

# Klinička dismorfologija i razvojne anomalije

---

**Pereza, Nina; Ostojić, Saša; Zergoller-Čupar, Ljiljana; Kapović, Miljenko; Peterlin, Borut**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2010, 46, 5 - 18**

**Journal article, Published version**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:819630>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



# Klinička dismorfologija i razvojne anomalije

## Clinical dysmorphology and developmental anomalies

Nina Pereza<sup>1\*</sup>, Saša Ostojić<sup>1</sup>, Ljiljana Zergollern-Čupak<sup>2</sup>, Miljenko Kapović<sup>1</sup>, Borut Peterlin<sup>3</sup>

**Sažetak.** Postavljanje pravilne dijagnoze u djece i odraslih s dismorfnim kliničkim obilježjima, multiplim prirođenim anomalijama i/ili mentalnom retardacijom te poznavanje njihove etiologije i patogeneze nužno je radi predviđanja tijeka poremećaja, usmjeravanja kliničke obrade, budućeg genetičkog savjetovanja obitelji i srodnika te odabira pravilne terapije. Dismorfologija je grana kliničke genetike koja proučava obrasce ljudskog rasta, razvoja i prirođenih strukturnih poremećaja i podrazumijeva poznavanje kliničkih obilježja pojedinih genetičkih poremećaja te otkrivanje njihove molekularne etiologije i patogeneze. Pojam *dismorfno* označava fizička obilježja koja nisu tipična za osobe određene dobne skupine niti etničko podrijetlo, a posljedica su abnormalnog morfološkog razvoja. Proučavanje razvojnih dismorfija pridonijelo je trenutnom poimanju genetičke podloge izrazito složenih procesa normalnog rasta i razvoja čovjeka te otkrića uzročnih gena i mehanizama kojima ti geni utječu na normalnu embriogenezu. U ovom preglednom radu dajemo prikaz razvojnih anomalija te klinički pristup osobama sa strukturnim anomalijama.

**Ključne riječi:** dijete, genetika, malformacije, prirođene anomalije, sindromi, strukturne anomalije

**Abstract.** Determination of diagnosis in children and adults with dysmorphic clinical features, multiple congenital anomalies and/or mental retardation, as well as understanding their etiology and pathogenesis enables the prediction of the course of congenital disorders, direction of clinical analysis, genetic counselling and selection of proper therapy. Dysmorphology is the study of patterns of human growth, development and congenital structural anomalies and is one of the core areas of clinical genetics. It implies the understanding of clinical features of genetic disorders, their molecular etiology and pathogenesis. A dysmorphic feature is a medical term referring to any physical feature which is not typical for people of certain age and ethnical group and is the consequence of abnormal morphogenesis. Studies of these developmental anomalies have contributed to the current understandings of genetic etiology of normal human growth and development as well as discovery of causative genes and mechanisms through which they affect normal embryogenesis. We present a concise review of developmental anomalies and clinical approach to people with structural developmental anomalies.

**Key words:** child, congenital anomalies, genetics, malformations, structural anomalies, syndromes

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

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup>Klinični inštitut za medicinsku genetiku, KC Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Primljeno: 7. 12. 2009.

Prihvaćeno: 25. 1. 2010.

Adresa za dopisivanje:

\* **Nina Pereza, dr. med.**

Zavod za biologiju i medicinsku genetiku,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,  
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka  
e-mail: nina.pereza@xnet.hr

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

## UVOD

Klinička genetika posebna je među medicinskim specijalizacijama jer ujedinjuje temeljne i kliničke medicinske znanosti, te na taj način omogućava jedinstven pogled na funkciju ljudskog tijela u zdravlju i bolesti. Razumijevanje i provođenje temeljnih principa kliničke genetike te prepoznavanje prirodnih strukturnih promjena ljudskog tijela jedan je od najsloženijih dijelova medicinske genetike jer zahtijeva precizno zapažanje mini-

**Dismorfologija** je grana kliničke genetike koja proučava obrasce ljudskog rasta, razvoja i prirodnih strukturnih poremećaja. Klinička dismorfologija je interdisciplinarno područje i vrhunac moderne genetičke medicine jer ujedinjuje sve razine biomedicinskog znanja, od kliničke genetike, embriologije, anatomije i brojnih kliničkih disciplina poput pedijatrije i interne medicine. Klinička dismorfologija podrazumijeva poznavanje kliničkih obilježja pojedinih genetičkih poremećaja te otkrivanje njihove molekularne etiologije i patogeneze.

malnih razlika među pojedincima. Postavljanje pravilne dijagnoze u djece i odraslih s dismorfnim kliničkim obilježjima, multiplim prirodnim anomalijama i/ili mentalnom retardacijom te poznavanje njihove etiologije i patogeneze nužno je radi predviđanja tijeka poremećaja, usmjeravanja kliničke obrade i budućeg genetičkog (informiranja) savjetovanja obitelji i srodnika.

Prirodne anomalije predstavljaju važan javnozdravstveni problem jer utječu na kvalitetu života oboljele djece, odraslih i njihovih obitelji, pridonose perinatalnom i dojenačkom mortalitetu, te zahtijevaju organizaciju, provođenje i troškove medicinske, socijalne i edukacijske skrbi radi poticanja sudjelovanja takvih bolesnika u procesu rehabilitacije i posljedičnim podizanjem kvalitete njihovih života.

**Dismorfologija** je grana kliničke genetike koja proučava obrasce ljudskog rasta, razvoja i prirodnih strukturnih poremećaja. Pojam *dismorfologija* prvi je upotrijebio dr. David W. Smith 1966. godine kako bi opisao znanost koja proučava prirodne anomalije u čovjeka, posebice one koje nastaju kao posljedica abnormalne morfogene-

ze<sup>1</sup>. Klinička dismorfologija interdisciplinarno je područje i vrhunac moderne genetičke medicine jer ujedinjuje sve razine biomedicinskog znanja, od kliničke genetike, embriologije, anatomije i brojnih kliničkih disciplina poput pedijatrije i interne medicine<sup>2</sup>. Klinička dismorfologija podrazumijeva poznavanje kliničkih obilježja pojedinih genetičkih poremećaja te otkrivanje njihove molekularne etiologije i patogeneze.

Pojam *dismorfno* označava fizička obilježja koja nisu tipična za osobe te dobne skupine niti etničkog podrijetla, a posljedica su abnormalnog morfološkog razvoja. Neka obilježja uvijek su patološka (npr. rascjep nepca), dok se druga ubrajaju u normalne anatomske varijante i obično se nasljeđuju unutar obitelji (npr. kožna sindaktilija 2. i 3. nožnog prsta). Zapažanje i prepoznavanje fenotipskih varijacija u čovjeka od iznimne je važnosti jer su takve varijacije pokazatelji genetičkih poremećaja, upućuju na anomalije unutarnjih organa, ukazuju na teratogenezu te pomažu usmjeravanju genetičkog testiranja<sup>3</sup>. Konačnom selekcijom zapaženih obilježja praktičar može racionalno i sistematički suziti dijagnostičke mogućnosti, uključujući pregled literature i izbor laboratorija kako bi se došlo do precizne dijagnoze.

Medicinska genetika jedno je od najbrže razvijajućih područja moderne medicine, a znanstveni napredak u genetici kojim je omogućena detekcija vrlo malih kromosomskih, specifičnih genskih te odnedavno i epigenetičkih promjena, doveo je do razumijevanja određenih bolesti na uzročnoj – genetičkoj razini te shvaćanja biokemijskih i molekularnih mehanizama u njihovoj patogenezi. Dismorfologija je pridonijela trenutnom poimanju genetičke podloge izrazito složenih procesa normalnog rasta i razvoja čovjeka. Istraživanja na sindromima s vrlo specifičnim obilježjima dovela su do otkrića uzročnih gena i mehanizama kojima ti geni utječu na normalnu embriogenezu. Na taj način ne mijenja se samo razumijevanje etiologije bolesti nego i način prakticanja medicine jer je omogućen napredak u dijagnostici i razvoju potencijalnih terapija za mnogobrojne genetičke poremećaje. No, nažalost, unatoč ogromnoj važnosti za obitelj i pojedinca, medicinska literatura i edukacija na hrvatskom jeziku i danas oskudijevaju ovim temama<sup>4-6</sup>, stoga je cilj ovog preglednog

rada predstaviti klinički pristup osobama sa **strukturnim** anomalijama.

## RAZVOJNE ANOMALIJE

Razvoj čovjeka iznimno je složen proces koji obuhvaća rast i diferencijaciju u prenatalnom i postnatalnom razdoblju. Bilo kakvo anatomske, funkcionalno ili metaboličko odstupanje od normalnog razvojnog procesa rezultira nastankom **razvojnih anomalija**<sup>7</sup>. S obzirom na razdoblje kliničke ekspresije, razvojne anomalije mogu se podijeliti na prenatalne i postnatalne<sup>8</sup>. One koje se očituju **prenatalno**, prilikom rođenja, ili se otkrivaju tijekom prvih mjesec dana nazivaju se prirodnim anomalijama.

Prirodne anomalije obuhvaćaju tri velike skupine poremećaja, uključujući prirodne strukturne anomalije, prirodne metaboličke poremećaje i ostale genetičke poremećaje. Iako se većina prirodnih anomalija očituje već pri rođenju, dio njih, posebice metabolički i neurološki poremećaji i posljedični razvoj različitih strukturnih anomalija, očituju se kasno **postnatalno**, odnosno tek nakon nekoliko tjedana, mjeseci ili godina. Postnatalne razvojne anomalije u većini slučajeva posljedica su genetičke promjene koja je prisutna već prilikom začeća, ali ne postaju očite sve do postnatalnog razdoblja. One obično dovode do pogoršanja u strukturi i/ili funkciji koja je pret-

hodno bila normalna. Iako je nemoguće odrediti preciznu razliku između prenatalno i postnatalno nastalih anomalija zbog mnogobrojnih preklapanja, anamneza i fizikalni pregled obično omogućavaju razlikovanje je li neka promjena nastala prenatalno ili postnatalno (tablica 1).

Većina djece s postnatalnim razvojem anomalija normalna je prilikom rođenja, a neurološki problemi nastupaju najčešće unutar prvih nekoliko tjedana života s brzim propadanjem funkcija. Specifični obrazac anomalija obično ne postoji, već su strukturne anomalije najčešće posljedica neurološkog propadanja, nakupljanja metabolita ili progresivnog gubitka funkcije u specifičnim tkivima.

Strukturne (anatomske) anomalije mogu biti vidljive i okultne. Okultne najčešće zahvaćaju unutarnje organe i za otkrivanje zahtijevaju slikovne metode. Najčešće lokalizacije strukturnih anomalija jesu glava, lice, kralježnica, kukovi, distalni dijelovi ekstremiteta, srce i središnji živčani sustav. Strukturne anomalije mogu se razviti već prenatalno i vidljive su prilikom rođenja, međutim, mogu nastati i postnatalno, kao promjena u strukturi koja se prethodno normalno razvila i diferencirala. Pogoršanje može biti posljedica postnatalnog **nakupljanja toksičnih metabolita** (npr. fenilketonurija, Hurler sindrom), **poremećaja produkcije energije** (mitohondrijske miopatije) ili **infekcije u tijeku** (gluhoća u infekciji citomegalovirusom)<sup>8</sup>.

**Tablica 1.** Prenatalna obilježja djece s prirodnim anomalijama  
*Table 1. Prenatal characteristics of children with congenital anomalies*

TRUDNOĆA		PRIMJER
Promjene u fetalnoj aktivnosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kasni nastup fetalne aktivnosti</li> <li>• smanjen intenzitet fetalne aktivnosti</li> <li>• lokalizirana fetalna aktivnost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalije CNS-a</li> <li>• meningomijelomela</li> <li>• deformacije zbog intrauterine kompresije</li> </ul>
Promjene u količini amnijske tekućine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polihidramnion</li> <li>• oligohidramnion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anomalije CNS-a, opstrukcija u GIT</li> <li>• ageneza bubrega, AR policistična bolest bubrega, opstrukcija uretera</li> </ul>
Promjene u fetalnom rastu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intrauterino zaostajanje u rastu</li> <li>• prevelik rast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malformacijski sindromi</li> <li>• malformacijski sindromi prekomjernog rasta</li> </ul>
POROD		PRIMJER
Promjene u terminu poroda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prematurnost</li> <li>• postmaturnost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• malformacijski sindromi</li> <li>• malformacijski sindromi</li> </ul>
Povećana incidencija položaja na zadak		<ul style="list-style-type: none"> <li>• hidrocefalus, dislokacije zglobova, neuromuskularna disfunkcija (hipertonija i hipotonija)</li> </ul>

**Tablica 2.** Uzroci prirodnih anomalija  
**Table 2.** Causes of congenital anomalies

1. GENETIČKI UZROCI
<b>Kromosomski poremećaji</b>
Strukturne kromosomske aberacije
A) Intrakromosomske
<ul style="list-style-type: none"> <li>• delecije</li> <li>• inverzije</li> <li>• duplikacije</li> <li>• izokromosom</li> </ul>
B) Interkromosomske
<ul style="list-style-type: none"> <li>• translokacije (recipročne, Robertsonove)</li> </ul>
Numeričke kromosomske aberacije
A) Aneuploidije
<ul style="list-style-type: none"> <li>• polisomija</li> <li>• monosomija</li> </ul>
B) Poliploidije
Uniparentna disomija
Mozaicizam
<b>Genski poremećaji</b>
Monogenski poremećaji
A) Prema odnosu alela
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dominantno</li> <li>• recesivno</li> <li>• kodominantno</li> </ul>
B) Prema lokaciji gena
<ul style="list-style-type: none"> <li>• autosomni</li> <li>• spolni (X-vezani, Y-vezani)</li> <li>• mitohondrijski</li> </ul>
C) Prema ekspresiji gena
<ul style="list-style-type: none"> <li>• genomski upisani geni</li> <li>• bialelno izraženi geni</li> </ul>
Poligeniski poremećaji
<b>Epigenetički poremećaji</b>
Poremećaj DNA metilacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalna</li> <li>• globalna</li> </ul>
Poremećaj remodeliranja kromatina
Poremećaji RNA prometa
2. OKOLIŠNI UZROCI
Infekcije
Kemijski i farmakološki agensi
Zračenja
Mehanički uzroci
3. MULTIFAKTORIJALNI UZROCI
4. NEPOZNATI UZROCI

## INCIDENCIJA

Trudnoća i embrionalni razvoj čovjeka složeni su i visoko selektivni procesi, što ih ujedno čini i vrlo neuspješnim fenomenima<sup>9</sup>. Između 30 % i 70 % svih oplođenih jajnih stanica propada, a u preostalom broju trudnoća koje se održavaju 30 % ih je opterećeno prirodnim anomalijama<sup>10</sup>. Većina ovih trudnoća završava spontanom pobačajima vrlo rano, pa se tako održava samo oko 3 – 6 % trudnoća u kojima postoji prirodna anomalija. Nakon prenatalne detekcije morfoloških poremećaja ultrazvučnim i/ili biokemijskim genetičkim metodama probira, pogotovo u slučaju kromosomskih poremećaja i multiplih prirodnih anomalija, određeni dio ovih trudnoća završava induciranim pobačajem. Iako je uvođenje prenatalne dijagnostike povećalo broj induciranih prekida trudnoće zbog prirodnih anomalija, njihova prevalencija ostala je ista. Na temelju podataka Svjetske zdravstvene organizacije prirodne anomalije javljaju se u svim rasama, kulturama i socio-ekonomskim klasama, pa se tako **svake godine rodi oko 8 milijuna djece s prirodnim anomalijama (6 %)**, dok među mrtvorodenima incidencija raste na 20 %<sup>11</sup>. Prema brojnim populacijskim istraživanjima u perinatalnom razdoblju otkrije se oko 3 % prirodnih anomalija.

Primarni izvor informacija o epidemiologiji prirodnih anomalija u Europi je EUROCAT (engl. *European Surveillance of Congenital Anomalies*)<sup>12</sup>. EUROCAT je mreža koja prikuplja podatke iz registara prirodnih anomalija u živorođene i mrtvorodne djece različitih populacija, spontano pobačenih plodova nakon 20. tjedna gestacije i plodovima iz induciranih završetaka trudnoće nakon prenatalne dijagnoze. U razdoblju od 2000. do 2004. godine ukupna incidencija major prirodnih anomalija u živorođene djece u Europi iznosila je 1.99 %<sup>12</sup>. Najčešće prirodne anomalije jesu prirodne srčane mane s incidencijom od 0.64 % od sve živorođene djece, zatim anomalije ekstremiteta (0.36 %), urinarnog sustava (0.28 %) i središnjeg živčanog sustava (0.2 %).

Detaljni podaci o incidenciji i prevalenciji minor anomalija su ograničeni, manje pouzdani i precizni zbog poteškoća i nekonzistentnosti u njihovom definiranju, identifikaciji, dokumentaciji i opisivanju. Njihova incidencija varira od 7 %, pa sve do 41 %<sup>13</sup>.

**Tablica 3.** Šest principa teratologije  
**Table 3.** The Six Principles of Teratology

1. Podložnost teratogenezi ovisi o genotipu ploda i načinu na koji okolišni čimbenici djeluju na njega.
2. Podložnost teratogenezi ovisi o razvojnom stadiju u kojem je plod bio izložen negativnom okolišnom čimbeniku. Postoje kritična razdoblja podložnosti različitim agensima i organskim sustavima koje ti agensi pogađaju.
3. Teratogeni agensi djeluju na specifične načine na stanice i tkiva u razvoju u kojima potiču abnormalni razvoj.
4. Konačne manifestacije abnormalnog razvoja mogu biti smrt, malformacija, zastoj u rastu i funkcionalni poremećaj.
5. Učinak negativnih čimbenika na razvijajuće strukture ovisi o osobini čimbenika: osobine teratogena, put unosa i stupanj izloženosti majke, brzina prijenosa kroz posteljicu i sistemski učinak te genom majke i ploda.
6. Manifestacija abnormalnog razvoja povećava se s dozom teratogena – od najviše doze koja ne uzrokuje oštećenje (engl. *no observable adverse effect level*; NOAEL) do stopostotne letalnosti (LD100).

Incidencija prirodnih anomalija u blizanaca je 2 do 3 puta veća – oko 10 % monozigotnih blizanaca rađa se s prirodnom anomalijom. Incidencija prirodnih anomalija nešto je veća u crne rase i muškaraca<sup>14,15</sup>.

Prirodne anomalije važan su uzrok novorođenačkog mortaliteta u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Svake godine prirodne anomalije uzrok su smrti u 260.000 slučajeva diljem svijeta, a vodeći su uzrok smrti dojenčadi (~20 %) u razvijenom svijetu (SAD i Kanada)<sup>11</sup>.

## ETIOLOGIJA

**Teratologija** je znanost koja proučava poremećaje fiziološkog razvoja te uzroke i patogenezu prirodnih anomalija. Uzroci prirodnih anomalija dijele se na genetičke, okolišne, multifaktorijalne i nepoznate<sup>6</sup> (tablica 2). Od poznatih uzroka genetički čimbenici su najzastupljeniji (~25 %), dok je samo manji broj prirodnih anomalija uzrokovan okolišnim čimbenicima (~12 %). Smatra se kako veliki dio izoliranih prirodnih anomalija nastaje kao posljedica međudjelovanja gena i okoliša, te se svrstavaju u skupinu multifaktorijalnih uzroka (~25 %). No, u većini slučajeva (~40 %) etiologija ostaje nepoznata, iako posljednja istraživanja pokazuju kako je samo 17 % prirodnih anomalija nepoznatog uzroka zbog novijih otkrića o genetičkim uzrocima<sup>16</sup>.

Postoji nekoliko poznatih i potvrđenih čimbenika za razvoj prirodnih anomalija, uključujući *više-*

*plodne trudnoće* u kojih se prirodne anomalije javljaju u 8 % slučajeva, *stariju dob majke* u kojoj su češće kromosomopatije ali ne i genski poremećaji, te *muški spol* (3.5 % prema 3 % u ženskog spola) u kojeg se češće javljaju urogenitalne anomalije<sup>15</sup>.

Okolišni čimbenici igraju važnu ulogu u etiologiji prirodnih anomalija jer izloženost majke može dovesti do disrupcija normalnog razvojnog procesa. Tvari koje imaju potencijal inducirati strukturu anatomsku anomaliju u fetusa nazivaju se teratogeni, a rizik od razvoja pojedine anomalije nakon izloženosti teratogenu ovisi o dozi, razdoblju i trajanju izloženosti, prisutnosti drugih tvari i genetičkoj predispoziciji ploda (tablica 3). Anomalije uzrokovane teratogenima uključuju specifične infekcije, lijekove ili kemijske agense kojima je izložen fetus ili embrij. Ove anomalije imaju poseban značaj jer su jedina skupina dismorfni anomalija u kojima je prevencija moguća prije začeća izbjegavanjem lijekova i izloženosti kemijskim agensima, kao i mogućom imunizacijom protiv specifičnih mikroorganizama. U sve djece rođene s mikrocefalijom ili hidrocefalijom, očnim anomalijama, uključujući mikroftalmiju, korioretinitis, kataraktu ili glaukom, hepatosplenomegalijom, trombocitopenijom i koje je psihomotorno zaostalo treba posumnjati na intrauterinu infekciju. Svaka intrauterina infekcija može imati širok spektar anomalija koje mogu uzrokovati smrt ploda, ali i mogućnost rođenja zdravog djeteta.

## PODJELA I NOMENKLATURA STRUKTURNIH ANOMALIJA

Iako su sve prirodene strukturne anomalije rezultat abnormalnog prenatalnog razvoja ploda, uzročni mehanizmi, posljedice i rizik ponovnog javljanja razlikuju se. Napredak u razumijevanju etiologije prirodnih anomalija rezultirao je stvaranjem nomenklature koja definira svaku pojedinu prirodenu anomaliju. Prirodene dismorfologije, poremećaji, malformacije, anomalije i defekti sinonimi su koji su se koristili prilikom opisivanja strukturnih, funkcionalnih i metaboličkih poremećaja koji su prisutni prilikom rođenja ili postaju očiti kratko nakon toga. Ove nomenklature i klasifikacije prirodnih anomalija nastoje pružiti temeljni pristup bolesniku s abnormalnom morfogeneza te uputiti na važnost precizne analize i detaljnog opisivanja ovih anomalija pri rođenju, u kombinaciji s pažljivo uzetom osobnom i obiteljskom anamnezom.

Općenito se prirodene strukturne anomalije dijele na **izolirane**, koje zahvaćaju jednu regiju i **multiple**, koje zahvaćaju više tjelesnih regija. Za većinu izoliranih anomalija specifična etiologija nije poznata i smatra se da one nastaju zbog multifaktorijskih čimbenika. Rizik ponovnog javljanja za srodnike prvog koljena u takvoj vrsti nasljeđivanja iznosi između 2 – 5 % ako su roditelji zdravi i imaju samo jedno zahvaćeno dijete<sup>8</sup>. Izolirane anomalije su etiološki heterogena skupina prirodnih anomalija koje mogu nastati zbog okolišnih čimbenika ili mutacija u jednom genu. Za razliku od izoliranih anomalija, multiple anomalije obično

imaju zajednički uzrok i zahvaćaju različita nepovezana anatomska područja. Rizik ponovnog javljanja ovisi o postavljanju precizne dijagnoze i varira od nepostojećeg za slučajeve mutacije *de novo* ili izoliranog izlaganja određenom teratogenu, pa sve do 100%-tnog rizika, primjerice u slučaju mirnih nositelja balansiranih homolognih Robertsonovih translokacija<sup>8</sup>.

### PODJELA PREMA KLINIČKOM ZNAČAJU

Prema kliničkom značaju izolirane prirodene strukturne anomalije dijele se na major i minor anomalije, a multiple anomalije čini kombinacija više major i minor anomalija.

**Major anomalije** su one anomalije koje uzrokuju velike disfunkcije, zahtijevaju kirurški zahvat za korekciju i normalno funkcioniranje ili su pak nepojive sa životom. Mogu se podijeliti na teške i letalne koje uzrokuju smrt ploda ili dojenčeta u više od 50 % slučajeva. Većina major prirodnih anomalija nastaje u razdoblju od 4. do 8. tjedna kada se odvija najintenzivnija organogeneza.

**Minor anomalije** nemaju većeg kliničkog značenja (osim estetskog), no imaju iznimnu *dijagnostičku i prediktivnu* vrijednost te su gotovo uvijek ključ rješavanja diferencijalne dijagnostike (tablica 4). Minor anomalije su često prisutne u normalnoj populaciji i zapravo su fizičke varijante koje se na temelju frekvencije javljanja u općoj populaciji mogu podijeliti na minor anomalije i normalne varijante. Normalna varijanta prisutna je u više od 4 %, a minor anomalija u manje od 4 % normalne populacije<sup>17</sup>. Najčešće se nalaze u

**Tablica 4.** Odabrani primjeri minor anomalija  
**Table 4.** Selected examples of minor anomalies

Glava	Oči	Uši
Ravan zatiljak Visoki rast kose sprijeda i straga Frontalna ćelavost Okruglo lice Izduženo lice	Epikantus Telekantus Blagi hipotelorizam Blagi hipertelorizam Koso postavljeni očni prorezi (prema dolje; prema gore)	Asimetrija veličine uški Male uške Nedostatak tragusa Preaurikularne jamice Zadebljali heliks
Nos	Šake	Stopala
Nosnice okrenute prema naprijed Okrugli vršak nosa Kratka kolumnela	Promjene dermatoglifa Klinodaktilija Kratki prsti Ušiljeni prsti	Sindaktilija 2. i 3. prsta Široki razmak između 1. i 2. prsta Kratki palac

području složeno građenih i izrazito varijabilnih dijelova tijela, kao što su lice i distalni dijelovi ekstremiteta. Minor anomalije češće se nalaze u prematurusa i djece s intrauterinim zastojem u rastu. Izolirane minor anomalije javljaju se u 15 % novorođenčadi.

#### DIJAGNOSTIČKA VRIJEDNOST MINOR ANOMALIJA

Minor anomalije dijagnostička su pomoć u rješavanju mnogih genetičkih sindroma zbog njihove velike učestalosti. Tipičan izgled lica, kao i činjenica da su minor anomalije u mnogih genetičkih poremećaja posebno česte u području glave i vrata, obično zauzimaju većinu dijagnostičkih obilježja (slika 1 – 3)<sup>18</sup>. Primjerice u Down sindromu minor anomalije čine 79 % svih malformacija koje se mogu zamijetiti fizikalnim pregledom. Minor anomalije čine i 40 – 50 % svih anomalija u Edwards sindromu kao i 73 % svih anomalija u Turner sindromu<sup>19</sup>. Vrlo često nakon operativnih zahvata za korekciju minor anomalija lice gubi svoj specifičan izgled (njem. *gestalt*) i dijagnoza sindroma ponekad se više ne može postaviti na temelju vanjske dismorfije.

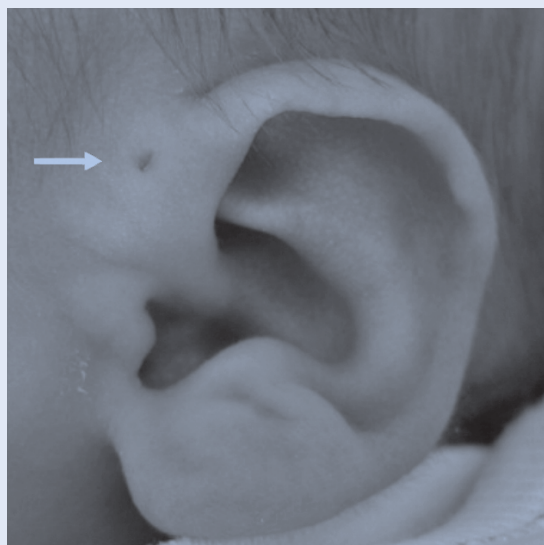
Izolirane minor anomalije često su obiteljska pojava i javljaju se u nizu generacija te je stoga u kliničkoj obradi indicirano napraviti fizikalni pregled najbližih srodnika kako bi se utvrdila prisutnost iste anomalije. Zbog relativno visoke učestalosti minor anomalija u normalnoj populaciji, u pojedinim slučajevima grupiranje minor anomalija lica predstavlja kombinaciju normalnih varijanti umjesto pravih malformacijskih sindroma. No, ponekad prisutnost minor anomalije u roditelja djece s očitim malformacijskim sindromom može upućivati na genetičku etiologiju poremećaja, primjerice majke djece s X-vezanim oblikom Opitz/GBBB sindroma koje imaju blago izražena obilježja sindroma, najčešće hipertelorizam.

#### PREDIKTIVNA VRIJEDNOST MINOR ANOMALIJA

Velika važnost minor anomalija leži u činjenici da u 90 % sve novorođene djece koja imaju 3 ili više minor anomalija postoji i major anomalija, pa tako zapravo minor anomalije upućuju na moguću prisutnost major anomalija<sup>20</sup>. Rizik pojave major anomalija povećava se s brojem minor ano-



**Slika 1.** Primjer minor anomalije – zadebljali heliks  
**Figure 1.** Example of minor anomaly – thickened helix



**Slika 2.** Primjer minor anomalije – preaurikularna jamica  
**Figure 2.** Example of minor anomaly – preauricular pit



**Slika 3.** Primjer minor anomalije – epikantus  
**Figure 3.** Example of minor anomaly – epicanthic fold



malija. Prisutnost dviju minor anomalija bez major anomalije je rijetkost (20 %), a tri minor anomalije bez major anomalije javljaju se samo u 10 % slučajeva. Svako novorođenče sa 3 ili više minor anomalija mora biti klinički obrađeno i moraju se tražiti major anomalije kao što su srčane, bubrežne ili anomalije kralježnice. U 42 % osoba s idiopatskom mentalnom retardacijom postoji 3 ili više anomalija od kojih je 80 % minor anomalija<sup>19</sup>. Prisutnost minor anomalija može poslužiti kao pomoć u prognozi i praćenju djece s mentalnom retardacijom.

#### PODJELA PREMA PATOGENEZI

Ovisno o patogenezi i razdoblju nastanka, postoje četiri vrste izoliranih anomalija (malformacija, disrupcija, displazija, deformitet) i tri vrste multiplih anomalija (sindrom, sekvenca, asocijacija)<sup>7,16</sup>. U kliničkoj stvarnosti često postoje preklapanja između različitih vrsta prirođenih anomalija, pa tako ista anomalija u različitim osoba može imati različitu podlogu (npr. pes equinovarus u Edwards sindromu je malformacija, a u oligohidramnion sekvenci deformitet).

#### IZOLIRANE PRIROĐENE ANOMALIJE

**Malformacija** je morfološka anomalija koja nastaje zbog abnormalnog procesa razvoja određenog dijela tijela, a posljedica je specifične promjene u genetičkom materijalu ploda. U svim slučajevima malformacije nastaju zbog toga što je potencijal za razvoj neke strukture promijenjen prije nego što njegov razvoj uopće započne. Promjena u genetičkom materijalu koja uzrokuje malformaciju može biti naslijeđena ili nastati *de novo* (spontana mutacija), prilikom gametogeneze roditelja ili u prvim staničnim diobama nakon oplodnje.

Većina malformacija pripada u anomalije razvojnih polja. Razvojno polje je regija ili dio embrija koja pripada funkcionalno integriranoj jedinici i interakciji između različitih procesa tijekom embriogeneze. Malformacije zato često zahvaćaju mnoge različite anatomske strukture.

**Disrupcija** je morfološki defekt određenih dijelova tijela koji nastaje kao posljedica djelovanja vanjskih čimbenika na strukturu koja se normalno razvija. Obično se događa vrlo rano u razvoju. Za razliku od malformacije, razvojni potencijal zahvaćenog organa je normalan.

Disrupcije mogu nastati na nekoliko načina<sup>7</sup>. Prvi uključuje amputaciju i/ili rascjepe putem amnijskih vrpca struktura koje su se normalno razvile. Drugi mehanizam jest neadekvatna krvna opskrba u razvijajućem dijelu tijela što dovodi do infarkta, nekroze ili resorpcije (npr. gastroshiza, porencefalija, poprečni redukcijski defekti udova). Ako se prekid dotoka krvi dogodi rano tijekom gestacije, disrupcija dovodi do atrezije ili nedostatka određenog dijela tijela. Kokain je primjer teratogena čiji je mehanizam djelovanja vaskularna disrupcija. Ostali teratogeni uključuju infekcije fetusa, izloženost opasnim kemikalijama i lijekovima, zračenju i metaboličkim poremećajima (npr. dijabetes u majke).

Na vrstu i težinu disrupcije utječu tri čimbenika: vremensko razdoblje izloženosti vanjskom čimbeniku, doza i trajanje izloženosti. Izloženost virusnim infekcijama i ostalim teratogenima može se dogoditi tijekom čitave trudnoće, no vremensko razdoblje u kojem je plod izložen teratogenu od ključne je važnosti jer će ovisno o razdoblju izloženosti nastati specifične disrupcije. Što je ranije razdoblje izloženosti, disrupcija je obično teža i zahvaća veći broj struktura.

Iako disrupcija ne nastaje zbog promjena u genetičkom materijalu ploda, genetička predispozicija može utjecati na nastanak pojedine disrupcije (primjerice, uzimanje folne kiseline prevenira nastanak poremećaja zatvaranja neuralne cijevi i rascjepa nepca samo u nekih žena). Isto tako, pojedini vanjski čimbenici djeluju izravno na DNA molekulu i time mijenjaju genetički materijal ploda.

**Displazija** je morfološka anomalija koja nastaje kao posljedica abnormalne organizacije stanica unutar tkiva tijekom morfogeneze, a mogu biti lokalizirane i generalizirane. S obzirom na to da se pojedina tkiva nalaze na mnogim anatomske mjestima u tijelu, displazije najčešće (ali ne i uvijek) pokazuju široku rasprostranjenost. Lokalizirane displazije najvjerojatnije su posljedica tjelesnih mutacija u specifičnim tkivima, a empirijski rizik ponovnog javljanja lokalizirane displazije je nizak.

Displazije mogu biti genetičke etiologije (npr. skeletne displazije) ili mogu nastati zbog moguće disrupcije. Mogu uključivati strukture jednog zametnog listića (ektodermalna displazija) ili više zametnih listića (neurofibromatoza).

**Deformacija** je anomalija oblika, smještaja ili strukture dijela tijela koji nastaje djelovanjem vanjskih ili unutarnjih mehaničkih sila na prethodno normalno oblikovan dio tijela. Deformacije najčešće zahvaćaju mišićnokoštani sustav i ovisno o težini deformacije postnatalno mogu biti reverzibilne.

Deformacije mogu nastati zbog tri razloga, uključujući mali volumen amnijske tekućine (oligohramnion), položaj na zadak, te anomalije maternice i/ili zdjelice majke<sup>21</sup>.

Deformacije mogu nastati i nakon rođenja, npr. ravan zatiljak zbog ležanja na zatiljku.

#### *Multiple prirodene anomalije*

**Sindrom** je određena konstantna i patogenetski povezana kombinacija major i minor anomalija. Ovisno o kombinaciji anomalija, odnosno njihovoj etiologiji i patogenezi, sindromi mogu biti malformacijski, disrupcijski (prirodni rubela sindrom, fetalni alkoholni sindrom), dismorfni, sindromi mentalne retardacije i dr. Sindromologija je znanost o taksonomiji, etiologiji i kombinacijama prirodnih anomalija.

Važno obilježje mnogih sindroma koji uključuju malformacije i disrupcije jesu suptilne dismorfije – minor anomalije – koje su obično sekundarne primarnoj velikoj abnormalnosti i mogu upućivati na nju.

**Sekvenca** je obrazac multiplih anomalija koje nastaju kao posljedica inicijalne primarne anomalije koja dovodi do nastanka sekundarnih i tercijarnih pogrešaka u morfogenezi kroz kaskadu događaja. Informiranje o riziku ponovnog javljanja sekvence ovisi o riziku ponovnog javljanja primarne anomalije. Sekvence mogu biti malformacijske, deformacijske, disrupcijske i displazijske ovisno o etiologiji primarne anomalije (npr. Pierre-Robin sekvenca je malformacijska sekvenca).

**Asocijacija** je skupina prirodnih anomalija koje nisu povezane niti etiologijom niti patogenezi,

nego je njihova pojavnost češća nego što se to očekuje običnom slučajnošću. Nekim asocijacijama je otkrivena etiologija pa su iz asocijacije preimenovane u sindrome (npr. CHARGE sindrom).

### ELEMENTS OF MORPHOLOGY – NOVI STANDARDI NOMENKLATURE HUMANE MORFOLOGIJE I DISMORFOLOGIJE

Problemi u nomenklaturi doveli su do nužne revizije patogeneze razvojnih anomalija, što je obavezan korak do optimalne dijagnostike i terapije djece s prirodnim anomalijama i genetičkog informiranja njihovih obitelji. Novi standardi u nomenklaturi humane morfologije i dismorfologije objavljeni su 2009. godine pod nazivom *Elements of morphology*<sup>22</sup>.

S obzirom na to da najčešća dismorfna obilježja u čovjeka obuhvaćaju lice, kranijum i ekstremitete, prva službena verzija nove nomenklature odnosi se upravo na ove dijelove tijela (tablica 5). Ljudsko lice daje identitet pojedincu, a njegova obilježja znak su međusobnog prepoznavanja i razlikovanja. Razvoj ljudskog lica iznimno je složen proces koji se odvija kroz osjetljivu interakciju genetičkih i okolišnih čimbenika, te je upravo stoga lice glavna struktura koja se mijenja u brojnim genetičkim poremećajima. U više od 5.000 opisanih dismornih sindroma više od 700 uključuje oralne, dentalne ili kraniofacijalne promjene<sup>23-25</sup>. Izgled lica značajan je trag u početnoj identifikaciji genetičkih poremećaja, ali njihova niska incidencija ograničava razvoj vještina u prepoznavanju određenog izgleda tipičnog za pojedine dismorfne sindrome, stoga su objavljeni prikazi slučajeva, udžbenici i elektroničke baze podataka važni izvori u rješavanju dismornog slučaja. Problem nepreciznih i netočnih opisa dismornih obilježja zbog subjektivnog pregleda pojedinog bolesnika ostaje ponekad čak i uz relevantnu literaturu.

**Tablica 5.** Primjer opisa dismornih kliničkih obilježja prema novim standardima  
**Table 5.** Example of description of clinical features according to new standards

<b>Epikantus</b>
<b>Definicija:</b> Nabor kože koji počinje na medijalnom dijelu gornjeg kapka i u luku se spušta prema dolje, pokriva i prelazi ispred i lateralno od medijalnog kantusa (subjektivni opis).
<b>Komentar:</b> U ekstremnim slučajevima nabor kože može početi u visini obrve i naziva se <i>epicanthus superciliaris</i> .
<b>Sinonimi:</b> Epikantalni nabor; <i>epicanthus palpebralis</i> .

Nova standardizirana terminologija pomoći će boljem opisivanju dismorfni bolesnika jer se njome izbjegavaju upravo opći i neprecizni pojmovi kao što su “malformirane uške” ili “loše formirane uške” i teži se što detaljnijem opisu.

#### DIJAGNOSTIČKI PROCES U KLINIČKOJ DISMORFOLOGIJI

Klinička medicina temelji se na postavljanju dijagnoze slaganjem složenog mozaika izgrađenog od niza simptoma i znakova, kronologije njihovog pojavljivanja te nalaza fizikalnog pregleda i specijalističkih obrada.

S obzirom na to da je svaki dismorfni bolesnik poseban, ne postoji jedinstveni konsenzus o dijagnostičkom postupku, ali postoje smjernice koje se moraju poštovati. Dijagnostički proces u kliničkoj genetici dio je procesa genetičkog savjetovanja – edukativne i komunikativne specijalnosti koja se razvila kao odgovor na zahtjeve pojedinaca koji traže genetičku informaciju, a obuhvaća prenošenje znanja o genetičkoj podlozi, obilježjima i tijeku, kliničkoj obradi, terapiji, kao i riziku ponovnog javljanja bolesti bolesnicima i njihovim srodnicima i/ili obitelji.

#### SLOŽENOST DIJAGNOSTIKE U KLINIČKOJ DISMORFOLOGIJI

Dijagnostički proces u kliničkoj dismorfologiji umjetnost je i vještina vizualnog prepoznavanja i uspoređivanja različitih fenotipskih obilježja, a posebno zahtjevne vještine dijagnostike odnose

se na dismorfologiju. Vizualni tragovi najvažnija su obilježja u kliničkoj dismorfologiji pa se tako dijagnostika dismorfni sindroma temelji na kliničkim zapažanjima abnormalnih dijelova tijela i/ili njihovih proporcija i neobičnog izgleda. Iako je opisano više od 5.000 dismorfni sindroma, s novima koji se opisuju svakog dana, postoji samo ograničen broj dismorfni sindroma koji se mogu sa sigurnošću dijagnosticirati u dojenačkoj dobi<sup>26</sup>. Sa sigurnošću se mogu definirati samo sindromi u kojih je kraniofacijalna dismorfija dijagnostička i/ili za koje postoje potvrdni genetički testovi.

Prepoznavanje sindroma temelji se na prisutnosti različitih **kombinacija major i minor anomalija**, a konačna diferencijacija najčešće ovisi o **samim minor anomalijama**<sup>6,25</sup>. No, ponekad je za dijagnozu sindroma presudna prisutnost specifične vrste major anomalija, bez obzira što kombinacija minor anomalija upućuje na sasvim drugu dijagnozu. Primjerice, hipertelorizam, udubljen korijen nosa i dugi filtrum u dojenčeta obilježja su koja su prisutna u nizu sindroma, no prisutnost supralvalvularne aortalne stenoze upućuje isključivo na haploinsuficienciju gena za elastin, odnosno Williams sindrom. **Dob pojedinca** iznimno je važna s obzirom na to da neka obilježja nisu prisutna odmah pri rođenju već postaju izražena s vremenom, ili su prisutna pri rođenju pa se **specifično mijenjaju tijekom životnog razdoblja**. Kraniofacijalna obilježja nekih sindroma postaju očita tek tijekom starije životne dobi i nisu prisutna već pri rođenju (primjerice, spuštanje kolumnele

**Tablica 6.** Složenost dijagnostike u kliničkoj genetici  
**Table 6.** Complexity of diagnostics in clinical genetics

<b>Velik broj kliničkih obilježja genetičkih poremećaja</b>
<b>Velik broj kombinacija kliničkih obilježja genetičkih poremećaja</b>
<b>Fenokopija</b> pojava u kojoj su prirodne anomalije izazvane egzogenim teratogenima koje su fenotipski slične genetički uvjetovanim anomalijama.
<b>Nepotpuna penetrantnost mutacija</b> osobe s istom mutacijom ne razvijaju potpuno ista obilježja specifičnog poremećaja.
<b>Genetička heterogenost</b> isti fenotip može biti posljedica mutacija u različitim dijelovima genoma.
<b>Mozaicizam tjelesnih stanica</b> pojava u kojoj različite stanice u istom organizmu imaju različit broj ili strukturu kromosoma ili genske mutacije.
<b>Anticipacija</b> teža klinička slika i/ili ranije javljane bolesti u potomaka.

ispod nosnih krila u Rubinstein Taybi sindromu). U nekim sindromima fenotipska obilježja lica konstantna su u svim životnim periodima, a međusobna sličnost među zahvaćenim pojedincima nadilaze i etničku podlogu bolesnika<sup>27</sup>.

Široki spektar fenotipova, odnosno činjenica da različiti simptomi i znakovi te njihove mnogobrojne specifične kombinacije mogu upućivati na mnogobrojne genetičke poremećaje, izdvajaju kliničku genetiku od ostalih dijagnostičkih disciplina. Obično se po jednom dismorfnom sindromu opisuje između 40 i 120 kliničkih obilježja. Dodatni problemi u dijagnostičkom postupku jesu fenokopija, nepotpuna penetrantnost mutacija, genetička heterogenost prirođenog poremećaja, mozaicizam tjelesnih stanica i anticipacija (tablica 6). S obzirom na sadašnju razinu znanja i dostupnosti genetičkih testova smatra se da čak 30 – 60 % svih dismorfni sindroma u ovom trenutku neće dobiti konačnu dijagnozu. Činjenica je da je dijagnostika dismorfni sindroma područje s nepotpunim znanjem, gdje je samo nekolicina stručnjaka vidjela više primjera određenih sindroma tijekom radnog vijeka, pa je stoga dokumentacija slučajeva i korištenje elektroničkih baza podataka humanih genetičkih poremećaja iznimno važan dio svakodnevnog rada. Tako je dismorfologija populzivna istraživačka disciplina s učestalim međunarodnim sastancima, grupama rasprava na internetu i važnim bazama podataka<sup>28</sup>.

#### KLINIČKA I GENETIČKA DIJAGNOZA

S obzirom na složenost dijagnostičkog postupka i jedinstvenost genetičkih poremećaja prema njihovoj etiologiji i kliničkoj prezentaciji, u kliničkoj dismorfologiji (i kliničkoj genetici općenito) postoje dvije razine dijagnoze, uključujući **kliničku i genetičku dijagnozu**. Klinička dijagnoza postavlja se na temelju prisutnosti ili odsutnosti specifičnih kombinacija kliničkih obilježja, dok se genetička dijagnoza usmjerava na temelju radne kliničke dijagnoze. Genetička dijagnoza je konačna dijagnoza, potvrđujući ili isključujući kliničku dijagnozu na temelju rezultata genetičkog testiranja. Kako za određeni broj genetičkih poremećaja ne postoje potvrdni genetički testovi, konačna dijagnoza je klinička dijagnoza. Također je, u pojedinim prirođenim poremećajima poput Marfan sindroma, klinička dijagnoza dovoljna i nije uputno slati

bolesnika na genetičko testiranje, osim ako treba procijeniti reproduktivne rizike.

Postavljanje precizne dijagnoze središnji je dio genetičkog informiranja u kliničkoj genetici jer je tek tada omogućeno davanje precizne genetičke informacije o prognozi i tijeku poremećaja, odabiru pravilne terapije i/ili medicinske intervencije te riziku ponovnog javljanja<sup>29</sup>. Precizna dijagnoza također može pridonijeti istraživanju razvojnih mehanizama određenog poremećaja. Jednom kada se rijetki poremećaj opiše i pronađe odgovorni gen, može se definirati fenotipski spektar sindroma i prepoznati bolesnike sa suptilnim promjenama i dovesti do definiranja utjecaja genotipa na fenotip te pridonijeti znanju o genskoj funkciji i interakcijama.

#### DIJELOVI DIJAGNOSTIČKOG PROCESA

Prvi i osnovni korak u dijagnostičkom procesu u kliničkoj genetici jest prepoznavanje specifičnih kombinacija kliničkih znakova, simptoma ili obrazaca ponašanja koji upućuju na moguću dijagnozu genetičkog poremećaja. Kada se prirođena anomalija prepozna, važno je odrediti je li ona izolirana ili je dio multiplih anomalija koje onda moraju dovesti do svrstavanja poremećaja u kategoriju sindroma, sekvence ili asocijacije. Najvažniji dio dijagnostičkog procesa u kliničkoj genetici jest anamneza koja se smatra najboljim genetičkim testom, uz fizikalni pregled. Vrlo često treba tražiti izvorne nalaze i proučavati povijest bolesti iznova i po nekoliko puta.

#### Anamneza

Iako su dijelovi anamneze jednaki kao i u ostalim medicinskim specijalnostima, anamneza u kliničkoj genetici obilježena je izrazitom detaljnošću osobne i obiteljske povijesti bolesti. Anamneza se uzima barem tri generacije unatrag ili više, ovisno do koje se generacije može pratiti podrijetlo poremećaja. Nužno je također i pitanje o srodnosti. Podaci koji pomažu u razlikovanju genetičkih od negenetičkih poremećaja uključuju podatke o trudnoći, ishodu prethodnih trudnoća, tijeku poroda te napredovanju u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. Podatak o neuspješnosti prethodnih trudnoća vrlo često može biti prvi znak nositeljstva kromosomskih abnormalnosti.

### *Fizikalni pregled*

Ključ dobrog pregleda u kliničkoj dismorfologiji je detaljnost i preciznost, mjerenje i dokumentacija nalaza (autorizirane fotografije i fotokopije nalaza). Uzastopnim mjerenjima prilikom svakog pregleda omogućeno je praćenje razvoja kliničkih obilježja, odnosno njihovo mijenjanje tijekom različitih životnih razdoblja. Često treba zamoliti roditelje da donesu svoje fotografije iz mlađe životne dobi. Ako nova nomenklatura nije poznata,

Vizualni tragovi najvažnija su obilježja u kliničkoj dismorfologiji, pa se tako dijagnostika dismorfnih sindroma temelji na kliničkim zapažanjima abnormalnih dijelova tijela i/ili njihovih proporcija i neobičnog izgleda. Prepoznavanje prirođenih strukturnih promjena ljudskog tijela jedan je od najsloženijih dijelova kliničke genetike jer zahtijeva precizno zapažanje minimalnih razlika među pojedincima. Iako je opisano više od 5.000 dismorfnih sindroma, s novima koji se opisuju svakog dana, postoji samo ograničen broj dismorfnih sindroma koji se mogu sa sigurnošću dijagnosticirati u dojenačkoj dobi.

mogu se koristiti svakodnevni, "kolokvijalni" pojmovi ili crteži.

Kako bi se uspješno razlučile normalne varijante od minor anomalija obavezan je i pregled najbližih srodnika. Osoba s dismorfni obilježjima član je obitelji koja nije niti smije biti izolirana ili odvojena od tog genetičkog poremećaja, te će klinička obrada uključivati i najbliže srodnike. Važno je naglasiti važnost kliničkog pregleda u dijagnostičkom procesu rijetkih sindroma, posebice u vremenu novih tehnologija kada se bolesnici često podvrgavaju različitim dijagnostičkim testovima u nadi da će se brzo doći do konačnog odgovora.

### *Objektivna mjerenja*

Iako je analiza, interpretacija i nomenklatura dismorfnih znakova u mnogočemu postala puno preciznija, opisivanje dismorfija u genetičkim sindromima, a posebice dismorfija lica, još je uvijek subjektivno i ovisi o iskustvu dismorfologa. Stoga bi subjektivna zapažanja tijekom fizikalnog pregleda morala biti nadopunjena morfometrijom, odnosno objektivnim mjerenjima varijacija i pro-

mjena oblika različitih dijelova tijela. Morfometrija se može provesti različitim metodama kao što su izravna antropometrija ili analiza fotodokumentacijom.

Izravna antropometrija kao tehnološka potpora za proučavanje morfologije lica u kojoj se koriste ravnalo, kaliperi, vrpca za mjerenje i protractor, dobro je prihvaćena i široko korištena metoda. Ova manualna tehnika kraniofacijalne analize omogućava usporedbu fenotipova bolesnika s normama kontrolne populacije prema dobi i spolu. Etnička varijacija trebala bi se također uzeti u obzir, ali ona postoji za samo nekoliko dismorfnih sindroma. Prednost antropometrije jest njena cijena, jednostavnost i relativna neinvazivnost, no istovremeno antropometrija onemogućava dodatna mjerenja nakon inicijalne obrade i zahtijeva suradnju bolesnika, što je posebice teško ako je bolesnik mlađe dobi.

Konvencionalna i digitalna dvodimenzionalna fotografija omogućavaju brzo snimanje dismorfije tijela i mogućnost ponovne analize bez pozivanja bolesnika. Fotodokumentacija omogućava neograničen broj ponovnih pregleda djeteta i traženja i/ili prepoznavanja specifičnih obilježja koja pri prvom pregledu nisu bila uočena. Problemi u dvodimenzionalnoj fotografiji jesu pozicija tijela bolesnika (primjerice, zabačena glava daje privid nisko postavljenih uški).

Iako postoje mnoge sofisticiranije tehnike, poput geometrijske morfometrije, one su najčešće skupe i previše složene da bi se koristile u rutinskom radu. Primjerice, jednostavno mjerenje udaljenosti unutarnjih i vanjskih kantusa dovoljni su u kliničkoj dismorfologiji, međutim za kiruršku korekciju hipertelorizma potrebne su detaljnije slikovne metode i mjerenja.

Tradicionalna antropometrijska mjerenja udaljenosti i kutova između određenih točaka na različitim dijelovima tijela dugotrajna je metoda i ovisi o iskustvu ispitivača kao i suradnji bolesnika. Posljednjih se godina razvijaju kompjutorski programi trodimenzionalnih modela morfologije lica koji pomažu kliničkoj dijagnozi i multidisciplinarnim istraživanjima povezanosti fenotipa i genotipa, kao i u edukaciji dismorfologije<sup>24</sup>. Trodimenzionalni modeli mogu se rotirati u prostoru čime se izbjegavaju svi problemi statičnosti, pozicije i krivog osvjetljenja na dvodimenzionalnim fotografijama.

Najveća prednost trodimenzionalnih modela je izravna usporedba s kontrolnim standardom lica. "Standardno" lice prosjek je više stotina ljudskih lica normalne morfologije.

Trodimenzionalni modeli morfologije lica imat će značajan utjecaj na kliničku genetiku i istraživanja kraniofacijalnog razvoja. Za sada, međutim, postoji nekoliko ograničenja za rutinsko korištenje ove metode, a jedna od njih je cijena trodimenzionalnih digitalnih kamera. Potrebno je, također, sakupiti što više ispitanika kako bi se uspostavila baza podataka za specifične etničke populacije, različite životne dobi i pojedina anatomski obilježja određenih sindroma.

#### Specijalistički pregledi

Inicijalna obrada kliničkog genetičara u najvećem broju slučajeva mora biti nadopunjena različitim specijalističkim pregledima i slikovnim pretragama, a daljnji proces zahtijeva proučavanje medicinski relevantne literature, kao i ponovne preglede djeteta kada se ciljano traže specifična obilježja i dodatna klinička obrada.

#### Genetičko testiranje

Usmjeravanje genetičkog testiranja ovisi o etiologiji specifičnog genetičkog poremećaja. Evaluacija **kromosomskih poremećaja** počinje metodama klasične citogenetike – rutinskom kariotipizacijom. Submikroskopske kromosomske promjene, pogotovo u subtelomernim područjima bogatim genima, pronađene su u osoba s idiopatskom mentalnom retardacijom, dismorfni obilježjima i/ili prirođenim anomalijama, pa su novije tehnike molekularne citogenetike sve više prihvaćene u njihovoj evaluaciji, uključujući subtelomernu fluorescentnu *in situ* hibridizaciju (FISH) i *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA). Komparativna genomska hibridizacija na matrici (engl. array CGH; aCGH), nova je i sofisticirana metoda kojom se mogu otkriti vrlo male kromosomske promjene (osim balansiranih promjena) od 5 do 10 kb.

Rizik ponovnog javljanja za kromosomopatije ovisi o vrsti citogenetičke abnormalnosti. Rizik je obično nizak u aneuploidijama, ali je za pojedine trisomije povećan s dobi majke. U slučajevima nebalansirane translokacije u djeteta roditelji moraju biti analizirani citogenetički. U slučajevima *de novo* abnor-

malnosti rizik je obično nizak, osim u rijetkim slučajevima gonadalnog mozaicizma u roditelja.

**Geneske mutacije** uzrok su nekoliko prepoznatljivih multiplih malformacijskih sindroma (npr. Smith Lemli Opitz sindrom). Ispravna dijagnoza u određenom broju slučajeva temelji se samo na kliničkim obilježjima, s obzirom na to da za veliki broj genopatija ne postoji genetički test<sup>30</sup>. Pozitivna obiteljska anamneza često pomaže u postavljanju pravilne dijagnoze, međutim geneske mutacije u velikom broju slučajeva nastaju *de novo*.

Osim klasičnih (Mendelskih) obrazaca nasljeđivanja, određeni multipli malformacijski sindromi mogu nastati kao posljedica poremećaja **genomskog upisa**, odnosno promjena u dozi majčinih i očevih gena. U pojedinim regijama genoma samo jedna kopija gena je aktivna, iako su uvijek prisutne dvije kopije. Učinci ovisni o roditeljskom podrijetlu očituju se kod promjena u genomu koji su genomski upisani. Analiza čitavih gena za mutacije (sekvencioniranje) kao i detekcija epigenetičkih promjena skup je i dugotrajan proces pa indikacije moraju biti racionalne i selektivne.

#### ZAKLJUČAK

Iako relativno uska disciplina, dismorfologija je grana medicine koju većina ljudi smatra misterioznom jer je dijagnostički proces dismorfni sindroma istovremeno struka, znanost i umjetnost. U ovom radu prikazan je klinički pristup osobama s dismorfni obilježjima.

S obzirom na to da je promjena u genetičkom materijalu trajna, cjeloživotna i uglavnom neizlječiva, klinička genetika u svojoj suštini podrazumijeva rad s ljudima koji čine posebno osjetljiv dio populacije. Humana dismorfologija stoga je najzahtjevniji dio moderne kliničke genetike. Uz razvoj laboratorijske genetike i sve većeg znanja o humanom genomu kao i novim metodama molekularne genetike, razvilo se i genetičko informiranje, a s njime i obaveza prema osobama s genetičkim poremećajima, za pravilnim dijagnosticiranjem i pružanjem dostupnih odgovora<sup>31</sup>.

Uloge kliničkog genetičara jesu davanje dijagnostičkog mišljenja, razumijevanje etiologije, raspravljanje o genetičkim podlogama poremećaja, upućivanje na daljnju kliničku specijalističku obradu, savjetovanje o prognozi i terapijskim mogućnosti-

ma, upućivanje na genetičko testiranje, interpretacija nalaza testiranja, određivanje rizika ponovnog javljanja u sljedećoj trudnoći te eventualno prenatalno testiranje.

U modernoj medicini edukacija iz kliničke genetike trebala bi biti integralni dio svih obrazovnih programa. Svaki liječnik u 21. stoljeću morao bi imati zavidno znanje o temeljima humane genetike i njeine primjene u nizu kliničkih slučajeva. Medicinski specijalisti morali bi biti informirani o dijelovima dijagnostičkog postupka u kliničkoj genetici. Pedijatri i ostali kliničari imaju ključnu ulogu u probiru, odnosno ranoj identifikaciji i postavljanju radne dijagnoze genetičkog poremećaja te upućivanja kliničkom genetičaru.

Poznavanje genetike u subspecijalističkim kliničkim granama samo se naizgled može činiti dovoljnim. Postavljanje dijagnoze poremećaja nije i konačni dio dijagnostičkog procesa, već samo početak nakon kojeg slijedi procjena rizika ponovnog javljanja, savjetovanje srodnika i obitelji te psihosocijalna potpora.

#### LITERATURA

- Smith DW. Dysmorphology (teratology). *J Pediatr* 1966;69:1150-69.
- Aase JM. *Diagnostic Dysmorphology*. New York; Plenum Publishing House, 1990.
- Hall JG, Froster-Iskenius UG, Allanson JE. *Handbook of normal physical measurements*. Oxford University Press, Oxford, 1989.
- Zergollern-Čupak Lj. *Humana genetika*. Medicinska naklada, Zagreb, 1994.
- Zergollern-Čupak Lj. *Medicinska genetika II*. Školska knjiga, Zagreb, 1994.
- Pereza N, Zergollern-Čupak Lj, Ostojić S. Elektroničke baze podataka humanih genetičkih poremećaja: osnove diferencijalne dijagnostike u kliničkoj genetici. *Medicina* 2009;45:22-37.
- Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns Of Human Malformation*. Sixth Edition. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2006.
- Jones KL, Jones MC. *A Clinical Approach to the Dysmorphic Child*. In: *Principles and Practice of Medical Genetics*. Rimoin DL (ed). Churchill, Livingstone Publishers, New York, 1983.
- Ostojić S, Pereza N, Volk M, Kapović M, Peterlin B. Genetic predisposition to idiopathic recurrent spontaneous abortion: contribution of genetic variations in Igf-2 and H19 imprinted genes. *American Journal Of Reproductive Immunology*. 2008;60:111-7.
- Congenital Anomaly Register and Information Service (CARIS), Wales. Annual report; 2001.
- WHO. Birth defects. Report by the Secretariat. 2009.
- EUROCAT Working Group. Special report: The Status of Health in the European Union: Congenital Malformations. 2009. Available at: [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu). Accessed February 2<sup>nd</sup> 2010.
- Hoyme HE. Minor anomalies: diagnostic clues to aberrant human morphogenesis. *Genetica* 1993;89: 307-15.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008; 23:1306-11.
- Cui W, Ma CX, Tang Y, Chang V, Rao PV, Ariet M et al. Sex differences in birth defects: a study of opposite-sex twins. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73: 876-80.
- Kumar P, Burton BK. *Congenital malformations: evidence-based evaluation and management*. McGraw-Hill Professional, New York, 2008.
- Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr* 1964;64:357-71.
- Cohen MM. Syndromology: an updated conceptual overview. IX. Facial dysmorphology. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 1990;19:81-8.
- Smith DW, Bostian KE. Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. *J Pediatr* 1964;65: 189-96.
- Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr* 1987;110:531-7.
- Davies DP, Evans DJR. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. *Current Paediatrics* 2003;13:288-97.
- Special Issue: Elements of Morphology: Standard Terminology. *Americal Journal of Medical Genetics Part A* 2009;149A:1-127.
- Hammond P, Hutton TJ, Allanson JE, Campbell LE, Hennekam RC, Holden S et al. 3D analysis of facial morphology. *Am J Med Genet A* 2004;126A:339-48.
- Hammond P. The use of 3D face shape modelling in dysmorphology. *Arch Dis Child* 2007;92:1120-6
- Hammond P, Hutton TJ, Patton MA, Allanson JE. Delineation and visualisation of congenital abnormality using 3D facial images. In: Bellazzi R, Zupan B, Lui X (eds). *Proceedings of the Workshop Intelligent Data Analysis in Medicine and Pharmacology*. London: IDAMAP, 2001: 26-9.
- Suri M. Craniofacial syndromes. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005;10:243-57.
- Huang SW, Emanuel I, Lo J, Liao SK, Hsu CC. A cytogenetic study of 77 Chinese children with Down's syndrom. *J Ment Defic Res* 1967;11:147-52.
- Donnai D, Read AP. How clinicians add to knowledge of development. *Lancet* 2003;362:477-84.
- Shevell MI. The evaluation of the child with a global developmental delay. *Semin Pediatr Neurol* 1998;5:21-6.
- Rudolf G, Peterlin B. DNA testiranje u medicini. *Medicina* 2009;45:38-43.
- Ostojić S, Pereza N, Pedri L. Current view on Ethics and Genetics: The importance of progressive evolution of Medical genetics and Genetic counselling. *Formosan Journal of Medical Humanities* 2009;10:43-67.