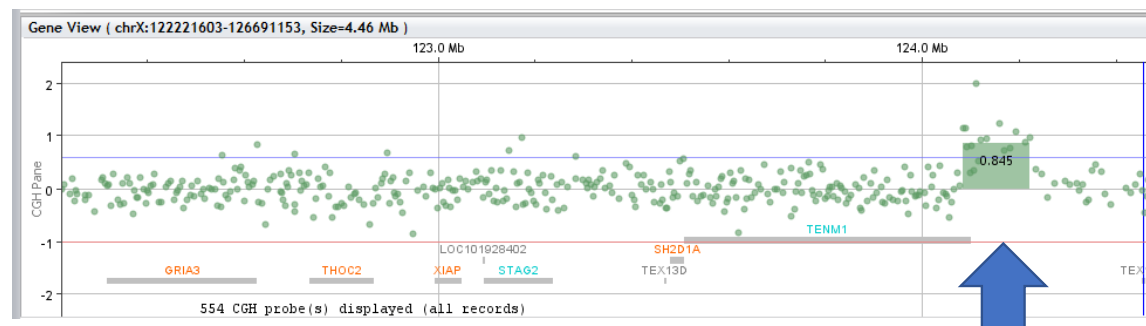
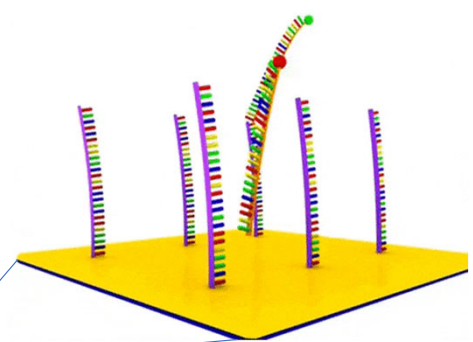
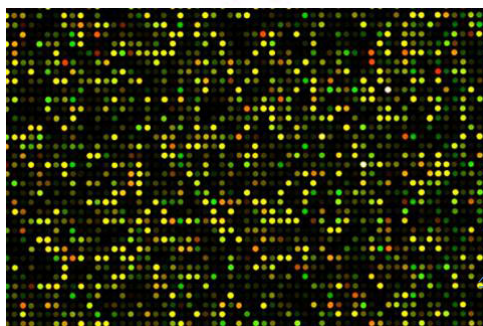
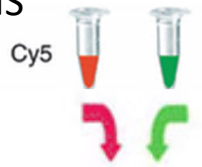




GÉNDIAGNOSZTIKA (11)

ARRAY CGH

Páciens DNS Referencia DNS
Cy5 Cy3

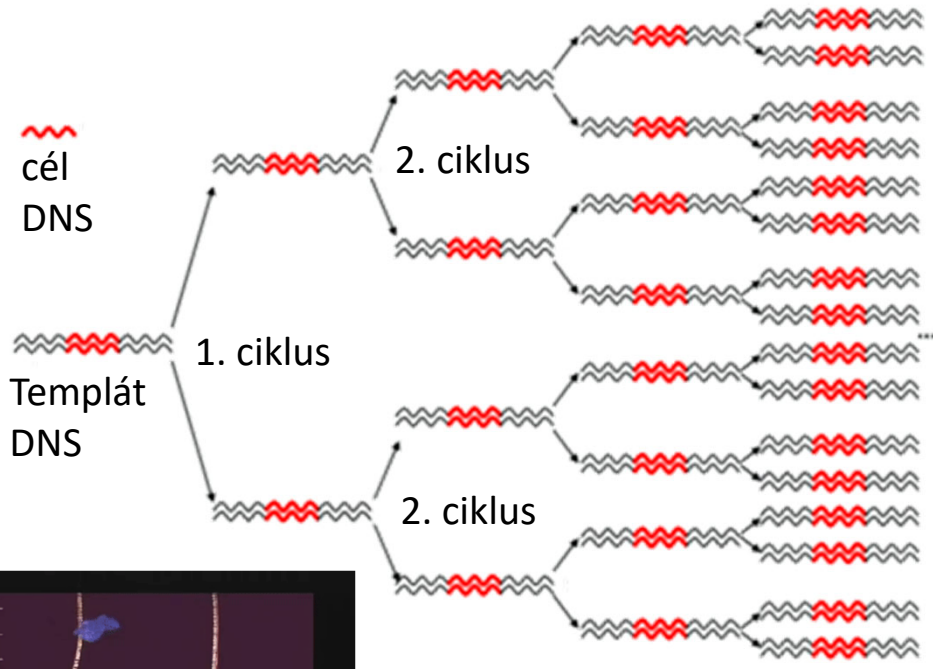
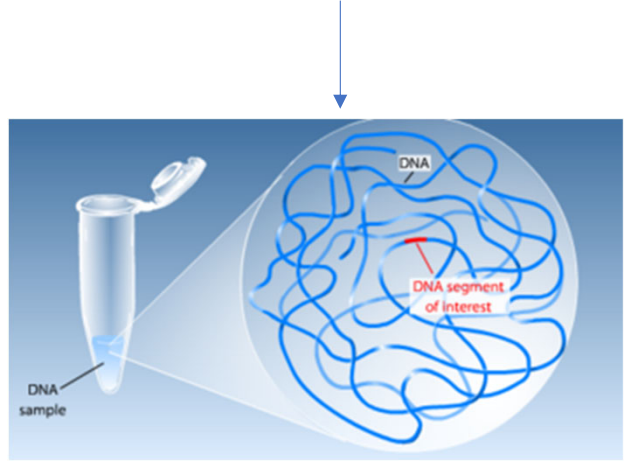


POLIMERÁZ LÁNCREAKCIÓ (PCR)

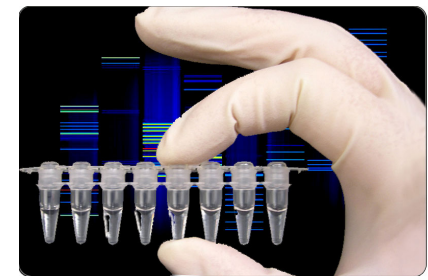
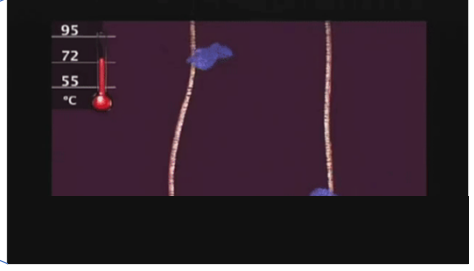
In vitro DNS klónozás/ amplifikáció



1. DNS izolálás



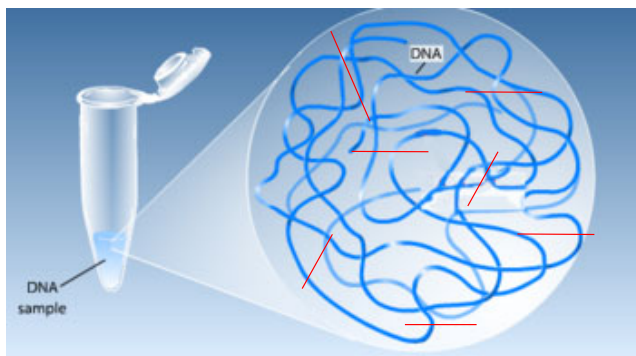
40 ciklus után:
 2^{40} kópia



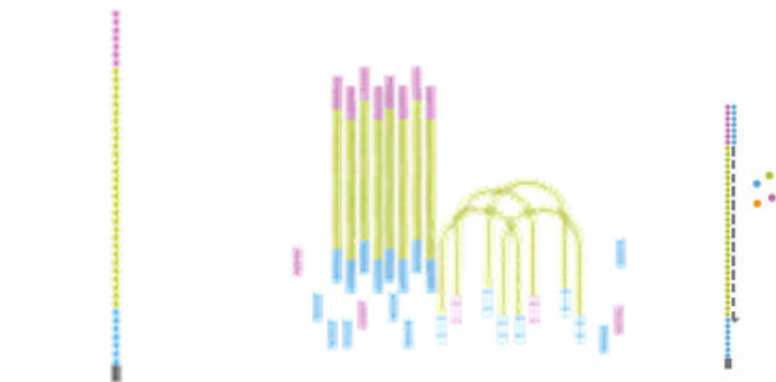
NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)



1. DNS izolálás

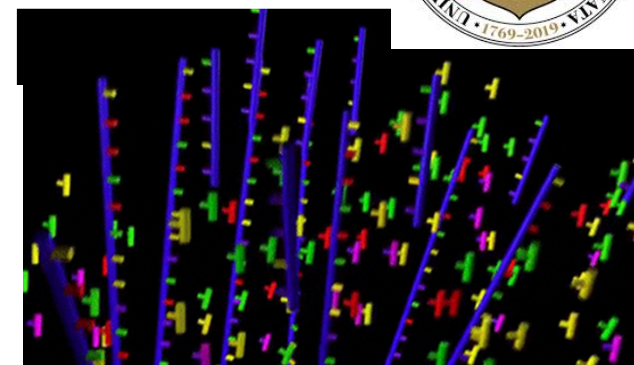


FRAGMENTÁCIÓ
150-400 bp-ra



KÖNYVTÁR
KÉSZÍTÉS

KLASZTER-
GENERÁLÁS

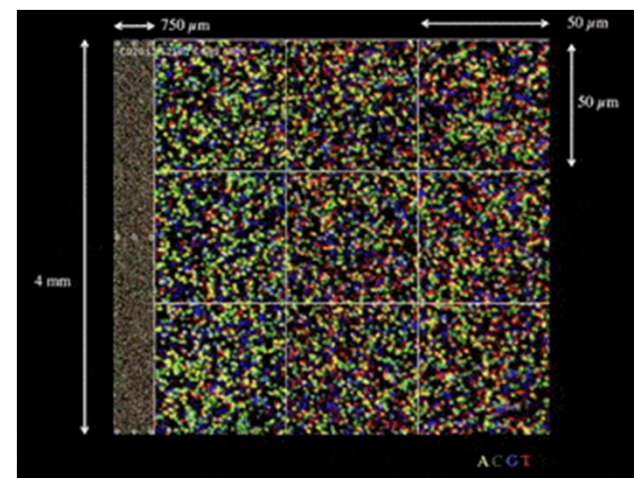


SZEKVENÁLÁS

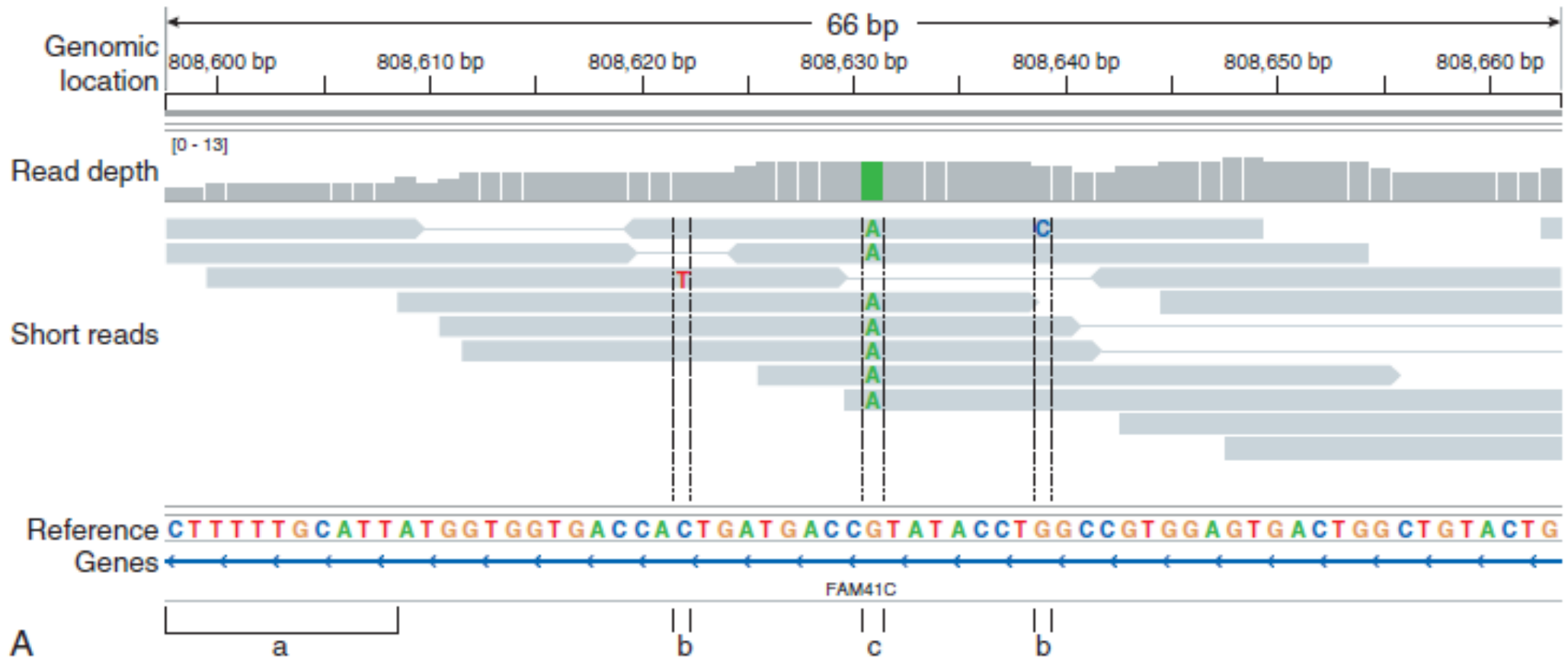


ÉRTELMEZÉS

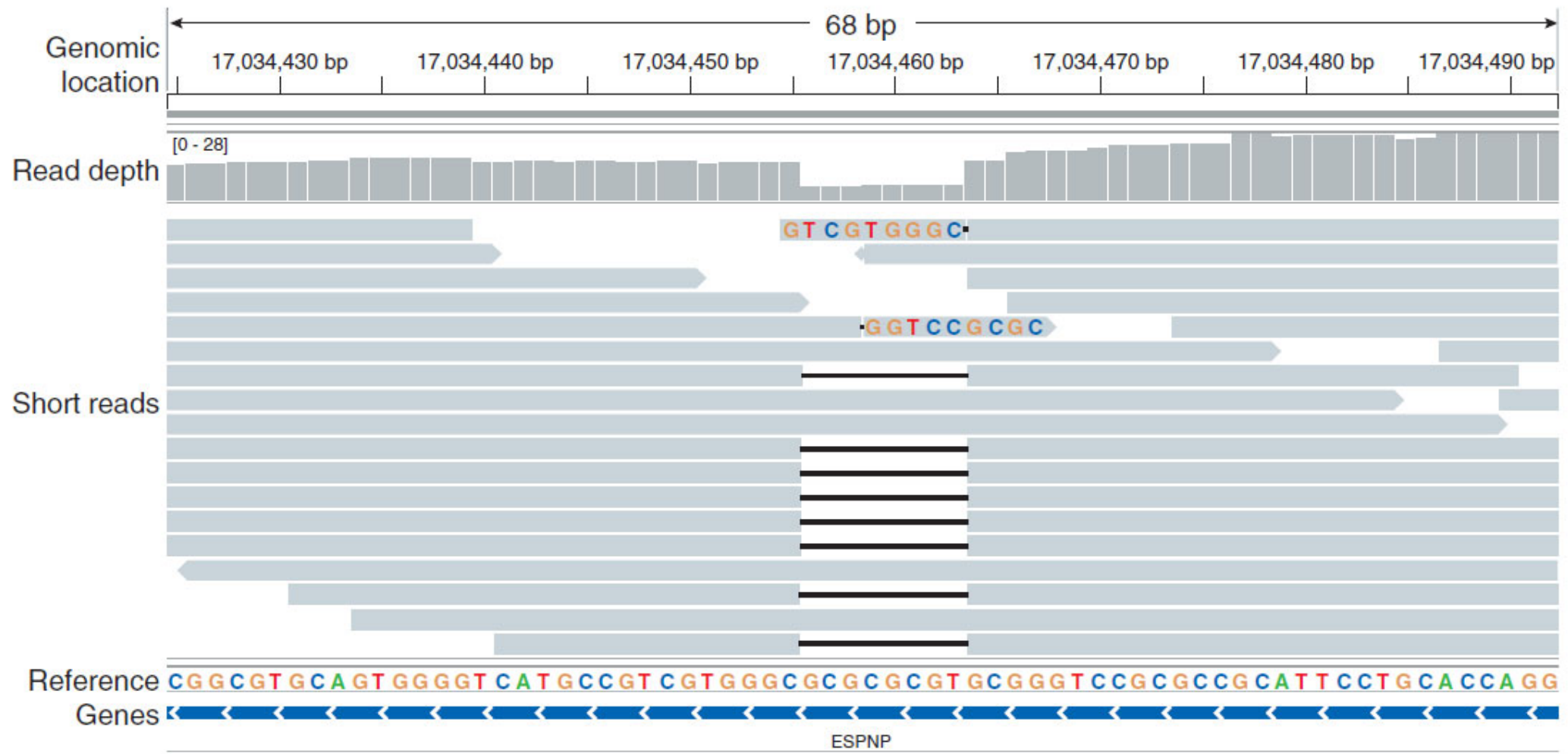
SZEKVENCIA ILLESZTÉS
REFERENCIA GENOMHOZ



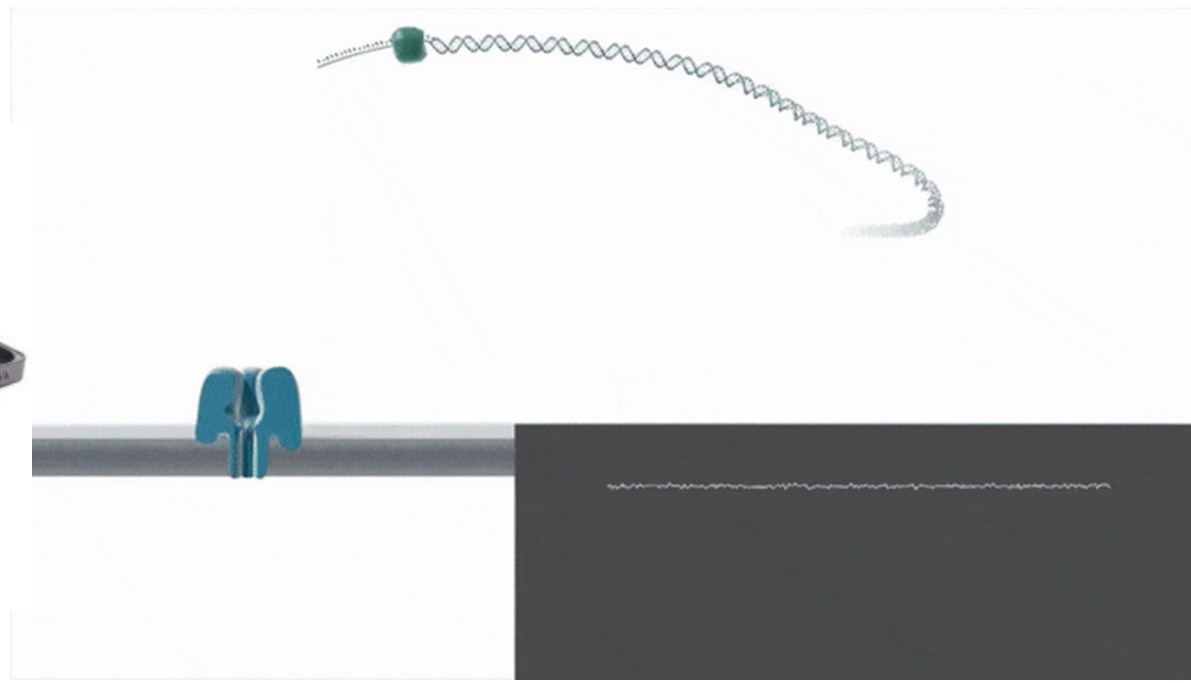
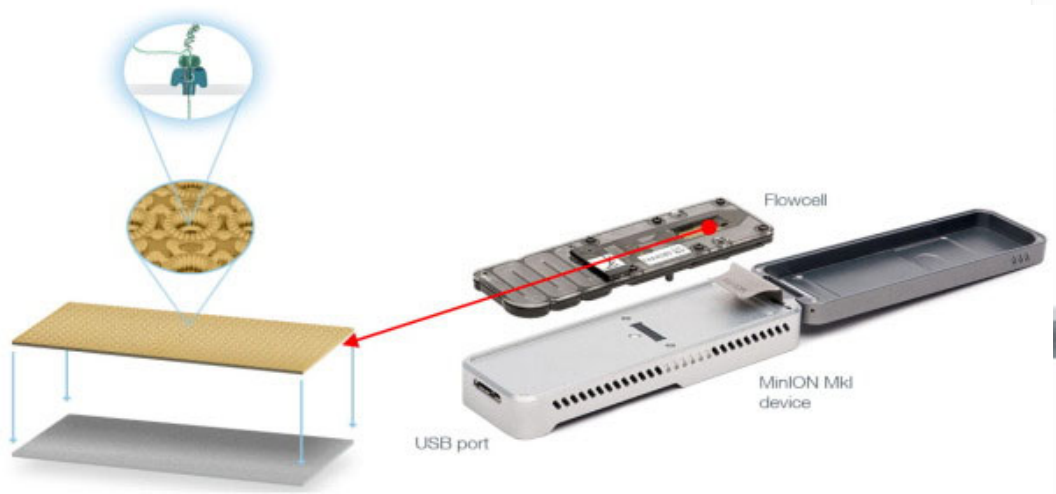
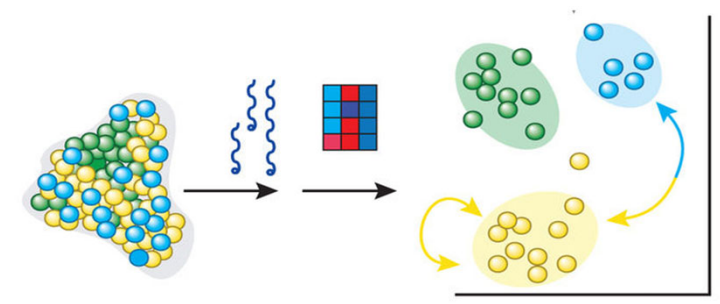
NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)



NGS (2. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)



NANOPÓRUS SZEKVENÁLÁS (3. GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁS)



GENOMIKAI ESZKÖZTÁR

Génközpontú analízis



	Nanopórus-alapú	NGS	Sanger	CGH	FISH
Elemezhető nukleinsav	DNS, RNS, cDNS	DNS, cDNS	DNS, cDNS	DNS, RNS	DNS, RNS
Analízis	Nukleinsav szekvencia+ metiláció (WGS génpanel vagy célzott)	Nukleinsav szekvencia (WGS, WES, génpanel vagy célzott)	Nukleinsav szekvencia (célzott)	Sok proba hibridizáció (WG)	Célzott proba hibridizáció (targeted)
Felbontás	1 bp – 2.3 Mbp	1 bp – 400 bp	1 bp – 1000 bp	> 1 Mbp	100 Kbp – 2 Mbp
Mozaicismus	>1%	>10-18%	>40%	>10%	>10%
Heterogenitás	Egy-sejt	Átlag	Átlag	Átlag	Egy-sejt
Áteresztőképesség	Közepes-magas	Igen magas	Alacsony	Magas	Alacsony
Multiplexelhetőség	Igen	Igen	Nem	Nem	Korlátozott

