

# Elektroničke baze podataka humanih genetičkih poremećaja: osnove diferencijalne dijagnostike u kliničkoj genetici

---

**Pereza, Nina; Zergollern-Čupak, Ljiljana; Ostojić, Saša**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2009, 45, 22 - 37**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:628630>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Elektroničke baze podataka humanih genetičkih poremećaja: osnove diferencijalne dijagnostike u kliničkoj genetici

## Electronic databases of human genetic disorders: the fundamentals of differential diagnosis in clinical genetics

Nina Pereza<sup>1</sup>, Ljiljana Zergollern-Čupak<sup>2</sup>, Saša Ostojić<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup>Profesor emeritus Sveučilišta u Zagrebu, specijalist pedijatar i humani genetičar

Prispjelo: 24. 11. 2008.

Prihvaćeno: 14. 1. 2009.

Adresa za dopisivanje:

\* **Doc. dr. sc. Saša Ostojić, dr. med.,**  
Zavod za biologiju i medicinsku genetiku,  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci,  
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka  
e-mail: sasa@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**SAŽETAK.** Kongenitalne anomalije zahvaćaju 3 – 5 % sve novorođene djece, te čine značajan postotak morbiditeta i mortaliteta u prenatalnom razdoblju i dojenačkoj dobi. Iako bolesnik s multiplim kongenitalnim anomalijama predstavlja dijagnostički izazov za pedijatre i kliničke genetičare, nužno je prepoznati specifične kombinacije kliničkih znakova, simptoma ili obrazaca ponašanja, koji bi upućivali na dijagnozu genetičkog poremećaja. Sve veći broj genetičkih poremećaja (više od 6.000 opisanih) s još većim brojem opisanih specifičnih kombinacija kliničkih obilježja doveo je do pokušaja njihovog sistematiziranja u baze podataka koje na jednom mjestu okupljaju relevantne informacije o svim poznatim genetičkim poremećajima. Elektroničke genetičke baze podataka zbog svoje su sveobuhvatnosti i jednostavnosti korištenja izvrstan medij za edukaciju iz kliničke genetike, ali i neizostavan dio svakodnevnog rada u kojem služe kao pomoć pri evaluaciji bolesnika i postavljanju ispravne diferencijalne dijagnoze malformacijskih sindroma i genetičkih poremećaja općenito. Klinička genetika je umjetnost i vještina vizualnog prepoznavanja i uspoređivanja obilježja; dijagnoza genetičkog poremećaja uvijek je zahtjevan, a ponekad i dugotrajan proces u kojem genetičke baze podataka mogu znatno pomoći. Iako sve baze podataka omogućuju pretraživanje po kliničkim obilježjima (simptomima i znakovima), odnosno njihovim kombinacijama, čime se dobiva ispis najizglednijih genetičkih poremećaja, dobiveni popis samo je prvi korak u dijagnostičkom procesu, te zahtijeva daljnje proučavanje medicinski relevantne literature, kao i ponovne preglede djeteta kada se ciljano traže specifična obilježja i dodatna klinička obrada.

**Ključne riječi:** dismorfologija, genetički poremećaj, kongenitalne anomalije, medicinska genetika, OMIM, Orphanet

**ABSTRACT.** Congenital anomalies occur in 3-5 % of all newborn children and represent a significant part of prenatal and infant mortality and morbidity. Although patients with multiple congenital anomalies represent a diagnostic challenge for pediatricians and clinical geneticists, it is necessary to recognize specific combinations of clinical signs, symptoms and behaviour patterns which leads to the diagnosis of a genetic disorder. The constantly increasing number of genetic disorders (over 6.000 described) with an even larger number of specific combinations of clinical features has led to an attempt of systematization of all known genetic disorders into several genetic databases. The comprehensiveness and simple organization of electronic genetic databases makes them an exceptional educational media for the training of clinical genetics and an inevitable part of everyday work in clinical genetics where they are used in the evaluation of patients and establishment of proper differential diagnosis of malformation syndromes and genetic diseases in general. Clinical genetics is a combination of art and skills in visual recognition and comparison of features, and the diagnosis of a genetic disorder is always a demanding and sometimes a time-consuming process where genetic databases can be of significant help. However, although all genetic databases can be searched according to clinical features and their specific combinations which will provide a list of the most likely syndromes, the obtained list of disorders is only a first step in the diagnostic process and demands further investigation of medically relevant literature, as well as repeated examinations of the patient when specific features and additional analyses are sought.

**Key words:** congenital anomalies, dysmorphology, genetic disorders, medical genetics, OMIM, Orphanet

*"Intuicija je ključna vještina u kliničkoj genetici koja se ne može naučiti niti se može definirati. Bez obzira na iskustvo, praksu, količinu pročitane literature i kliničke sposobnosti, najveći klinički genetičari današnjice smatraju kako postoji mala grupa pojedinaca kojima, u dismorfologiji više nego u ijednoj drugoj grani medicine, sposobnost intuicije daje bolje dijagnostičke sposobnosti nego drugima. Možda je to njihovo "oko" za prepoznavanje poznatih sindroma s neuobičajenim obilježjima ili sposobnost prisjećanja na neobične slučajeve koji im u pravom trenu pomažu pri postavljanju dijagnoze. Ova sposobnost se može opisati kao šesto čulo koje u kombinaciji s upornim proučavanjem literature i mogućnostima prisjećanja omogućava postavljanje uspješne dijagnoze kada svi drugi nisu uspjeli. Većina dismorfologa ne doseže tu razinu, ali uz konstantno usavršavanje u uzimanju povijesti bolesti, fizikalnom pregledu, pravilnom korištenju kliničkih termina i proučavanju literature, cilj kliničkih genetičara jest pridonijeti identifikaciji poznatih sindroma i otkrivanju novih poremećaja, informirati i pomagati obitelji oboljelih, te educirati i podupirati kolege."*

Reardon W, Donnai D. *Dysmorphology demystified*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F225-9.

## UVOD

Bolesnik s multiplim kongenitalnim anomalijama predstavlja dijagnostički izazov za pedijatre i kliničke genetičare jer, iako postoje tisuće genetičkih poremećaja, većina ih je vrlo rijetka i samo se iznimno susreću tijekom radnog vijeka. Ipak, već prilikom prvog kontakta nužno je prepoznati specifične kombinacije kliničkih znakova, simptoma ili obrazaca ponašanja, koji bi upućivali na dijagnozu genetičkog poremećaja.

Posebnost pristupa djetetu s multiplim kongenitalnim anomalijama u kliničkoj genetici odnosi se na izrazitu detaljnost prilikom uzimanja osobne i obiteljske povijesti bolesti, sposobnost zapažanja dismorfni detalja tijekom fizikalnog pregleda, te uspješno razlučivanje fizioloških varijanti od anomalija<sup>1,2</sup>. Pažljivo bilježenje svih kliničkih obilježja omogućava usporedbu s poznatim genetičkim poremećajima, a genetičko testiranje pomaže u njegovoj potvrdi ili isključivanju<sup>3</sup>.

Iako postavljanje etiološke dijagnoze vrlo često ne mijenja ishod samog poremećaja, ono ipak omogućava prikupljanje relevantnih informacija o genetičkom poremećaju, bolju procjenu rizika ponavljanja, prognozu te planiranje intervencija koje mogu predvidjeti, spriječiti ili učinkovitije liječiti neizbježne komplikacije<sup>4</sup>. Osobe s potvrđenom dijagnozom imaju pravo na socijalnu pomoć, te se mogu uključiti i u grupe potpore, istraživanja uzročnih gena i razvoja terapije.

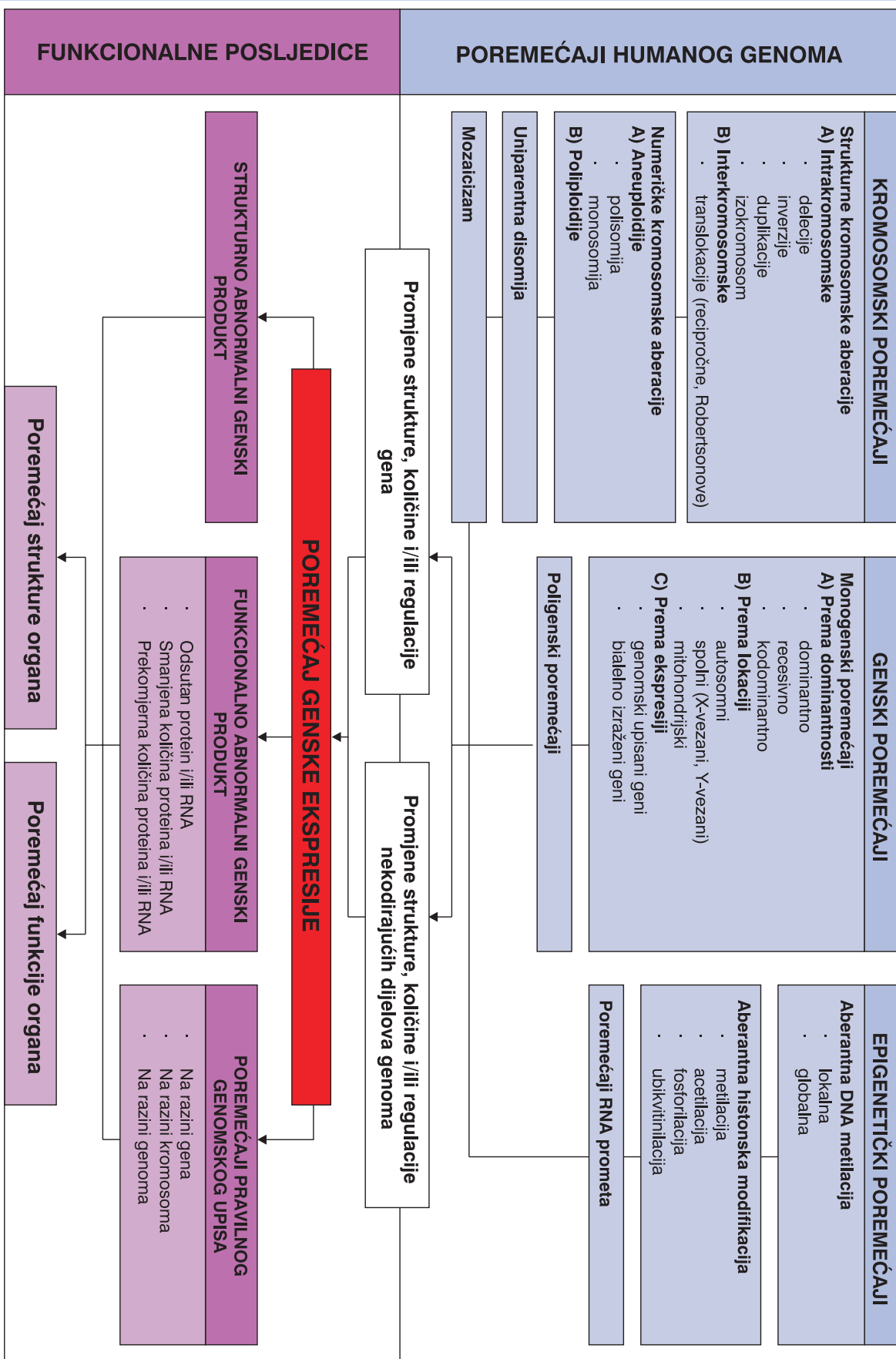
Sve veći broj genetičkih poremećaja (više od 6.000 opisanih), s još većim brojem specifičnih kombinacija kliničkih obilježja, doveo je do pokušaja njivo-

vog sistematiziranja u baze podataka koje na jednom mjestu okupljaju informacije o svim dosad poznatim genetičkim poremećajima. Zbog sveobuhvatnosti i jednostavnosti korištenja, elektroničke genetičke baze podataka postale su neizostavni dio svakodnevnog rada u kliničkoj genetici, gdje služe kao pomoć pri postavljanju diferencijalne dijagnoze rijetkih, već poznatih genetičkih sindroma s neobičnim obilježjima, ali i nekih potpuno novih.

## DISMORFOLOGIJA I KONGENITALNE ANOMALIJE

Kongenitalne anomalije zahvaćaju 3 – 5 % sve novorođene djece, te čine značajan postotak morbiditeta i mortaliteta u prenatalnom razdoblju i dojenačkoj dobi<sup>2</sup>. Kongenitalna anomalija je strukturno, funkcionalno ili metaboličko odstupanje od normalnog obrasca razvojnog procesa koji je prisutan prilikom rođenja. Od poznatih uzroka genetički čimbenici su najzastupljeniji (15 – 25 %) (slika 1), dok je samo manji broj kongenitalnih anomalija uzrokovan okolišnim čimbenicima kao što su majčina izloženost teratogenim agensima, uključujući lijekove i infekcije (8 – 12 %). Smatra se kako velika većina izoliranih kongenitalnih anomalija nastaje kao posljedica međudjelovanja gena i okoliša, te se svrstavaju u skupinu multifaktorijskih uzroka (20 – 25 %). No, u većini slučajeva (40 – 60 %) etiologija ostaje nepoznata.

Kongenitalne anomalije dijele se na **izolirane (major i minor)** koje zahvaćaju jednu regiju i **multiple** koje zahvaćaju više regija. **Major anomalije** obuhvaćaju 2 – 3 % svih kongenitalnih anomalija i odnose se na anomalije koje su nespojive sa živo-



Slika 1. Genetički uzroci kongenitalnih anomalija  
Figure 1 Genetic causes of congenital anomalies

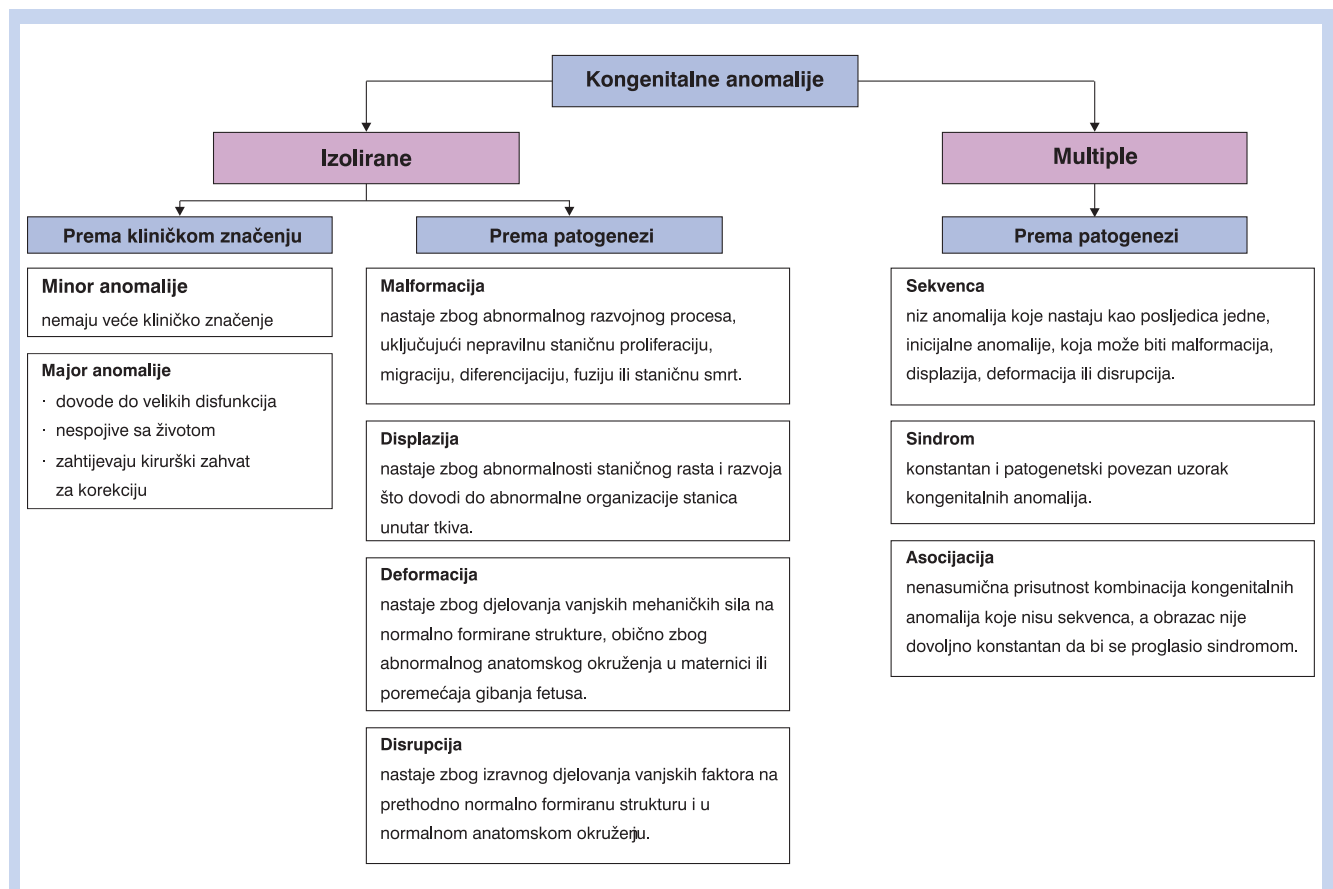
tom, zahtijevaju kirurški zahvat za korekciju ili pak dovode do velikih disfunkcija (poput mentalne retardacije)<sup>2</sup>. **Minor anomalije** su fizičke varijacije koje su prisutne u manje od 5 % populacije i nemaju većeg kliničkog značenja. Specifične kombinacije major i minor anomalija odražavaju specifičnu etiologiju koja se prema patogenetskom mehanizmu klasificira u nekoliko skupina (slika 2)<sup>5</sup>.

Dismorfologija je grana kliničke genetike koja proučava obrasce ljudskoga rasta, razvoja i strukturnih poremećaja. Evaluacija u dismorfologiji i kliničkoj genetici razlikuje se od ostalih medicinskih disciplina po obaveznom prikupljanju **detaljnih** podataka o bolesniku, kao i uzimanju osobne i obiteljske **anamneze** do tri (a po potrebi i više) generacija unatrag, uključujući i specifične podatke poput braka u srodstvu (konsangvinitetu)<sup>1,2,5</sup>. U detaljnoj obiteljskoj anamnezi nužno je uočiti parcijalne znakove i simptome koji čine potencijalni uzorak, odnosno kliničku sliku sindroma. Dismorfolog obavlja kompletan **fizikalni pregled** koji uključuje sve organske

sustave, a ponekad je nuždan i fizikalni pregled članova obitelji kako bi se razlučile minor anomalije od fizioloških varijacija koje su prisutne u određenoj obitelji<sup>1,2,6</sup>. Podaci o trudnoći, ishodima prethodnih trudnoća, tijekom poroda te oni o napredovanju u novorođenačkom i dojenačkom dobu važni su prilikom razlučivanja genetičkih od negenetičkih poremećaja. Vrlo često treba tražiti izvorne nalaze i proučavati povijest bolesti iznova i po nekoliko puta.

#### VAŽNOST ELEKTRONIČKIH GENETIČKIH BAZA PODATAKA U MEDICINSKOJ KLINIČKOJ GENETICI

Genetičke baze podataka imaju dvije osnovne funkcije, **edukativnu i dijagnostičku**. S obzirom na to da na jednom mjestu okupljaju podatke o svim poznatim genetičkim poremećajima i humanim genima uključenim u njihovu patogenezu, genetičke baze podataka najbolji su izvor informacija o samim poremećajima jer sadrže proširene opise, popis kliničkih obilježja, relevantnu lite-



**Slika 2.** Klasifikacija kongenitalnih anomalija

**Figure 2** The classification of congenital anomalies

raturu, a neke baze i fotodokumentaciju, zvukove i videozapise, te poveznice na dijagnostičke laboratorije i istraživačke projekte (tablica 1).

Osim što su genetičke baze podataka izvrstan **medij za edukaciju medicinske kliničke genetike**, one iznimno pomažu pri **postavljanju diferencijalne dijagnoze** djeteta ili odrasle osobe s malformacijskim sindromom, ili, šire gledano, s genetičkom bolešću. Sve baze podataka omogućuju pretraživanje po kliničkim obilježjima (simptomima i znakovima), odnosno njihovim kombinacijama,

Genetičke baze podataka imaju dvije osnovne funkcije: edukativnu i dijagnostičku. S obzirom na to da na jednom mjestu okupljaju sve poznate genetičke poremećaje i humane gene uključene u njihovu patogenezu, genetičke baze podataka najbolji su izvor informacija o samim poremećajima jer sadrže proširene opise, popis kliničkih obilježja, relevantnu literaturu, a u nekim bazama i fotodokumentaciju, zvukove i videozapise, te poveznice na dijagnostičke laboratorije i istraživačke projekte.

ma, čime se dobiva ispis mogućih genetičkih poremećaja, što je vrlo korisno pri postavljanju diferencijalne dijagnoze. Ovisno o genetičkoj bazi, klinička obilježja mogu se birati iz već ponuđenog kataloga simptoma i znakova, ili se mogu slobodno upisivati kao prošireni pojmovi (skupina poremećaja, npr. prirodne srčane mane) ili specifični pojmovi (npr. atrijski septalni defekt). Uvijek je u početnom pretraživanju bolje koristiti proširene pojmove zbog specifičnosti svakog genetičkog poremećaja u kojemu se uz klasična klinička obilježja mogu pojaviti i neka potpuno nova.

No, čak i uz korištenje različitih genetičkih baza podataka, **postavljanje adekvatne diferencijalne kliničke dijagnoze uvijek je zahtjevan, a ponekad i dugotrajan proces**. Dobiveni popis poremećaja samo je **prvi korak** u dijagnostičkom procesu, uvijek nedovoljan sam za sebe, te zahtijeva daljnji pregled i proučavanje medicinski relevantne literature, kao i ponovne preglede te dodatne pretrage djeteta, što će konačno dovesti do pravilnog izbora vrste genetičkog testiranja<sup>3</sup>. Medicinska je realnost u tome što ponekad ni korištenje svih postojećih metoda i izvora znanja nije dostatno za pronalaženje pravog odgovora na pitanje o podlozi očiglednog kliničkog

**Tablica 1.** Glavna obilježja genetičkih baza podataka  
**Table 1** The main features of genetic databases

	OMIM	POSSUM	WBDD	Orphanet
<b>VRSTE POREMEĆAJA</b>				
Genski poremećaji	+	+	+	+
Kromosomski poremećaji	-*	+	-*	+
<b>HUMANI GENI</b>	+	-	-	+
<b>KRITERIJI PRETRAŽIVANJA</b>				
Naziv sindroma	+	+	+	+
Kombinacija kliničkih obilježja	+	+	+	+
Literatura	+	-	+	-
<b>OPISI GENETIČKIH POREMEĆAJA</b>				
Detaljni / prošireni opisi	+	-	+	-
Kratak opis osnovnih obilježja	+	+	-	+
<b>POPIS KLINIČKIH OBILJEŽJA</b>				
Popis karakterističnih obilježja	+	+	+	+
Popis rijetkih obilježja	- <sup>o</sup>	+	+	+
Popis vrlo rijetkih obilježja	- <sup>o</sup>	+	+	-
<b>PRIMJERI BOLESNIKA</b>	-	+	-	-
<b>NEDIJAGNOSTICIRANI SLUČAJEVI</b>	-	+	-	-
<b>LITERATURA</b>	+	+	+	-
<b>FOTODOKUMENTACIJA</b>	-	+	+	-
<b>POVEZNICE NA LABORATORIJE I ISTRAŽIVAČKE PROJEKTE</b>	+	-	-	+

<sup>o</sup> manji broj kromosomskih poremećaja nalazi se na OMIM-u i WBDD-u iz tradicionalnih razloga ili zbog poznatog i potvrđenog učinka genotipa na fenotip (objašnjenje u tekstu)

<sup>o</sup> na OMIM-u se nalazi popis karakterističnih obilježja genetičkih poremećaja, a samo iznimno se navode rijetka obilježja i tada se to posebno ističe

entiteta, što je dijelom i razumljivo zbog postojeće razine znanja u području medicinske genetike.

Iako se radna dijagnoza nekih sindroma može postaviti već na temelju karakteristične dismorfije lica i ostalih kliničkih obilježja, odnosno prepoznavanjem određenih obrazaca anomalija, za bolesnike s neobičnim ili rijetkim kombinacijama kongenitalnih anomalija mogu se koristiti elektroničke baze podataka koje omogućavaju usporedbu obilježja sa sindromima na koje se sumnja ili onima koje baza predlaže.

Umjetnost i vještina kliničke genetike u vizualnom je prepoznavanju i uspoređivanju obilježja koje dovodi do postavljanja adekvatne diferencijalne dijagnoze, stoga se genetičke baze podataka nikako ne smiju shvatiti kao jedino i konačno sredstvo postavljanja dijagnoze genetičkog poremećaja. One su samo početna pomoć uz koju je lakše ciljano tražiti specifična klinička obilježja i dodatno pretraživati.

Iako postoji nekoliko genetičkih baza podataka, u ovom preglednom radu navodimo samo neke karakteristike onih baza koje se najčešće koriste u svrhu dijagnostike i edukacije. Svrha ovoga rada nije davanje širokog popisa baza podataka niti uputstva za njihovo korištenje, jer je njihovo korištenje specifično i usmjereno specijalistima medicinske (kliničke) genetike. U ovom preglednom radu opisujemo četiri najveće genetičke baze podataka.

#### FOTODOKUMENTACIJA U KLINIČKOJ SINDROMOLOGIJI/DISMORFOLOGIJI

Kad god je to moguće, subjektivne opservacije trebaju biti nadopunjene objektivnim mjerenjima i fotodokumentacijom (Borut Peterlin, osobna komunikacija). Kao što je to slučaj i u općoj populaciji, izgled lica, ali i drugih tjelesnih znakova osobe sa

sindromom, mijenja se tijekom rasta i razvoja, pa u nekim slučajevima "tipični oblik" postaje izrazitiji, dok u nekima nestaje. U ovim slučajevima fotografije djeteta tijekom ranog djetinjstva iznimno su korisne<sup>7</sup>. Ukoliko se radi o rijetkim slučajevima ili nepoznatim kombinacijama kliničkih obilježja, tijekom čijeg se postavljanja diferencijalne dijagnoze koriste baze podataka, slikovni zapis koristan je zbog mogućnosti neograničenog broja ponovnih pregleda djeteta i traženja ili prepoznavanja specifičnih obilježja koja pri prvom pregledu nisu bila uočena.

Fotodokumentacija je iznimno korisna u slučajevima nedijagnosticiranih genetičkih poremećaja upravo stoga što kontinuirano opisivanje novih genetičkih sindroma retrogradno može dovesti do rješavanja nedijagnosticiranih slučajeva. Takva slikovna dokumentacija je dostupna i u nekim od genetičkih baza podataka, što omogućava vizualnu usporedbu dijagnosticiranih kliničkih slučajeva s trenutnim slučajem. Njena je vrijednost izuzetna, budući da je većina genetičkih sindroma rijetka u kliničkoj praksi, pa slikovni prikaz znatno pomaže u postavljanju diferencijalne dijagnoze.

#### GENETIČKE BAZE PODATAKA

##### 1. ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM)

*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) najstarija je elektronička genetička baza podataka. To je sveobuhvatan kompendij humanih gena i nasljednih ili naslijeđenih genetičkih poremećaja<sup>8</sup>. Na OMIM-u se nalaze detaljni prikazi svih do sada poznatih mendelskih poremećaja uz opis više od 12.000 humanih gena, informacija koje se redovito i svakodnevno nadopunjuju na temelju spoznaja iz relevantne biomedicinske literature (tablica 2). Svi

Tablica 2. OMIM statistika<sup>8</sup> za 8. siječnja 2009.

Table 2 OMIM statistics<sup>8</sup> for January 8<sup>th</sup>, 2009.

	*Geni poznate sekvence	+Geni poznate sekvence i fenotipa	#Poremećaji s poznatom genetičkom etiologijom	%Poremećaji s nepoznatom genetičkom etiologijom	Ostali poremećaji sa suspektnom mendelovskom osnovom	UKUPNO
Autosomni lokusi	11961	348	2222	1535	1922	17988
X-vezani lokusi	571	26	205	137	140	1079
Y-vezani lokusi	48	0	2	5	2	57
Mitochondrijski lokusi	37	0	26	0	0	63
UKUPNO	12617	374	2455	1677	2064	19187

navodi popraćeni su referencama, a sadrže i brojne poveznice na druge genetičke baze.

#### POVIJESNI PREGLED

OMIM se temelji na sadržaju tiskanih izdanja kataloga naslijeđenih ili nasljednih genetičkih poremećaja, **Mendelian Inheritance in Man (MIM)**, autora i urednika dr. Victora A. McKusicka i skupine znanstvenika i urednika na Sveučilištu Johns Hopkins (engl. *Johns Hopkins University*)<sup>9</sup>. MIM je između 1966. i 1998. doživio 12 tiskanih izdanja<sup>10</sup>, a na internetu je dostupan od 1987., otkad se kontinuirano i svakodnevno nadopunjuje na temelju izvora iz primarne biomedicinske literature.

Ideja OMIM-a kao elektroničke verzije MIM-a nastala je 1985. Od 1995. OMIM je integriran u su-

stav Entrez baza podataka pod vodstvom Nacionalnog centra za biotehologijske informacije (engl. *National Center for Biotechnology Information, NCBI*). Za uredničke odluke i autorstvo nadležan je Institut genetičke medicine McKusick-Nathans (engl. *McKusick-Nathans Institut of Genetic Medicine*) u suradnji sa znanstvenicima i praktičarima diljem svijeta.

Iako se na OMIM-u mogu pronaći i brojne informacije vezane uz medicinsku laboratorijsku genetiku (uključujući genetička testiranja, gensku strukturu itd.), u ovom ćemo se radu zadržati na prikazu onih dijelova baze podataka OMIM koji su osobito korisni u kliničkoj genetici, poglavito dismorfologiji.

**Tablica 3.** Sustav šifriranja u bazi podataka OMIM

**Table 3** The coding system in the OMIM database

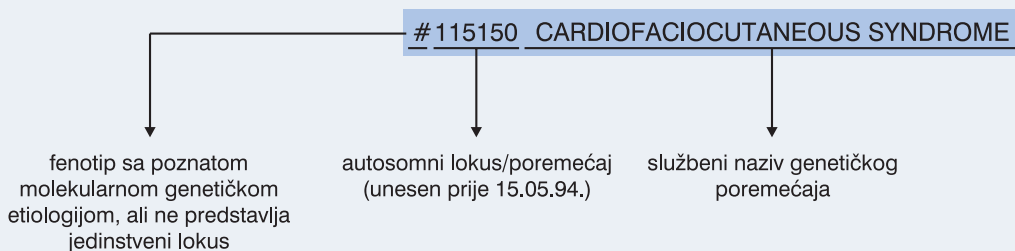
A) Sustav MIM brojeva

MIM BROJEVI	OPIS
100000-200000-	Autosomni lokusi ili fenotipovi (prije 15. 5. 1994.)
300000-	X-vezani lokusi ili fenotipovi
400000-	Y-vezani lokusi ili fenotipovi
500000-	Mitohondrijski lokusi ili fenotipovi
600000-	Autosomni lokusi ili fenotipovi (nakon 15. 5. 1994.)
MIM.NNNN-	Alelne varijante gena

B) Simboli ispred MIM brojeva

SIMBOL	OPIS
Zvezdica (*)	gen poznate sekvence
Ljestve (#)	opisna ulazna jedinica, najčešće fenotip koji ima poznatu molekularnu genetičku etiologiju, ali ne predstavlja jedinstveni lokus
Plus (+)	opis gena poznate sekvence i fenotipa
Postotak (%)	potvrđeni mendelski fenotip ili fenotipski lokus za koji molekularna genetička etiologija nije poznata
Bez simbola	opis fenotipa za koji se sumnja na mendelsku bazu, ali ona nije dokazana ili se fenotip ne može odvojiti od neke druge ulazne jedinice
Uspravna strelica (^)	nepostojeći ulaz (premješten u drugi ulaz ili izbrisan iz baze)

C) Primjer





### SADRŽAJ OMIM-a

Kako je cilj MIM-a, a time i OMIM-a, bio stvoriti bazu koja bi povezivala učinak genotipa na fenotip, OMIM se često smatra pratnjom projekta humanog genoma<sup>8,11</sup>.

Na OMIM-u se mogu naći podaci o svim dosad poznatim genetičkim poremećajima koji prate zakone mendelskog nasljeđivanja (autosomno/X-vezano dominantno i recesivno), te podaci o svim poznatim humanim genima uključenim u etiologiju istih. S obzirom na to da su **genski poremećaji** temelj podataka OMIM-a, s vremenom su na OMIM dodani i određeni genetički poremećaji koji ne prate zakone klasičnog mendelskog nasljeđivanja (Y-vezano i mitohondrijsko nasljeđivanje), ali i manji broj kromosopatija, zbog poznatog učinka delecije određenog gena na fenotip, ili iz tradicionalnih razloga (poput sindroma Down). Na OMIM-u se također mogu pronaći i određeni epigenetički poremećaji, najviše oni koji se odnose na genomski upisane gene (npr. Prader Willi i Angelman sindromi).

### SUSTAV ŠIFRIRANJA NA OMIM-u

Sustav šifriranja u bazi podataka OMIM razvio se iz MIM šifri genetičkih poremećaja i organiziran je prema tipu nasljeđivanja, a unutar svake skupine MIM brojevi se dodjeljuju sekvencijski. **Svaki genetički entitet na OMIM-u** (genetički poremećaj, humani gen i alelne varijante gena, ukoliko postoje) sadrži **specifični odgovarajući simbol, jedinstveni šesteroznamenasti broj i primarni naslov** (tablica 3). Simbol označava vrstu nasljeđivanja, klasifikaciju prema genskoj sekvenci ili genotipu. Jedinstveni šesteroznamenasti broj označava vrstu nasljeđivanja, a primarni naslov službeni naziv genetičkog poremećaja ili humanog gena. Alelne varijante gena označavaju se prema MIM broju izvornog gena, nakon čega slijedi točka i jedinstveni četveroimenasti broj. Alelne varijante (mutacije i polimorfizmi) većinom se odnose na one koje pridonose nastanku nekog fenotipa.

Ovako razvijen sustav šifriranja u OMIM-u s vremenom je postao **identifikacijska šifra** svakog genetičkog poremećaja i humanog gena i izvan OMIM-a, u svim drugim genetičkim bazama podataka i literaturi, i uvijek se navodi zajedno s poremećajem ili genom, a ponekad i samostalno, kao entitet.

### STRUKTURNA ORGANIZACIJA GENETIČKIH ENTITETA NA OMIM-u

Samo sučelje OMIM-a organizirano je u dva odjeljka. U desnom se nalazi sadržaj baze (OMIM u užem smislu), dok se u lijevom odjeljku nalaze navigacijski linkovi koji služe kao elektroničko kazalo.

Sadržaji svih ulaznih jedinica organizirani su na isti način, s manjim promjenama, ovisno o vrsti poremećaja, tj. njegovoj etiologiji, pa se prema tome razlikuju **konstantni** i **varijabilni sadržaji** (slika 3). Konstantni sadržaj svake ulazne jedinice

#### KONSTANTNI SADRŽAJ

OMIM šifra

Službeni naslov

Sinonimi

Vezani poremećaji (engl. included) – popis poremećaja koji nisu istoznačni već su na neki način povezani s ulaznom jedinicom i ne postoje zasebno (npr. fenotipske ili alelne varijante ulaza)

Opis – sažet opis genetičkog poremećaja uz navođenje klasičnih/najčešćih obilježja

Klinička obilježja – opširan opis poremećaja kroz sažetke objavljene primarne biomedicinske literature uz mogućnost izravnog povezivanja na citate na kraju teksta i na Pubmed

Literatura – popis literature citirane u tekstu i poveznica na Pubmed

Popis stručnjaka – popis osoba koje su i kada nadopunjavale sadržaj

Datum otvaranja ulazne jedinice

Povijest nadopuna i izmjena

#### VARIJABILNI SADRŽAJ

Nomenklatura – zanimljivosti vezane uz naziv poremećaja

Biokemijska obilježja – navode se biokemijske specifičnosti ukoliko postoje

Dijagnoza – opis protokola dijagnoze

Klinička terapija

Patogeneza

Mapiranje – povijesni pregled otkrivanja genskog/citogenetičkog lokusa određenog poremećaja

Citogenetika – opis citogenetičkih poremećaja vezanih uz nastanak poremećaja

Molekularna genetika – detaljan opis gena povezanih s nastankom poremećaja kroz objavljenu literaturu

Populacijska genetika

Heterogenost – navode se svi lokusi i ostale moguće etiologije istog poremećaja

Genotip/fenotip odnosi – opis utjecaja molekularnih promjena na fenotip

Animalni modeli

Ostale zanimljivosti

#### SPECIFIČNOSTI OVISNO O OMIM SIMBOLU

# – odmah ispod naslova slijedi odlomak TEXT u kojem se objašnjava način nasljeđivanja i poznati geni

% – u prikazu se često nalazi i poseban odlomak INHERITANCE u kojem se predlažu moguće molekularne podloge

**Slika 3.** Strukturna organizacija ulaznih jedinica na OMIM-u. Sadržaj ulazne jedinice ovisi o vrsti genetičkog poremećaja i humanog gena.

**Figure 3** Structural organization of OMIM entries. The content of entries depends on the type of genetic disorder and human gene

daje opće podatke i sadrži identifikacijsku šifru, sinonime i srodne poremećaje, proširene opise (tekst), informacije o urednicima ulazne jedinice, datume unosa i izmjene, te literaturu s poveznicama (engl. *link*) na **Pubmed**, dok varijabilni sadržaj ovisi o poremećaju ili genu i nalazi se između teksta i podataka i urednika ulaznih jedinica.

Ispod samog naslova mogu stajati dvije stavke, uključujući sinonime, odnosno alternativne nazive same ulazne jedinice, te informacije koje nisu istoznačne, već su na neki način povezane s ula-

Klinička genetika je umjetnost i vještina u vizualnom prepoznavanju i uspoređivanju obilježja koje dovodi do postavljanja adekvatne diferencijalne dijagnoze. U dismorfologiji koja proučava obrasce ljudskog rasta, razvoja i strukturnih poremećaja, središnju ulogu ima opširna klinička evaluacija. Postavljanje pravilne radne dijagnoze moguće je tek nakon uzimanja detaljne povijesti bolesti, ponovnih pregleda pacijenta, te traženja dodatnih specifičnih pretraga. Dismorfologija zahtijeva maštovitost i kreativnost, jer sindromi su apstrakcija – samo iznimno rijetko pacijent ima sva obilježja nekog sindroma, a ponekad čak i odsutnost major anomalija karakterističnih za neki sindrom ne isključuje dijagnozu tog sindroma.

znom jedinicom i ne postoje zasebno, a označavaju se kao *included* (npr. fenotipske ili alelne varijante ulaza). Sinonimi navedeni ispod glavnog naslova genetičkog poremećaja vrlo su opširni, te je u njima vrlo često navedeno do pet glavnih obilježja određenog poremećaja. Ukoliko poremećaj ne sadrži barem dva od tri obilježja, postavljanje dijagnoze navedenog sindroma malo je izgledno. Sam tekst, odnosno prošireni opis gena ili genetičkog poremećaja, sadrži sažetke objavljenih znanstvenih radova u kronološkom redosljedju, a svaki navod povezan je s punim citatom na kraju teksta i sadrži poveznicu na **Pubmed**. Sažetak s referencama o literaturi koristan je u daljnjem proučavanju navedenog poremećaja.

**Sažetak kliničkih obilježja** (engl. *clinical synopsis*) vjerojatno je najvrjedniji dio baze podataka OMIM koji sadrži klinička obilježja koja su predana po organskim sustavima i drugim kliničkim parametrima i navedena u slijedu. Funkcija

OMIM-ovih sažetaka kliničkih obilježja najkorisniji je dio prilikom razmatranja poremećaja koji dolaze u obzir kao diferencijalna dijagnoza.

Za razliku od ostalih genetičkih baza, primarno **POSSUM-a** i **Oxfordovih medicinskih baza podataka**, koji u odjeljak kliničkih obilježja navode sve ikada opisane simptome i znakove poremećaja, pa i one najrjeđe, OMIM u sažetku kliničkih obilježja navodi samo one najkarakterističnije. U tom je smislu OMIM izvrsna baza za edukaciju, jer daje prikaz najznačajnijih odnosno klasičnih simptoma i znakova nekog poremećaja. U nekim su slučajevima navedena i rijetka obilježja, no to se posebno navodi, ili brojčano (kroz postotke ili broj objavljenih slučajeva) ili kroz navode u zagradama, u kojima stoji da je navedeno obilježje rijetkost.

#### PRETRAŽIVANJE OMIM-a

Dva su osnovna načina pretraživanja na OMIM-u, ovisno o željenom prikazu rezultata, a uključuju slobodnu formu pretraživanja i pretragu po ograničenjima/kriterijima koje postavlja sam OMIM. Kako je glavni cilj OMIM-a povezivanje genotipa s fenotipom, u rezultatima pretraživanja navedeni su genetički poremećaji, ali i geni povezani s njima.

**Slobodna forma pretraživanja**, koja ne postavlja zadani obrazac i strukturu pretraživanja, omogućava pretraživanje prema različitim ključnim riječima, uključujući MIM šifru (simbol se može izostaviti), naziv genetičkog poremećaja, klinička obilježja, naziv humanih gena i genski lokus, kao i literaturu.

**Pretraživanje prema postavljenim kriterijima OMIM-a** omogućava sužavanje pretrage prema već određenim parametrima same baze; uključuje pretragu prema području, MIM šifri, kromosomu, te posebnim suženim parametrima (datum unosa, zadnja modifikacija, sažetak kliničkih obilježja, genski lokus, te alelne varijante).

Rezultati pretraživanja su posloženi redosljedom ovisno o tome koliko se puta riječ ili fraza pojavljuje u poremećaju. Svako pojavljivanje riječi donosi određen broj bodova, ali OMIM nema funkciju prikazivanja broja podudarnih obilježja, te ponekad zahtijeva dugotrajno isprobavanje kombinacija i termina.

#### DODATNE FUNKCIJE NA OMIM-u

Na OMIM-u se mogu naći dodatne poveznice na brojne druge genetičke izvore podataka, od kojih

izdvajamo **Books**, **Gene tests** i **Gene reviews**, gdje se mogu naći najnoviji znanstveni i stručni podaci o određenim sindromima i drugim genetičkim poremećajima.

**OMIM Morbid Map** je abecedni popis poremećaja i njihovih citogenetičkih lokacija opisanih na OMIM-u, a **OMIM Gene Map** sadrži citogenetičke lokacije gena koji se nalaze u OMIM-u. Organiziran je u tabličnom obliku i sadrži listu gena od p telomere 1. kromosoma do q telomere 22. kromosoma, nakon čega slijede geni na X i Y kromosomu u istom redosljedju. Na **Gene Mapu** nalaze se samo oni geni za koje je citogenetička lokacija objavljena u citiranoj literaturi.

#### PREDNOSTI I NEDOSTACI OMIM-a

Iako ga klinički genetičari smatraju manje relevantnim od ostalih baza podataka, prednosti OMIM-a jesu njegova dostupnost (slobodan pristup na internetu) i sveobuhvatnost, sažetak kliničkih obilježja, izravna povezanost s drugim genetičkim izvorima korisnim u kliničkoj genetici (poput *Gene Tests* i *Gene Reviews*), i drugim bazama u Entrez sustavu (primarno Pubmed) te poveznice na ključne znanstvene publikacije i ostalu medicinski relevantnu literaturu. Kako smo već naveli, OMIM je zbog svojih klasičnih primjera izvrsna baza podataka za medicinsku edukaciju.

Najveći nedostatak OMIM-a jest nepostojanje slike genetičkih poremećaja, tj. fotodokumentacije koja ponekad ima ključnu važnost u diferencijalnoj dijagnozi rijetkih i teško prepoznatljivih slučajeva. Jedan od većih nedostataka OMIM-a jest i taj što pri diferencijalnoj dijagnozi u sažetku kliničkih obilježja ne daje usporedbu podudarnih obilježja bolesnika s onima prisutnim u genetičkom poremećaju.

## 2. PICTURES OF STANDARD SYNDROMES AND UNDIAGNOSED MALFORMATIONS (POSSUM)

**POSSUM** je komercijalna računalna baza koja pomaže u dijagnostici dismorfnihih sindroma<sup>12</sup>. S obzirom na to da se na POSSUM-u može pronaći i opsežna fotodokumentacija, ova je baza vjerojatno najbolji medij za edukaciju u dismorfologiji. POSSUM je jedinstven i po tome što, osim opisa samih sindroma, sadrži i primjere kliničkih bolesnika s dijagnozom, ali i bolesnika sa skupinom obilježja

koji nisu svrstani niti pod jedan dosad poznati sindrom ili poremećaj.

#### POVIJESNI PREGLED

Baza podataka POSSUM nastala je u suradnji s *Murdoch Institute for Research into Birth Defects* i *Victorian Clinical Genetics Services* u *Royal Children's Hospital Melbourne* koji od 1980. koriste ovaj kompjutorski program za identifikaciju sindroma<sup>12</sup>. Prvo izdanje POSSUM-a bilo je 1987.

Evaluacija u dismorfologiji i kliničkoj genetici razlikuje se od ostalih medicinskih disciplina po obaveznom prikupljanju detaljne osobne i obiteljske anamneze do tri ili više generacija unatrag, uključujući i specifične podatke poput braka u srodstvu. Fizikalni pregled uključuje sve organske sustave, a ponekad je nuždan i pregled članova obitelji radi uočavanja parcijalnih obilježja koja čine potencijalni uzorak, odnosno kliničku sliku sindroma, te kako bi se razlučile minor anomalije od fizioloških varijacija koje su prisutne u određenoj obitelji. Iako se major malformacije uočavaju odmah, upravo su minor anomalije i opći dojam oni koji određuju smjer diferencijalne dijagnoze.

otkad se kontinuirano nadopunjava novim publikacijama (ponekad i kroz OMIM). U početku je osim POSSUM-a postojala i baza podataka **OSSUM** koja je sadržavala informacije o skeletnim displazijama, a koja je odnedavno integrirana u POSSUM.

#### SADRŽAJ POSSUM-a

Baza podataka POSSUM sadrži podatke o više od 3.000 genetičkih sindroma, uključujući monogeneske nasljedne bolesti, kromosomopatije (numeričke i strukturne), multifaktorijalne (primarno teratogene) sindrome i nedijagnosticirane slučajeve. Za razliku od OMIM-a, u ovoj bazi nema opisa humanih gena koji su uključeni u etiologiju genetičkih poremećaja. POSSUM sadrži i fotodokumentaciju genetičkih poremećaja, uključujući dismorfologiju bolesnika, RTG snimke, dijagrame, histopatologiju, te videozapise. U ovoj bazi postoji i atlas kliničkih obilježja u kojem se nalaze fotografije pojedinihih dismorfnihih obilježja.

#### STRUKTURNA ORGANIZACIJA GENETIČKIH ENTITETA NA POSSUM-u

Organizacija ulaznih jedinica na POSSUM-u puno je jednostavnija nego na OMIM-u, a svi su entiteti organizirani na isti način, bez obzira na način i vrstu nasljeđivanja (slika 4).

Svaki sindrom opisan je kroz niz kliničkih obilježja objavljenih u relevantnoj literaturi. Za razliku od OMIM-a (a puno sličnije OMD-u), POSSUM sadrži sva klinička obilježja objavljena u literaturi, bez

Dob javljanja – razdoblje života u kojemu se poremećaj javlja (novorođenačka dob, dojenačka dob, djetinjstvo, adolescencija ili odrasla dob)

OMIM šifra i poveznica na OMIM

Genski ili citogenetički lokus – ukoliko je poznat

Razvoj i obilježja sindroma kroz životna razdoblja

Sinonimi

Opis kliničkih pacijenata – poveznice na kliničke slučajeve kojima je dijagnosticiran odabrani sindrom

Komentari – sadrže četiri poglavlja: glavna klinička obilježja, diferencijalna dijagnoza (sličnosti i razlike s drugim sindromima), radiološki nalazi, genetička heterogenost ili kliničke podvrste (ukoliko postoje)

Popis relevantne literature

Popis kliničkih obilježja

**Slika 4.** Strukturna organizacija ulaznih jedinica na POSSUM-u

**Figure 4** Structural organization of POSSUM entries

obzira na njihovu opću učestalost javljanja u tom genetičkom poremećaju, a ukoliko postoji više od jednog načina opisivanja obilježja, predstavljaju se svi načini. Ovakvim se pristupom povećava mogućnost točnije dijagnoze sindroma.

POSSUM, slično kao i OMIM, ima svoj sustav šifriranja genetičkih poremećaja i bolesnika, koji se sastoji od jedinstvenog četveroaznamenkastog broja. Osim te šifre, na POSSUM-u se nalaze i OMIM šifre. Na kraju svake ulazne jedinice nalazi se popis kliničkih obilježja prikupljen iz objavljene relevantne literature, te popis obilježja koja su uključena u pretraživanje. Na istoj se stranici nalaze i poveznice na slike bolesnika.

Slike dismorfni obilježja organizirane su prema dobi bolesnika, organskim sustavima i kliničkoj dokumentaciji (npr. RTG snimke, kariotip). Slike se otvaraju u zasebnom okviru, a uz njih se nalazi i opis osnovnih obilježja vidljivih na slici.

#### PRETRAŽIVANJE POSSUM-a

POSSUM nudi iznimno jednostavan način pretraživanja i izvrstan prikaz rezultata. Glavno sučelje POSSUM-a daje mogućnost pretrage s obzirom na dva osnovna kriterija, odnosno **prema sindromima** ili **prema kliničkim obilježjima**. Sindromi se mogu pretraživati prema ključnoj riječi (nazivu ili dijelu naziva), POSSUM šifri, OMIM šifri ili autorima citirane literature. No, puno važnije i puno češće korišteno jest **pretraživanje prema kombinaciji kliničkih obilježja** koja se odabiru iz kazala s oko 300 predloženih obilježja (engl. *trait selector*). Na temelju odabrane kombinacije POSSUM daje popis mogućih sindroma, a rezultati pretrage mogu se prikazivati u obliku sindroma ili primjera bolesnika prema broju podudarnih obilježja. Kako bi se olakšala pretraga, obilježja se na POSSUM-u označavaju prema jednoj od četiri kategorije: obavezno obilježje (engl. *Mandatory*, pokazuju se samo sindromi koji sadrže ovo obilježje); specifično obilježje (engl. *Specific*, ukoliko se traži neki sindrom koji ima vrlo specifično obilježje); isključeno obilježje (engl. *Excluded*, pokazuju se samo sindromi koji ne sadrže ovo obilježje) ili obično obilježje (engl. *Ordinary*, pokazuju se svi sindromi s ovim obilježjem).

#### PREDNOSTI I NEDOSTACI POSSUM-a

POSSUM je najvrjednija genetička baza podataka za edukaciju kliničke dismorfologije zbog fotodokumentacije kliničkih slučajeva, ali i atlasa kliničkih obilježja (engl. *trait atlas*), na kojem su prikazana pojedina dismorfna obilježja u nekoliko primjera, te u različitim rasa. Za razliku od ostalih velikih genetičkih baza podataka, POSSUM sadrži najveći broj kromosomskih poremećaja. Iznimno su vrijedne i informacije o nedijagnosticiranim slučajevima, te primjeri bolesnika s dijagnosticiranim sindromima. Organizacija fotodokumentacije i kliničkih obilježja prema životnoj dobi također su vrijedni podaci koji posebno pomažu u praćenju nejasnih slučajeva i sindroma u kojima se dismorfija mijenja s godinama.

#### 3. OXFORD MEDICAL DATABASES (OMD)

Oxfordove komercijalne medicinske genetičke baze podataka prema većini su kliničkih genetičara neizostavna sastavnica svakodnevne dijagno-

stike novih, ali i već poznatih sindroma s neobičnim kliničkim obilježjima. Sastoje se od tri velike baze: **Winter-Baraitser Dysmorphology Database (WBDD)**, **Baraitser-Winter Neurogenetics Database (BWND)** i **London Ophthalmic Genetics Database (GENEYE)**. Sve tri baze sadrže poremećaje koji uključuju monogenske nasljedne bolesti, sporadične poremećaje i one uzrokovane okolišnim čimbenicima. Nadopunjuju se tri puta godišnje, a pohranjene su u obliku računalnog programa na CD-ima.

**BWND** sadrži podatke o više od 3.700 sindroma koji zahvaćaju središnji i periferni živčani sustav u djece i odraslih, uključujući podatke o dobi nastupa bolesti, neurološkim i drugim kliničkim obilježjima, neuroradiološke nalaze, biokemijske nalaze, opis neuropatologije i prikaz oko 44.000 znanstvenih radova.

**GENEYE** je najmlađe izdanje Oxfordovih baza podataka i sadrži opis više od 2.500 genetičkih oftalmoloških poremećaja, uključujući sve poremećaje u kojima se javljaju oftalmološki problemi iz WBDD-a i BWND-a.

U daljnjem ćemo se tekstu detaljnije osvrnuti samo na WBDD.

#### WINTER-BARAITSER DYSMORPHOLOGY DATABASE (WBDD)

##### SADRŽAJ

**WBDD** sadrži podatke o više od 4.000 genetičkih sindroma, uključujući dismorfne sindrome, multiple kongenitalne anomalije i sindrome mentalne retardacije. Na WBDD-u se, kao i na OMIM-u, ne mogu naći kromosopatije, uz izuzetak prikaza najčešćih mikrodelecijskih sindroma (npr. 22q11.2 mikrodelecijski sindromi) i sindroma uniparentne disomije. WBDD sadrži opširnu kolekciju od preko 40.000 znanstvenih radova povezanih uz sindrome. Od 80-ih godina prošlog stoljeća WBDD se kontinuirano nadopunjuje na temelju publicirane literature, uključujući znanstvene i stručne časopise, te izvore s interneta poput OMIM-a.

Kao i POSSUM, WBDD sadrži galeriju slika s više od 17.500 fotografija glavnih dismornih obilježja sindroma, te ostalu relevantnu fotodokumentaciju, uključujući RTG snimke, CT, MRI, EEG i patohistološke nalaze.

#### STRUKTURNA ORGANIZACIJA GENETIČKIH ENTITETA NA WBDD-U

Struktura WBDD-a slična je POSSUM-ovoj i organizirana je vrlo jednostavno. Početna stranica organizirana je kao abecedni popis sindroma. Svaka ulazna jedinica opisana je kroz niz kliničkih i laboratorijskih obilježja (slika 5). Za razliku od ostalih velikih baza podataka, WBDD nema vlastite šifre, te se sindromi vode prema OMIM šifri. Uz svaki sindrom nalazi se galerija slika uz opise glavnih obilježja pokraj svake fotografije. Kao što je već navedeno, na WBDD-u su navedena sva klinička obilježja koja su zabilježena bez obzira na njihovu opću učestalost javljanja u određenom genetičkom poremećaju.

#### PRETRAŽIVANJE NA WBDD-U

Pretraživati na WBDD-u može se **prema ključnim riječima** (naslov genetičkog poremećaja, genski ili citogenetički lokus, OMIM šifra, vrsta nasljeđivanja, naslov ili autor literature ili ključne riječi iz sažetka) ili **prema odabranoj kombinaciji kliničkih obilježja**. Rezultati se u pretrazi prema ključnim riječima prikazuju u obliku popisa genetičkih poremećaja koji sadrže te ključne riječi, a ukoliko se pretraga postavila prema odabranoj kombinaciji kliničkih obilježja, uz popis najizglednijih sindroma nalazi se i broj podudarnih obilježja. Prilikom pretrage klinička obilježja odabiru se iz kataloga obilježja koji je organiziran prema organskim sustavima i raznim kliničkim parametrima.

Naziv sindroma
Sinonimi
Kromosomska lokacija – ukoliko je poznata
OMIM šifra
Način nasljeđivanja
Prošireni opis – opisni sažetak najvažnijih obilježja poredan kronološkim redom objavljivanja literature
Popis kliničkih obilježja
Abecedni popis literature

**Slika 5.** Strukturna organizacija ulaznih jedinica na WBDD-u

**Figure 5** Structural organization of WBDD entries

### PREDNOSTI I NEDOSTACI WBDD-a

WBDD je zbog svoje jednostavnosti i velikog broja genetičkih poremećaja sa svim opisanim kliničkim obilježjima, uz POSSUM i OMIM, genetička baza podataka koja se koristi u inicijalnom postavljanju diferencijalne dijagnoze. Velika galerija slika, iako puno manja od POSSUM-ove, korisna je u proučavanju temeljnih obilježja sindroma, te je u kombinaciji s POSSUM-ovom snažan edukativni, kao i dijagnostički medij.

## 4. ORPHANET

**Orphanet** je službeni europski multijezični portal rijetkih bolesti i lijekova za rijetke bolesti, a ujedno i najveća baza podataka rijetkih bolesti na svijetu<sup>13</sup>. Baza podataka je dostupna na šest jezika (engleskom, francuskom, njemačkom, talijanskom, španjolskom i portugalskom), a pokriva aktivnost u 30 zemalja Europe. **Orphanet** je 1997. uspostavilo francusko ministarstvo zdravstva i INSERM institut u suradnji s ostalim francuskim nacionalnim tijelima. Bazu podataka Orphanet održava SC11 odjel INSERM-a, a financira je djelomice INSERM, Europska komisija i francusko ministarstvo zdravstva.

### SADRŽAJ ORPHANETA

Kako je glavni cilj Orphaneta pružanje službenih i najnovijih podataka, unapređenje i terapija rijetkih bolesti na jednom mjestu, Orphanet se ne može primarno svrstati u kategoriju elektroničkih genetičkih baza podataka koje se koriste pri postavljanju diferencijalne dijagnoze, nego čini **komplementarnu nadopunu** drugim bazama zbog širokog spektra podataka o velikom broju genetičkih poremećaja. Orphanet sadrži informacije i direktorij usluga za **sve mendelske genetičke bolesti, neke kromosomopatije i negenetičke bolesti**, te je zamišljen kao baza podataka u kojoj se odvojeno mogu naći podaci za stručnjake i za bolesnike (slika 6).

**Informacije o genetičkim poremećajima.** Orphanet projekt koji pruža informacije o genetičkim poremećajima zamišljen je kao baza podataka s više od 6.000 genetičkih i negenetičkih poremećaja u obliku web-stanice i dvije *online* enciklopedije (za stručnjake i za bolesnike), čije sadržaje pišu i kontinuirano nadopunjuju europski i međunarodni stručnjaci.

### Rijetke bolesti

Informacije o rijetkim bolestima, Enciklopedija za pacijente, Enciklopedija za stručnjake

### Direktorij usluga

Klinike, Referentni centri, Dijagnostički testovi, Istraživački projekti, Registri i baze podataka, Stručnjaci, Sudjelovanje u znanstvenim istraživanjima, Kontakt s drugim obiteljima i pojedincima

### Lijekovi za rijetke bolesti

Informacije o lijekovima, Klinička ispitivanja

**Slika 6.** Usluge dostupne na Orphanetu  
**Figure 6** Orphanet services

U bazi podataka u obliku web-stranice nalaze se detaljne informacije o rijetkim bolestima koje su također dostupne u spomenutim enciklopedijama, gdje su opisane u obliku revijalnog prikaza (slika 7).

**Direktorij usluga.** Direktorij usluga sadrži informacije o klinikama, referentnim centrima, kliničkim laboratorijima, dijagnostičkim testovima, organizacijama bolesnika i registrima bolesti. Kako bi se povećao standard kvalitete rada dijagnostičkih i istraživačkih laboratorija diljem Europe, uz svaki od njih nalazi se i ocjena za kvalitetu rada laboratorija koju daje **EuroGenTest** mreža izvrsnosti<sup>14</sup>.

### PRETRAŽIVANJE ORPHANETA

Orphanet nudi mogućnosti pretraživanja različitih informacija, uključujući rijetke bolesti, klinike, dijagnostičke testove, znanstvena istraživanja i klinička ispitivanja, lijekove, organizacije bolesnika i drugo.

Naziv poremećaja  
Prevalencija u populaciji  
Sinonimi  
Sažeti opis  
Dob nastupa bolesti  
Način nasljeđivanja  
Genski lokus – ukoliko je poznat  
Klinička obilježja – poredana prema učestalosti

**Slika 7.** Strukturna organizacija ulaznih jedinica na Orphanetu  
**Figure 7** Structural organization of Orphanet entries

Poput drugih velikih genetičkih baza podataka, Orphanet nudi i mogućnost pretraživanja prema kombinaciji kliničkih obilježja kroz koja se dobije popis najizglednijih genetičkih poremećaja. Klinička obilježja odabiru se iz kazala obilježja, a označavaju se kao obavezna ili neobavezna.

#### DODATNE USLUGE NA ORPHANETU

Orphanet nudi i dodatne usluge, poput dvomjesečne elektroničke brošure *OrphaNews Europe*, akademskog časopisa *Orphanet Journal of Rare Diseases* i portala preko kojeg bolesnici mogu volontirati u istraživačkim projektima i kliničkim ispitivanjima. Orphanet nudi i mogućnost upoznavanja s drugim bolesnicima, te sadrži poveznice na udruge bolesnika. Informacije o lijekovima za rijetke bolesti odnose se na opće podatke i podatke o kliničkim ispitivanjima, uključujući i fazu ispitivanja u kojoj se trenutno nalaze.

#### RAD S ELEKTRONIČKIM BAZAMA PODATAKA

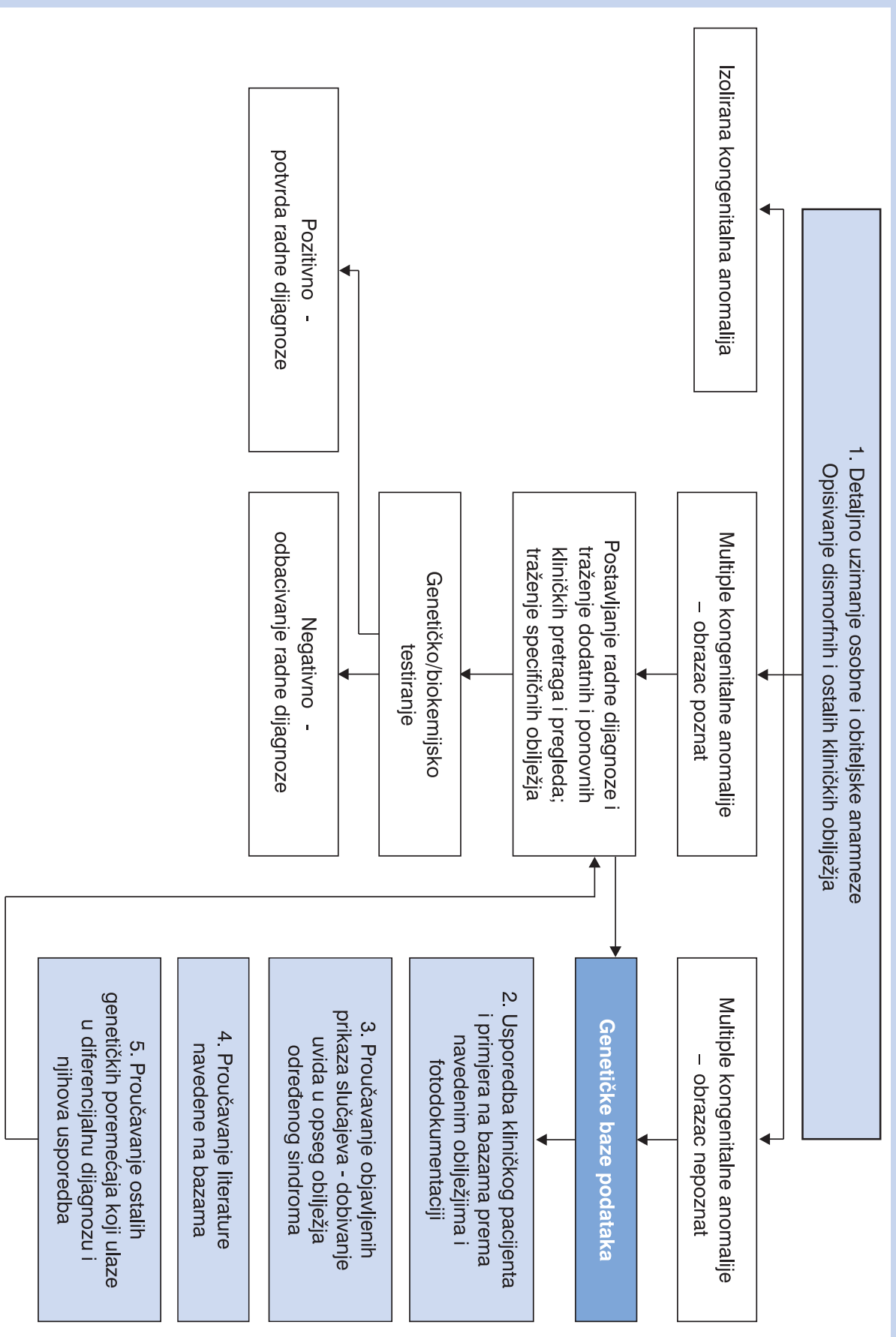
Iako postoji nekolicina genetičkih baza koje iznimno pomažu u kliničkoj genetici, **niti jedna od njih nije konačno dijagnostičko sredstvo, već one samo pomažu pri postavljanju diferencijalne dijagnoze najizglednijih sindroma**<sup>7</sup>. Središnju ulogu u dismorfologiji ima opširna klinička evaluacija, a postavljanje pravilne radne dijagnoze moguće je tek nakon uzimanja detaljne povijesti bolesti, ponovnih pregleda djeteta, te traženja dodatnih specifičnih pretraga (slika 8). Pravilno korištenje baza podataka, temeljeno na preciznom poznavanju terminologije i upotrebi raznovrsnih stručnih izvora znanja i relevantne znanstvene literature, može suziti diferencijalnu dijagnozu i pomoći u ciljanom traženju pretraga i uočavanju dotad "neuočljivih" kliničkih obilježja. Vrijednost samih baza ovisi o iskustvu, ali i intuiciji i dobrom oku korisnika<sup>7</sup>. Primjerice, iako se major malformacije uočavaju odmah, upravo **minor anomalije** i **opći dojam** određuju smjer diferencijalne dijagnoze. Dismorfologija zahtijeva maštovitost i kreativnost, jer sindromi su apstrakcija – samo iznimno rijetko bolesnik ima sva obilježja nekog sindroma, a ponekad čak i odsutnost major anomalija karakterističnih za neki sindrom ne isključuje dijagnozu tog sindroma<sup>12</sup>.

**Najveći problem** u korištenju genetičkih baza podataka **prilikom pretraživanja i postavljanja dife-**

**rencijalne dijagnoze prema kombinaciji kliničkih obilježja jest terminologija**, uključujući razinu specifičnih pojmova iz područja kliničke genetike, problem anglosaksonske terminologije, te razlike između pojedinih baza. Neke od ovih razlika su minimalne (npr. *downslanted palpebral fissures*, *down-slanting palpebral fissures*, *palpebral fissures slant down*, *antimongoloid slant*), no u znatnom broju primjera postoje velike razlike, a ponekad se isto obilježje nalazi u različitim kategorijama (npr. *metopic ridge*, *craniosynostosis of metopic*

Nikada nije dovoljno koristiti samo jednu genetičku bazu podataka, već je nužno (i jedino ispravno) koristiti kombinaciju baza, zbog raznolikosti poremećaja koje pojedine baze sadrže. No čak ni tada, genetičke baze podataka nikako se ne smiju shvatiti kao jedino i konačno sredstvo postavljanja dijagnoze genetičkog poremećaja. One su samo početna pomoć uz koju je lakše ciljano tražiti određena klinička obilježja te dodatno pretraživati, što će konačno dovesti do pravilnog izbora vrste genetičkog testiranja. Postavljanje adekvatne diferencijalne kliničke dijagnoze uvijek je zahtjevan, ponekad i dugotrajan proces, a dobiveni popis poremećaja samo je prvi korak u dijagnostičkom procesu.

*suture*, *trigonocephaly*). Poznavanje specifične terminologije, kao i brojnih sinonima za isto obilježje, nužno je kako bi se racionalno pristupilo djetetu s malformacijskim sindromom. Dobro poznavanje literature koja je u bazama navedena znatno olakšava pretragu po kombinacijama kliničkih obilježja. Osim specifične terminologije samih baza, za ispravno unošenje ili odabiranje kliničkih obilježja **nužno je znati koje izolirane anomalije čine kombinaciju specifičnih obrazaca multiplih kongenitalnih anomalija** koje sačinjavaju sekvence, asocijacije i ostale entitete, jer se u svakoj bazi one navode drugačije. Primjerice, OMIM i POSSUM prepoznaju Pierre Robin sekvencu kao specifičnu kombinaciju mikrognatije, glosoptoze i rascjepa nepca, te ih nema potrebe unositi kao zasebna obilježja, iako je moguća i takva pretraga. Za razliku od OMIM-a i POSSUM-a, WBDD i Orphanet ne prepoznaju Pierre Robin sekvencu kao entitet, već je potrebno zasebno unositi sve tri njene komponente.



Slika 8. Smjernice za pravilno korištenje genetičkih baza podataka u evaluaciji pacijenata s kongenitalnim anomalijama  
Figure 8 Guidelines for the proper use of genetic databases in the evaluation process of patients with congenital anomalies.



Evaluacija u dismorfologiji i kliničkoj genetici zahtijeva integrativni pristup, odnosno poznavanje genetičke (genske/kromosomske/epigenetičke) etiologije i temeljne funkcije određenih gena, jer je fenotip posljedica genotipa i epigenetičkih mehanizama koji na njega utječu. Primjerice, poznato je kako je svakom djetetu rođenom s konotrunkalnim anomalijama srca u kombinaciji s rascjepom nepca i/ili Pierre Robin sekvencom uputno napraviti fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) za 22q11.2 delecijski sindrom zato što haploinsuficijencija T-box 1 (TBX1) gena u istoj regiji rezultira navedenim fenotipovima. Poznavanje temeljnih znanja iz genetike i uspješno primjenjivanje na medicinsku kliničku genetiku omogućuje pravilno indiciranje citogenetičkih i molekularnih genskih metoda dijagnostike.

Genetičke baze svojim jednostavno osmišljenim sučeljima i načinom pretraživanja podataka omogućavaju korisniku brz pristup i prikaz podataka na mnogobrojne načine, te štede vrijeme i trud koji obično uključuje istraživanje i pretraživanje dodatne literature. Osim toga, genetičke baze podataka na jednom mjestu sadrže sve podatke o genetičkim poremećajima, te osim dijagnostičke vrijednosti čine i izvrstan medij za edukaciju. No, **nikada nije dovoljno koristiti samo jednu genetičku bazu podataka, već je nužno (i jedino ispravno) koristiti kombinaciju baza**, zbog raznolikosti poremećaja koje pojedine baze sadrže. U diferencijalnoj dijagnostici kliničkih slučajeva za koje se smatra da imaju genetičku podlogu, kliničko znanje i praksa uvijek su temelj složenih potraga za pravim odgovorom, a korištenje dostupnih elektroničkih genetičkih baza podataka kvalitativno im pridonosi.

## ZAHVALE

Zahvaljujemo suradnicima iz Dječje bolnice Kantrida na otvorenosti prema razvoju kliničke genetike. Posebno zahvaljujemo djelatnicima Instituta za medicinsku genetiku Kliničkog centra Ljubljana i predstojniku, prof. dr. sc. Borutu Peterlinu, na dugogodišnjoj suradnji u znanstvenim istraživanjima, kontinuiranoj edukaciji iz kliničke genetike i kvalitetnoj suradnji u molekularnoj dijagnostici neobičnih, već poznatih, ali i novih genetičkih poremećaja.

## LITERATURA

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. New York; Plenum Publishing House, 1990.
2. Kumar P, Burton BK. Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management. New York; McGraw-Hill Professional, 2008.
3. Rudolf G, Peterlin B. DNA testiranje u medicini. *Medicina* 2009;45:38-43.
4. Hunter AG. Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ* 2002;167:367-72.
5. Peterlin B, Cerar V. Dizmorfološka obravnava razvojnih nepravilnosti. In: Peterlin B (eds). Simpozij Genetika v ginekologiji in porodništvu II. Ljubljana: Zdrženje za humano genetiko, Slovensko zdravniško društvo 2001;34-9.
6. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation. Sixth Edition. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2006.
7. Reardon W, Donnai D. Dysmorphology demystified. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2007;92:F225-9.
8. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Accessed January 5, 2009.
9. Zergollern-Čupak Lj. Victor Almon McKusick – otac medicinske i kliničke genetike. *Medicina* 2008;44:204-10.
10. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 12th edition. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998.
11. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet* 2007;80:588-604.
12. Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformations. POSSUM Web. Available at <http://www.possum.net.au/> Accessed January 5, 2009.
13. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at <http://www.orpha.net/> Accessed January 5, 2009.
14. EuroGenTest. Available at <http://www.eurogentest.org/> Accessed January 5, 2009.