



Genetyczne uwarunkowania kranioostenoz

Anna Kutkowska-Kaźmierczak

Zakład Genetyki Medycznej



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

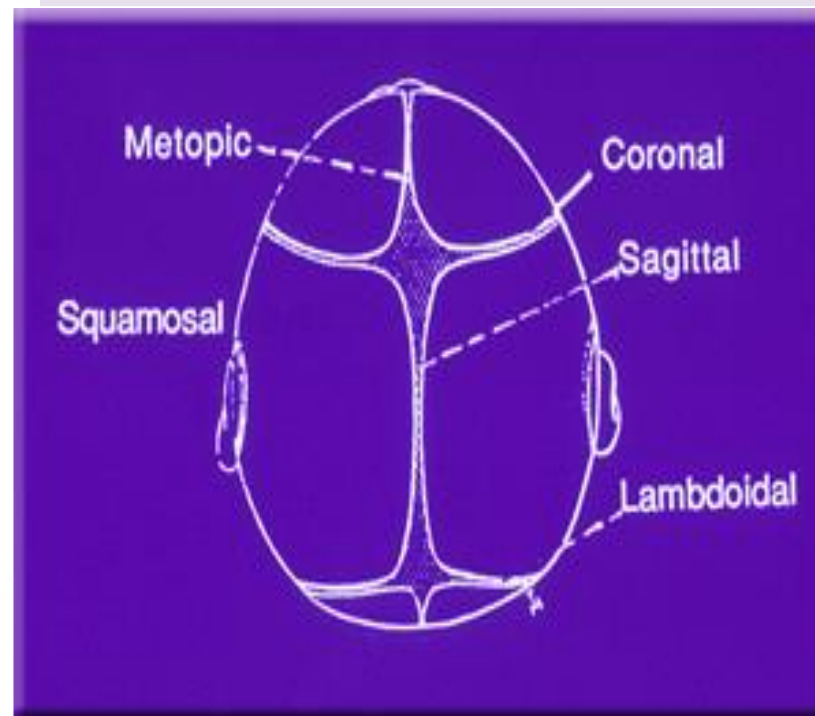
Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



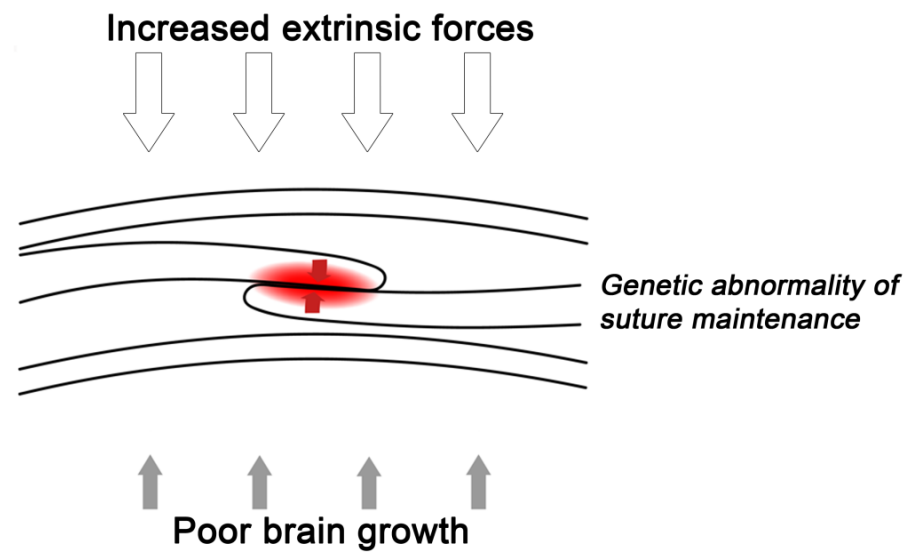
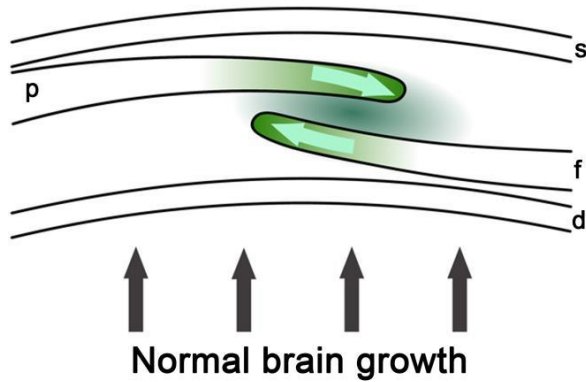
KURS POWER 5-6.10.2020

Suture	Closure begins (years)
Cranial	
Metopic	2 ^b
Sagittal	22
Coronal	24
Lambdoid	26
Squamosal	35–39
Sphenofrontal	22
Sphenoparietal	29
Sphenotemporal	28–32
Masto-occipital	26–30
Facial	
Palatal	30–35
Frontomaxillary	68–71
Frontozygomatic	72
Zygomaticotemporal	70–71
Zygomaticomaxillary	70–72
Frontonasal	68
Nasomaxillary	68

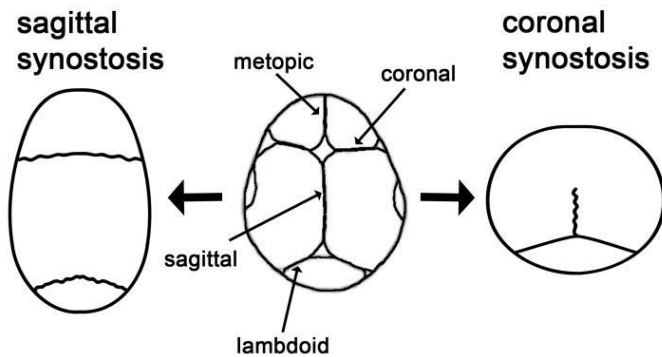
^aFrom Cohen and MacLean [2000].



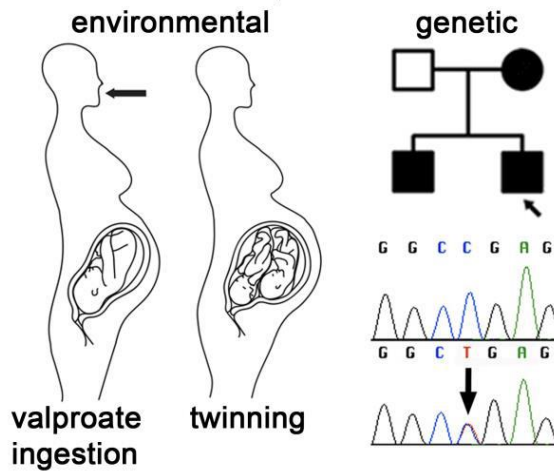
Prawidłowe zarastanie
szwów czaszki i
twarzoczaszki



Pattern of suture fusion



Predispositions



Additional clinical features



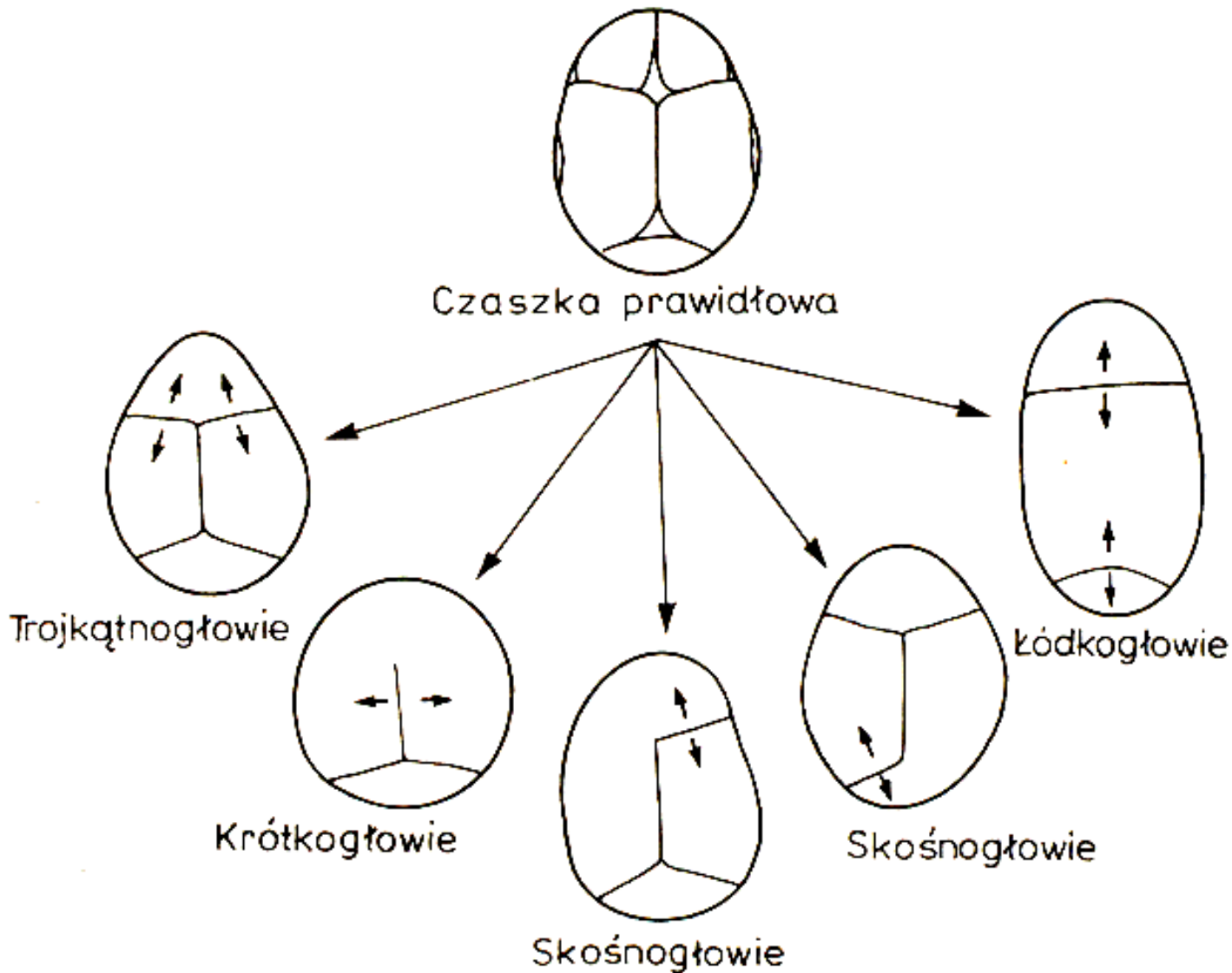
Twigg & Wilkie, *Am J Hum Genet* (2015)

craniostenosis – ścieśnienie czaszki
powstające w następstwie przedwczesnego
zarośnięcia szwów czaszkowych

craniosynostosis – przedwczesne
zarośnięcie szwu kostnego czaszki

Częstość występowania –
1/2500 żywo urodzonych





Nieprawidłowe zarastanie szwów

Kraniostenozy

- częstość występowania: 343-476/ 1mln
- **92%** przypadki sporadyczne
- szew strzałkowy – 56-58%
- szew wieńcowy - 18-21%
- szew węłowy i czołowy – rzadziej
- Wiele szwów – 5%



Kraniostenozy

Pierwotne (97,5%)

Wtórne (2,5%)

Izolowane

W zespołach (ok.15-30%)(>200)

Choroby monogenowe

Aberracje chromosomowe

(np..dup(5p), del(7p), del(9p), del(11q))

Pojedynczego szwu
Wielu szwów

Podłoże genetyczne stwierdza się w ok.30-35% przypadków kraniosynostoz



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
uropejski Fundusz Społeczny



Kraniostenozy pierwotne, będące częścią zespołu genetycznego:

Z.Aperta,

Z.Crouzona,

Z.Pfeiffera,

Z.Saethre-Chotzen,

Z.Carpentera



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

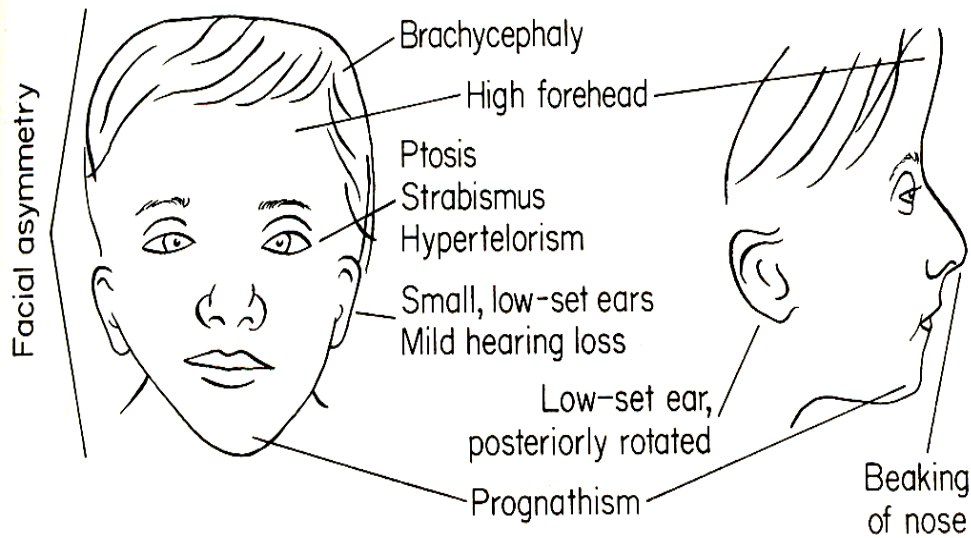
Unia Europejska
uropejski Fundusz Społeczny



Zespół Pfeiffera

- poszerzenie i szpotawe ustawienie kciuków i paluchów
- syndaktylia skórna palców dłoni i stóp o różnym nasileniu
- wady szkieletu - fuzja kręgów, zrosty kości ramienia, przedramienia
- prawidłowy rozwój intelektualny



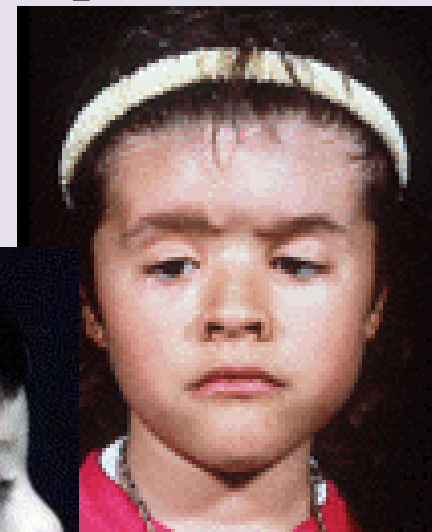


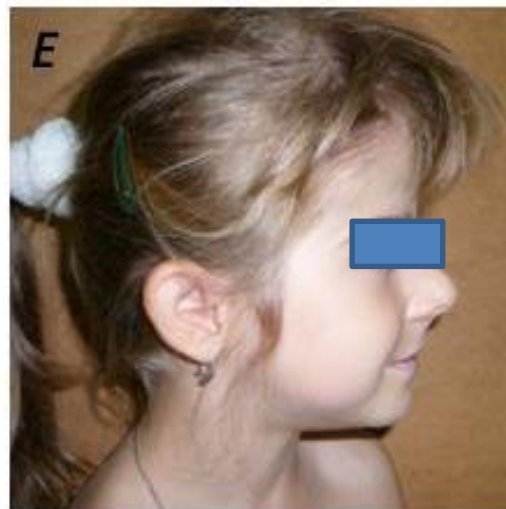
Zespół Saethre-Chotzen

OMIM 101400

- akrocefalosyndaktylia
- dziedziczenie AD
- mutacje genu *TWIST*
- lokalizacja genu: 7p21

- szwy wieńcowe → brachycefalia/akrocefalia
- często asymetryczne- plagiocefalia
- nisko schodząca linia owłosienia na czole
- asymetria twarzy
- ptoza powiek
- zez
- skrzywienie przegrody nosowej





D. Pacjent z zespołem Crouzona i mutacją w genie *FGFR2*

E-F. Pacjenci z zespołem Saethre-Chotzen

E. mutacja c.283_285dupAGC w genie *TWIST1*.

F. mikrodelecja 7p21 obejmująca gen *TWIST1* (F–proband, G–stopy i dłonie matki probanda)



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



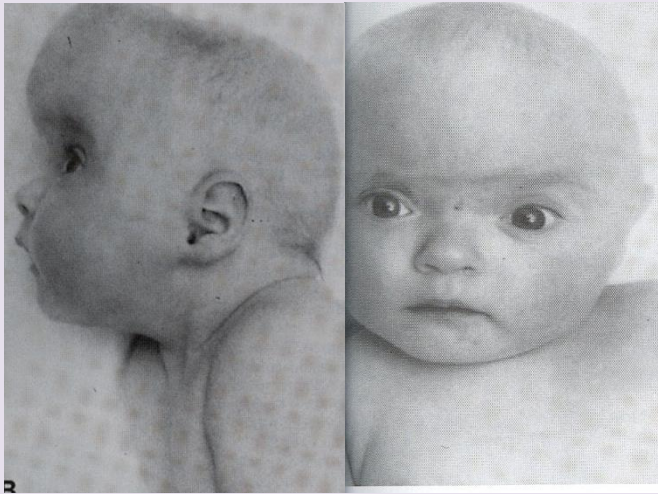
Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
uropejski Fundusz Społeczny



Kraniosynostoza Muenke'go

OMIM 134934



Kraniosynostoza izolowana szwu wieńcowego

- mutacja genu *FGFR3* - Pro250Arg,
- lokalizacja genu – 4p16
- hypoplazja środkowej części twarzy
- szpary powiekowe skośnie w dół
- ptoza powiek



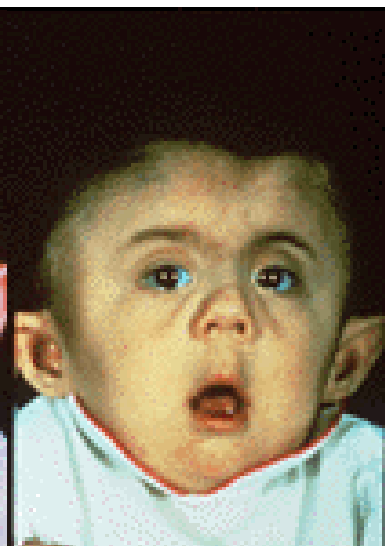
rtg - paliczki w
kształcie naparstka !



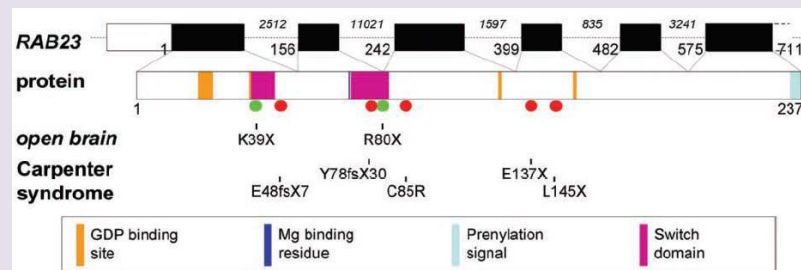
Case of Acrocephaly, with other Congenital Malformations.

By GEORGE CARPENTER, M.D.

CHARLES G., a 5 weeks old infant, whose family history I will subsequently detail, is a weird-looking specimen of the human race.



Zespół Carpentera OMIM 201000



akrocefalopolisindaktylia

- częstość: 40 opisanych przypadków
- dziedziczenie: autosomalne recesywne
- szew strzałkowy, wieńcowy, węglowy – czaszka wieżowata, stożkogłowie

Kraniostenozja w zespołach genetycznych



Aberracje chromosomowe

Delecja 22q11 – z.DiGeorge’a
Delecja 17q21.31 – z. Koolen de Vries
Delecja 9p23p22.3 – trigonocefalia -80%
Delecja 11q23-qter z.Jacobsena

Choroby monogenowe

- RASopatie – NS, CFC
- zespół Kabuki
- Zespół Bohring-Opitz
- Zespół Mowat-Wilson
- Z.Sennsenbrenner
- Z.Shprintzen-Goldberg
- Z.Meier-Gorlin

PODSUMOWANIE

- ✓ Zastosowanie techniki aCGH i NGS stanowi istotny progres w diagnostyce zaburzeń zarastania szwów czaszkowych
- ✓ Wczesna identyfikacja defektu molekularnego może mieć znaczenie kliniczne dla prognozowania skutków choroby oraz rozważenia metody terapii

CRANIOSYNOTOSIS

+/- positive family history
+/- extracranial malformations
+/- developmental delay

NONSYNDROMIC

Unicoronal /
bicoronal
synostosis

Multisuture
synostosis

Metopic,
sagittal,
lamboid
synostosis

FGFR3
exon 7
TCF12

FGFR2
exon 7 i 8

*TWIST1**

aCGH

SYNDROMIC

Apert

Crouzon

Pfeiffer

Saethre
-Chotzen

CFNS

Other single /
multisutural

FGFR2
exon 7

FGFR2
exon 7 i 8

FGFR1
exon 7

*TWIST1**

*EFNB1**

FGFR2
exon 3,5,11, 14-17

FGFR3
exon 7

aCGH

CLINICAL EVALUATION

WHOLE EXOME SEQUENCING (WES)

Genotype-phenotype analysis
with genetic counselling

REVERSED DYSMORPHOLOGY