

FACE2 GENE – НОВА ВЪЗМОЖНОСТ ЗА РАННА И СВОЕВРЕМЕННА ДИАГНОЗА НА ДИСМОРФИЧНИ ОЧНИ СИНДРОМИ

Попова А.

Детски очен кабинет, УМБАЛ “Александровска”, МУ – София

FACE2 GENE – New opportunity for early and timely diagnosis of Eye Dysmorphic Syndromes

Popova A.

Children's eye compartment, Multispecialty University Hospital “Alexandrovska”, Medical University – Sofia

Резюме

Въведение: Ранната и своевременна диагностика на дисморфичните синдроми продължава да е истинско изпитание и предизвикателство за педиатри, офталмолози, клинични генетици, дисморфолози. Над 80 % от дисморфичните синдроми имат различни очни прояви.

Цел: Да се представи FACE2 GENE.

Материал и методи: Провежда се литературна справка за FACE2 GENE и се споделя личен опит.

Резултати и обсъждане: FACE2 GENE, чрез FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis), е нова съвременна технология за бърз анализ и коментар на различни дисморфични стигми на лицето, включително на зрителната система, синдромите, при които те се срещат, изучава връзката на фенотип-генотип за съществуващи и нови генетични синдроми, позволява архивиране на получената информация, съставяне на лична база данни библиотека. Face2Gene е разработен със съдействието и подкрепата на медицинските генетици от целия свят.

Заклучение: FACE2 GENE подпомага лекари и студенти по медицина, чрез компютърно обучение, да получат онлайн бързо и нагледно повече познания по конкретен случай с дисморфична лицева симптоматика, да споделят и да се консултират с други колеги, да тестват и да обогатяват собствените си познания по дисморфология.

Ключови думи: Face2 gene; Facial Dysmorphism;

Abstract

Introduction: Early and timely diagnosis of dysmorphic syndromes continues to be a challenge and a challenge for pediatricians, ophthalmologists, clinical geneticists, dysmorphologist. Over 80% of dysmorphic syndromes have different ocular manifestations.

Aim: To present FACE2 GENE.

Material and methods: Made a literature review for FACE2GENE and presented is a personal experience.

Results and Discussion: FACE2 GENE, by FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis), is a new modern technology for rapid analysis and commentary on various dysmorphic facial stigmata, including the visual system, the syndromes in which they occur, studies the relationship of phenotype-genotype existing and new genetic syndromes allows backup of the information received, compiling personal database library.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Анна Попова, д.м.
бул. “Ген. Н. Столетов”, № 38, вх. А, ет. 6, мез 2.,
1309 София
GSM: 0887 644 955
annapopi@yahoo.com

For correspondance:

Ass. Prof. Anna Popova MD, PhD
1309 Sofia
38, blvd. Gen. Stoletov, vh.A, et. 6, mez. 2,
Mobile: 0887 644 955
annapopi@yahoo.com

Face2Gene was developed with the assistance and support of medical geneticists from around the world.

Conclusion: FACE2 GENE assist doctors and medical students through computer training to get online quickly and clearly more knowledge of the case with dysmorphic facial symptoms, share and consult with other colleagues to test and enrich their knowledge Dymorphology.

Key words: Face2 gene; Facial Dymorphism;

Въведение

Броят на дисморфичните синдроми, описани в достъпната литература, е огромен (> 3 400, по последни данни), [1 – 3; 5 – 17;]. Те са рядка патология в ежедневната практика на офталмолога и ежедневие за клиничните генетици и клиничните дисморфолози [6; 10 – 17].

Различни дисморфични очни стигми (микрофтальм, хипер- или хипотелуризм, епикант, страбизъм, птоза на горния клепач, аниридия, колобома на ириса и др.) могат да бъдат констатирани и без специална оптика [5; 11], но могат да останат и незабелязани в периода на новороденото. Интерпретацията на очната дисморфична находка, от гледна точка на клиничния генетик, на офталмогенетика или на дисморфолога, е много трудоемка интердисциплинарна дейност [4; 6; 10; 11; 13 – 16].

В постгеномната ера интересът към дисморфичните синдроми се увеличи, тъй като броят им е голям, непрекъснато се увеличава, касае се за редки, а в някои случаи за много редки заболявания, с трудно разпознаваем фенотип за конкретна нозология, етиологията им, макар да е предимно генетична (генна, геномна, хромозомна), остава неуточнена в редица случаи, клиничната диагноза изисква огромен брой изследвания, ресурси и своевременно интердисциплинарно сътрудничество, тези заболявания са причина за ранна смърт, за ранна инвалидност по зрение, с всички произтичащи от това последици за индивида, останал жив и за обществото [1 – 4; 6 – 17].

При болшинството от дисморфичните синдроми, а също така и при редица вродени и наследствени заболявания, съществува лицев дисморфизъм [1 – 4; 6; 10 – 12]. По последни данни (ОММ, 07.11.2016), броят на наследствените заболявания при човека е 23 753 [7], болшинството от тях са в групата на редките болести при човека [8]. В 60 – 80 % от синдромите с лицев дисморфизъм, независимо от причината (генетична, екзогенна, неуточнена) са налице различни очни прояви, както видими с просто око (окомер), така и невидими без специална оптика [1 – 3; 10; 11; 13; 14]. Нараства броят на дисморфичните очни синдроми.

Поради всичко това ранната и своевременната клинично-етиологична диагностика на синдромите с лицев и с очен дисморфизъм продължава да е истинско изпитание и предизвикателство за педиатри, офталмолози, офталмогенетици, клинични генетици, дисморфолози и др. [1 – 3; 6; 10 – 17].

Цел

Да се представи FACE2 GENE – нова, високотехнологична компютърна възможност за своевременна клинична диагноза при пациенти с лицев дисморфизъм.

Материал и методи

Провежда се литературна справка за FACE2 GENE и се споделя личен опит.

Резултати и обсъждане

Съществуват случаи, при които лицевият фенотип насочва офталмолога към даде-

на вродена очна патология, както и към вече известна обща патология (с-м на Даун, тотален албинизъм, краниофациална дизостоза – на Крузон, микроцефалия и др.), за която се знае, че има и определена съпътстваща очна симптоматика [11]. Съществуват случаи (с-м на Марфан, с-м на Реклингхаузен, различните веществообменни заболявания и редица др.), за които клиничният генетик насочено търси консултация с офталмолога за наличие на очна симптоматика (сублуксация на лещите, телца на Липшиц върху ириса и т.н.), за да уточни своевременно клиничната диагноза [11; 13 – 17]. За подпомагане на диагностичния процес, когато съществуват множество дисморфични стигми, в помощ са разработени редица компютърни програми: I. London Medical Databases (LMD), с нова версия – 1.0.38 (2016), която включва The Winter-Baraitser Dysmorphology Database; The Baraitser-Winter Neurogenetics Database; The Photo Library; The London Ophthalmic Genetics Database (GENEEYE); II. Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations (POSSUM) системата; III. ON LINE INHERITANCE in MAN (OMIM); IV. ORPHANET (за редки заболявания).

В болшинството от случаите, поради най-различни причини, лицевият фенотип не подпомага ранната диагноза. Именно в тези случаи NEW Face2Gene пакет (серия) предлага огромна информация. Клиничният интерфейс е богат, включва огромен брой достъпни фенотипирани приложения. Работният процес преминава през следните основни стъпки:

1. Прави се фотография на лицето, при което става преобразуване на всички лицеви прояви в математични лицеви дескриптори, т.н. facial mesh (технологично патентована методика).

2. Лицевите описания на пациента се сравняват със синдром за количествено опре-

деляне на сходство (Гещалт резултати), което води до по-подробен списък на синдроми с подобна морфология. Софтуерния продукт съдържа над 7 500 генетични заболявания.

3. Нанасяне (въвеждане) на възраст, пол, етнос, ръст, диаграмата за развитието, при което се генерира автоматично по-широк списък със синдроми, за да се прецизира резултата.

4. С кликване върху “Сложно”, могат да се добавят ръчно с помощта на стандартен Човешки Фенотип Онтология (НРО) подобни фенотипни черти при други синдроми (изоставане в психомоторното развитие и др.). Това допълва фенотипния профил на пациента, с което изкуственият интелект подсказва и позволява по-точна диференциална диагноза. Когато са избрани функциите "присъства" или "отсъства", списъкът на предложените синдроми ще се актуализира автоматично.

5. Оценка на синдрома, сравнение с други подобни, възможност да се сравни лицето на изследвания пациент (чрез The Heat Map) с този на лицевите модели, за да се прецени най-добре съвпадащия синдром или дори публично да се споделят снимки на диагностицираните пациенти. Това позволява да се разшири списъка с предполагаем/и синдром/и.

6. Директен достъп до информация от Лондон Медицински Бази данни и елементите на препратка Морфология, а също лесно да се свърже изследвания с други подходящи източници, включително OMIM и GeneReviews.

7. След като се уточни диагнозата (на клинично и/или на молекулярно ниво), се маркират дигностицираните синдроми и отново се прави диференциално-диагностичен анализ. Разглежданият случай може да бъде актуализиран.

8. Всеки един от случаите може да бъде споделен с клиничен екип или с генетични експерти, лаборатория и др., за съвместна

оценка на фенотип-информативните варианти.

Обобщения

FACE2 GENE, чрез FDNA® (Facial Dysmorphology Novel Analysis), е най-новата съвременна технология за бърз анализ и коментар на различни дисморфични стигми на лицето, включително на зрителната система, синдромите, при които те се срещат, изучава връзката на фенотип-генотип за съществуващи и нови генетични синдроми, позволява архивиране на получената информация, съставяне на лична база данни библиотека. Face2Gene е разработен от проф. Robin Winter и д-р Michael Varaitser със съдействието и подкрепата на медицинските генетици от целия свят.

Информацията на отделни очни параметри (широчина, дължина, позиция, симетричност на клепачните цепки, на клепачните ръбове, подвижност и симетричност на клепачните движения, междузенично и междукантално разстояние и др.) са от голяма важност в оценката за наличие на лицев дисморфизъм [1 – 3; 11; 13]. През 2008 г. стана широко достояние приложението на високотехнологичните апарати за бърза оценка на различните параметри на лицето и на главата, съобразени с възраст, пол, расова и етническа принадлежност, което позволи по-бърза диференциална диагноза при съмнение или за наличие на лицев дисморфизъм [1].

Днес за всяка една от многобройните очни структури са широко известни началото на възникването и развитието и (анте- и постнатално), нормалните им възрастови параметри, както и вариациите им [5; 11]. Поради различни причини, най-често когато патологичните промени са минимално проявени, или когато се касае за неописан в литературата, или за нетипичен фенотип, както и заради различни

други причини и фактори, е трудно да се прецени бързо дали позицията на очните цепки или междузеничното разстояние, или разликата в широчината на зениците, или съмнението за кривогаждство и др. находки в окото са индивидуални особености, или са резултат на вариант на нормата (комбинативна изменчивост), или действително са дисморфични очни стигми [1; 2].

Home Face2Gene е друга мисия на FDNA – да спаси живот и да подобри качеството на живот на пациентите с редки или трудни за диагностициране генетични синдроми. FDNA притежава иновация за мобилни устройства.

Заклучение

С богатата си и всеобхватна база данни, която може да се ползва в реално време и с усъвършенстваните си алгоритми за обучение, Face2Gene дава възможност за по-добра оценка на пациенти с множествени дисморфични прояви (Deep Phenotyping), подпомага, разширява и обогатява диагностичното и диференциално-диагностичното мислене на изследователя, позволява съвременен компютърно подпомогнат и добре илюстрирано обучение, самотестване и колаборация, с различни клинични центрове, съвместно разглеждане и обсъждане на казуси на съответни форуми по дисморфология, клинична генетика, офталмогенетика и др. Целта на съставителите на Face2Gene са клиничният генетик, офталмогенетикът, дисморфологът и др., с компютърно подпомогнат измерване да опознае и изучи изкуството дисморфология. Face2Gene е високотехнологичен начин за търсене, справки, медицинска информация по проблеми на дисморфизми при човека, без да заменят преценката или опита на лекаря, нито пък да бъдат използвани данните за диагностициране или лечение на заболявания.

Книгопис

1. Face2Gene, <http://www.face2gene.com/>.
2. FDNA (Facial Dysmorphology Analysis), <http://www.fdna.com/>.
3. LMD (London Medical Databases by Winter R & Baraitser M.), <https://www.ramex.com/title.asp?id=2937>.
4. Hammond P et al "3D analysis of facial morphology", *American Journal Medical Genetics part A*, May 1 ; 126(4) : 339-48 (2004).
5. Mann, I. *The Development of the Human Eye (1928); Congenital Abnormalities of the Eye (1937)*.
6. Forzano, F. *Basic concepts in dysmorphology. In Genetic Counselling in Practice. 7-th Course, Bertinoro di Romagna, Italy, November 9-th-14-th, 2006.*
7. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), 07.11.2016, www.omim.org/.
8. ORPHANET. *The portal for rare diseases and orphan drugs. Search a disease.* www.orphanet/.
9. POSSUM (Picture Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations) Murdoch Childrens Research Institute, *dysmorphology database.* <http://www.possuim.net.au>.
10. Temtamy S, M Aglan. *Basic concepts in dysmorphology.* 25.10.2012, www.gfmer.ch
11. Traboulsi, E. *Genetic Disease of the Eye. Second Edition, 928, pp.2012. OUP USA/Oxford Monographs on Medical Genetics 13.*
12. Vanagaite, LB, K Devriendt, N Fleischer. *Improving dysmorphology skills of new syndromes with computer aided analysis. Twenty-seventh European meeting on dysmorphology, 7-9 september, 2016, Le Bischenberg.*
13. Попова, А. *Дисморфични очни синдроми и очна хипертензия в детска възраст. Bulgariuim Forum Glaucoma/Български Форум Глаукома, 2014, vol.4, № 6, 251-256.*
14. Попова, А., И. Петкова, С. Чернинкова, Д. Тончева, П. Василева. *Редки болести в офталмологията. В "Редки генетични болести", част II, с. 720-757, под ред. на Д. Тончева. София, ИК "Симелпрес", 2014.*
15. Симеонов, Е. *Проблеми на клиничната дисморфология в педиатрията. МА, Център за научна информация по медицина и здравеопазване, София, 1989, с. 81.*
16. Симеонов, Е. *Вродени аномалии. В "Редки генетични болести", част I, с. 144-163, под ред. на Д. Тончева. София. ИК "Симелпрес", 2014.*
17. Тинчева, Р. *Дисморфология и тератогенеза. В "Медицинска генетика в постгеномната ера", с. 691-701, под ред. на Д. Тончева. София, ИК "Симелпрес", 2010.*