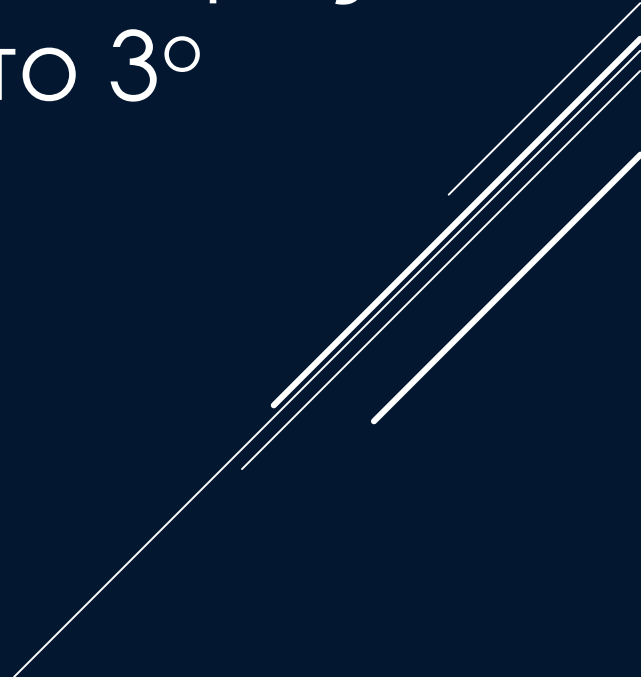


ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ (ΣΚΔ)


The background features several white, parallel diagonal lines that create a sense of movement and depth, extending from the bottom right towards the top right of the frame.

- Δομικές οστικές διαταραχές οδηγούν σε μη φυσιολογική ανάπτυξη του αξονικού σκελετού αλλά και των άκρων.
 - Οι περισσότερες ΣΚΔ οδηγούν σε χαμηλό ύψος του ασθενούς, συνήθως χαμηλότερο από το 3^ο ποσοστιαίο για την ηλικία του.
- 

Ορολογία:

- Σκελετικές δυσμορφίες : οφείλονται σε επίδραση μηχανικών δυνάμεων, προ- ή μετά την γέννηση.
- Δυσπλασία : Η μη φυσιολογική ανάπτυξη συγκεκριμένων ιστών.
πχ εκτόδεσμα = χονδρο-εκτοδερμική δυσπλασία (Ellis-van Creveld syndr).
- Αναλογικές (proportionate) : χαμηλό ύψος με συμμετρική διαταραχή αξονικού σκελετού και άκρων.
- Δυσανάλογες (Disproportionate) : χαμηλό ύψος με είτε κοντά άκρα με φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική ΣΣ, είτε το αντίθετο.

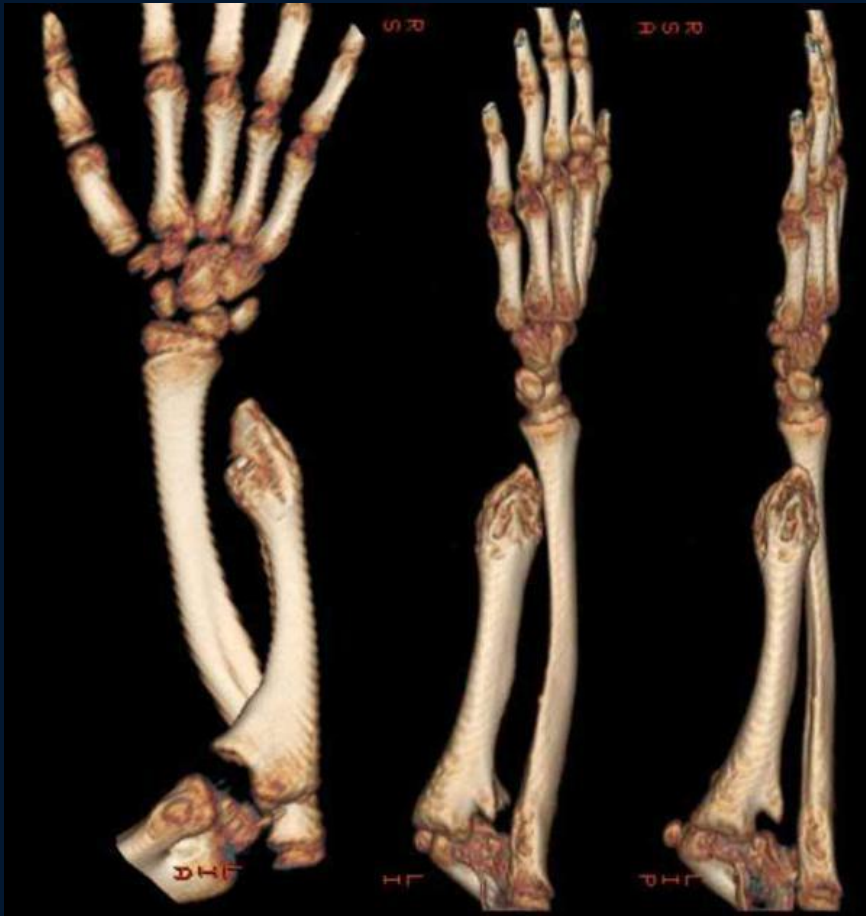
Συγγενείς διαταραχές τω άκρων:

- Ριζομέλια: Το εγγύς (κεφαλικό) τμήμα του άκρου είναι βραχύ (μηρός – βραχιόνιο)
 - Μεσομέλια: Το μεσαίο τμήμα των άκρων είναι βραχύ (κνήμη – αντιβράχιο)
 - Ακρομέλια: Το πιο περιφερικό (ουριαίο) τμήμα του άκρου είναι βραχύ (χέρια – πόδια)
- 

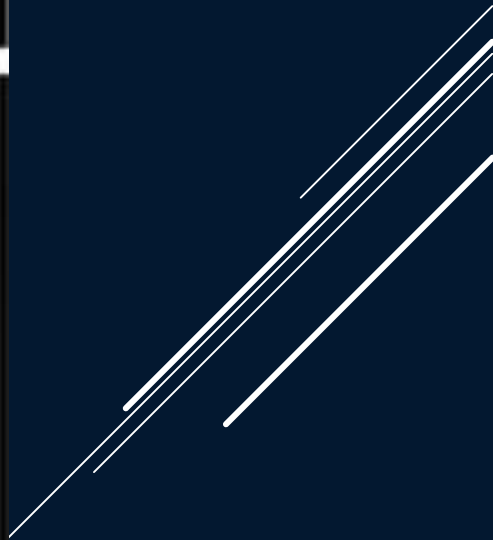
PIZOMELIA



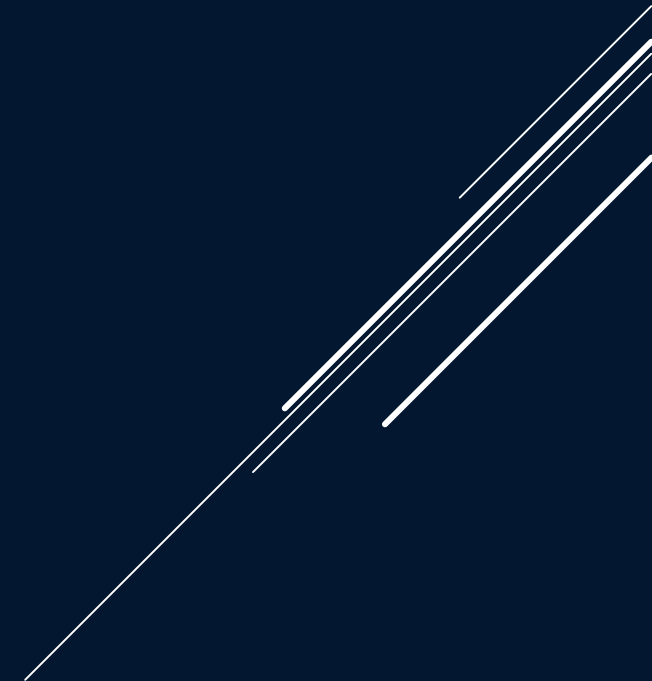
ΜΕΣΟΜΕΛΙΑ



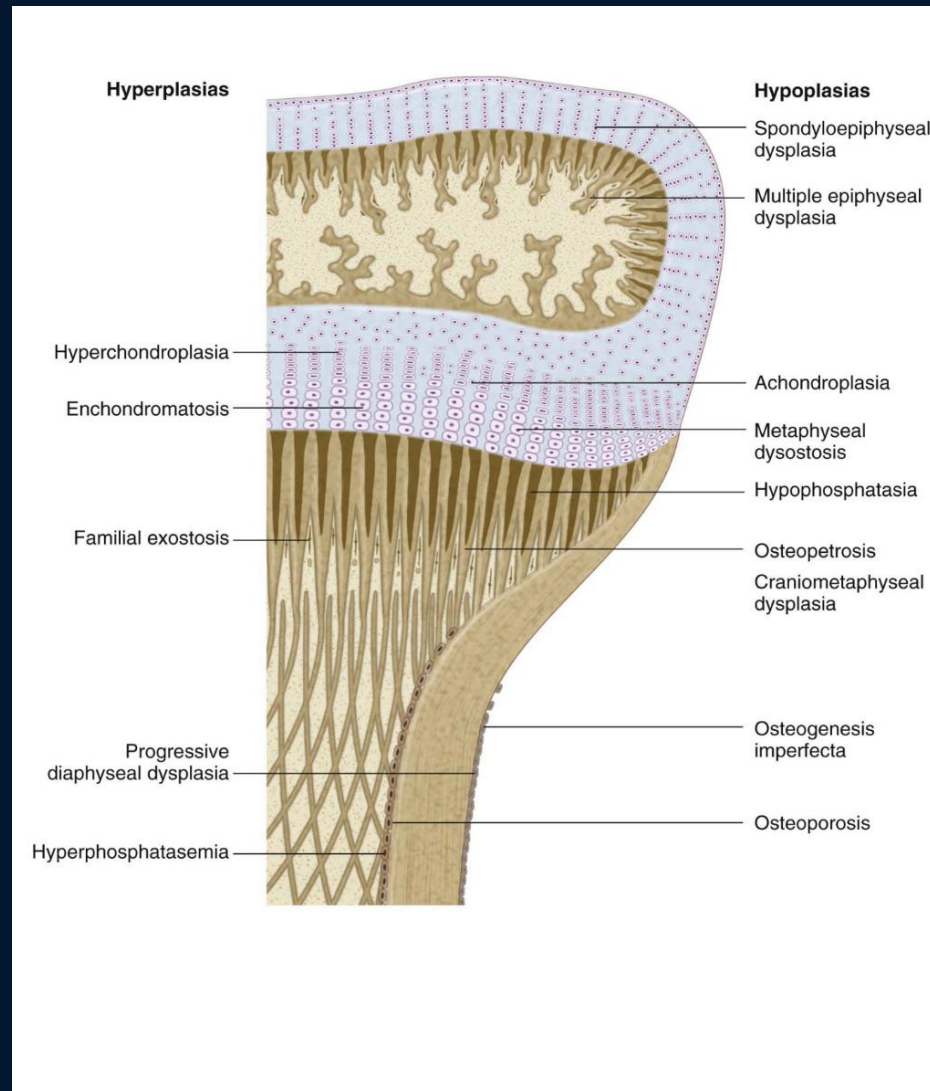
ΑΚΡΟΜΕΛΙΑ




- Αρκετές από τις ΣΚΔ κληρονομούνται .
- Σε αυτές τις δυσπλασίες έχει επικεντρωθεί η έρευνα στην κλινική γενετική σήμερα.
- Αποτέλεσμα αυτών των ερευνών είναι ο ακριβής καθορισμός των γενετικών μεταλλάξεων και η καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου.
- Μακροπρόθεσμος στόχος αυτών των ερευνών είναι η εφαρμογή γενετικής θεραπείας, όταν αυτή θα είναι εφικτή.
- Έως τότε η χρήση των πληροφοριών αποσκοπεί στην εγκυρότητα της διάγνωσης και την κατηγοριοποίηση των διαταραχών αυτών.




- Έχουν γίνει πολλές απόπειρες κατηγοριοποίησης αυτών των ασθενειών.
- Ο Sir Thomas Fairbank σε μια πρώτη προσπάθεια εξέδωσε τον “Atlas of General Affections of the Skeleton” (1951) .
- Ο Rubin με τίτλο “ Dynamic Classification of bone Dysplasias ” κατηγοριοποίησε τις ΣΚΔ ανάλογα με την σκελετική ανωμαλία. (1964)



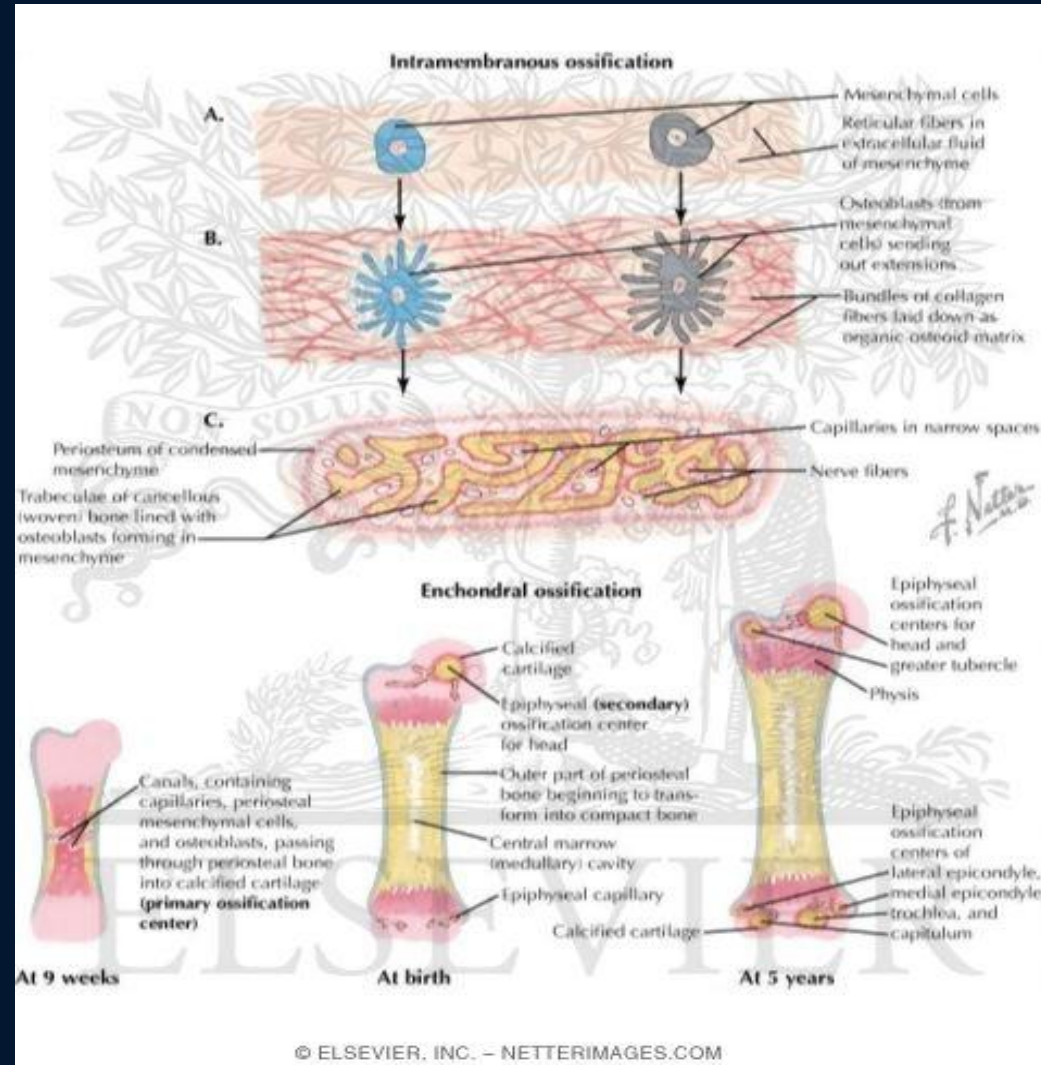
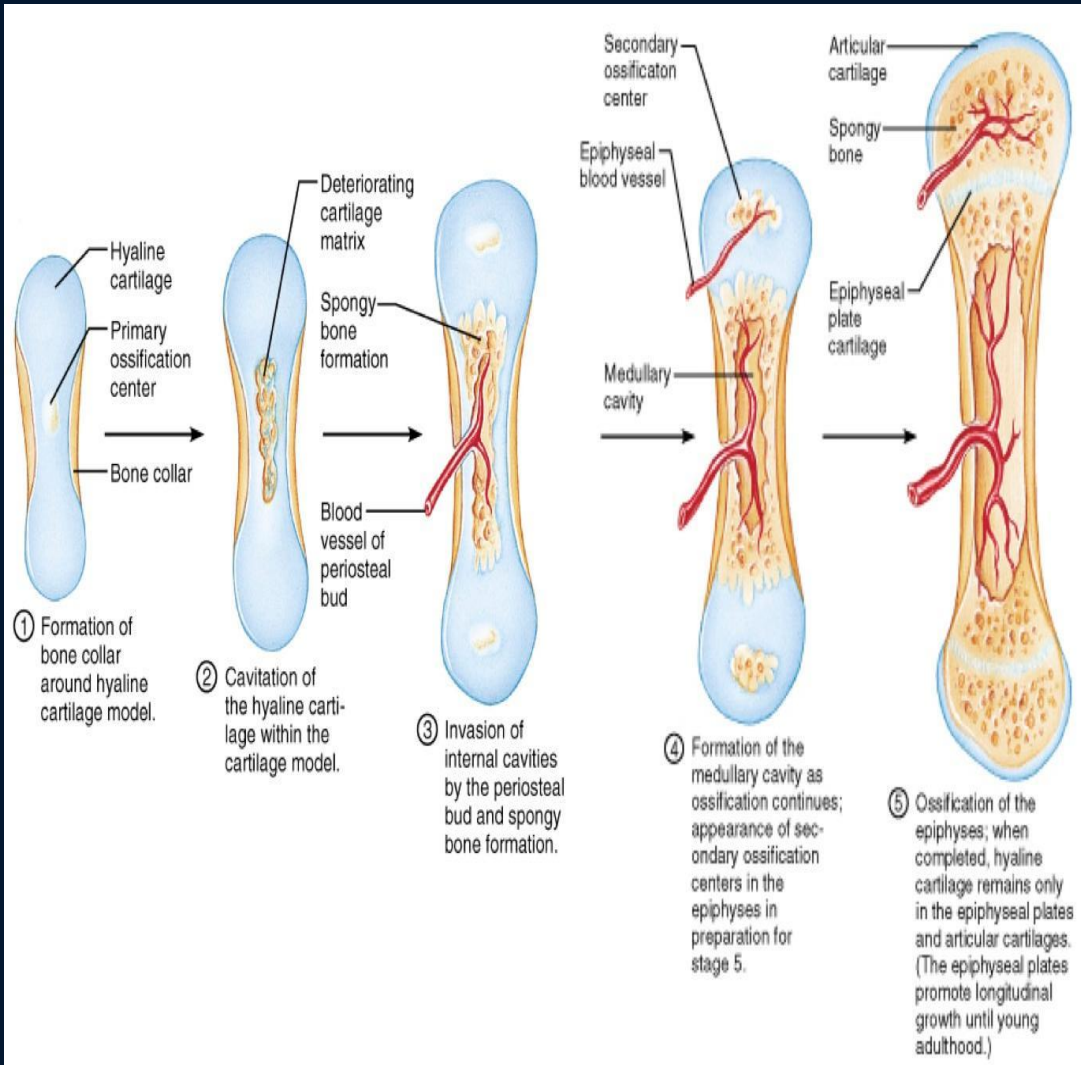
- Η Ευρωπαϊκή οργάνωση παιδοακτινολόγων το 1982 εξέδωσε το “International nomenclature of Constitutional Disease of bone” (*Horan F, Beighton P: Orthopaedic problems in inherited skeletal disorders, New York, 1982, Springer*)
 - Η πλέον χρησιμοποιούμενη σήμερα μετά την ανάπτυξη της Κλινικής Γενετικής είναι η 9^η έκδοση του “Nosology and Classification Of Genetic Skeletal Disorders 2015 Revision” (27/08/2015). Μιας προσπάθειας που ξεκίνησε το 1970 στο Παρίσι.
 - Περιλαμβάνει 436 είδη ΣΚΔ, 42 ομάδες, και 364 γονίδια.
- 

Αχονδροπλασία

- Autosomal dominant trait with complete penetrance
- Το 90% των περιπτώσεων αποτελούν τυχαία μετάλλαξη
- Η πιθανότητα δύο υγιών γονέων να αποκτήσουν ένα παιδί με αχονδροπλασία είναι 0.02%
- Διαταραχή στο χρωμόσωμα 4p, γονίδιο FGFR-3 , αντικατάσταση Γλυκίνης από Αργινίνη.
- Ομοζυγωτικά παιδιά με αχονδροπλασία από δύο γονείς με αχονδροπλασία συνήθως δεν ζουν πέραν της νεογνικής ηλικίας.
- Παρόλο που πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια μετάλλαξη σε υγιή πληθυσμό, η μετάλλαξη *per se* εμφανίζεται πάντα με τον ίδιο μηχανισμό, με αποτέλεσμα ο φαινότυπος μεταξύ διαφορετικών παιδιών να είναι εξαιρετικά όμοιος.

- Το FGFR-3 δρα στην επιφυσιακή πλάκα, στη γραμμική ανάπτυξη των χονδροκυττάρων.
 - Η φυσιολογική του δράση (FGFR-3) είναι στα άωρα χόνδρινα οστά (καθυστέρηση της επιμετάλλωσης αυτών).
 - Η διαταραχή που εμφανίζεται σε ασθενείς με Αχονδροπλασία είναι αποτυχία της ενδοχόνδριας οστεοποίησης των οστών.
- 

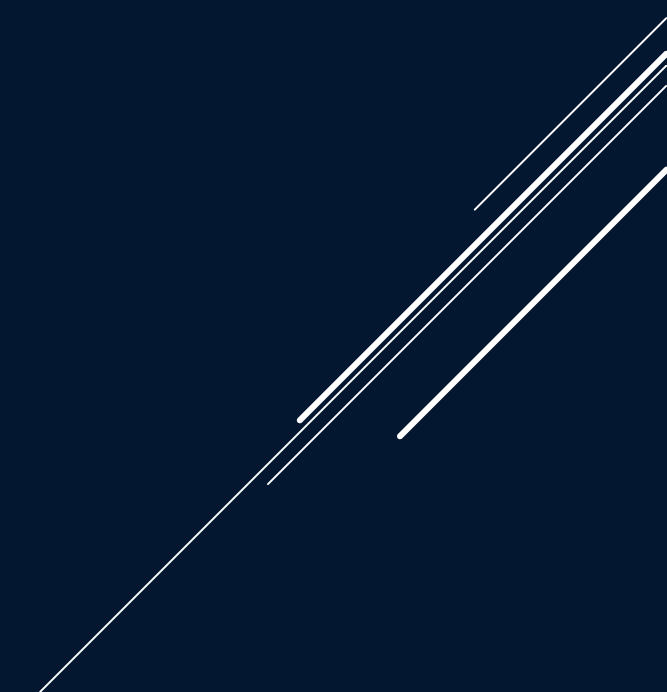
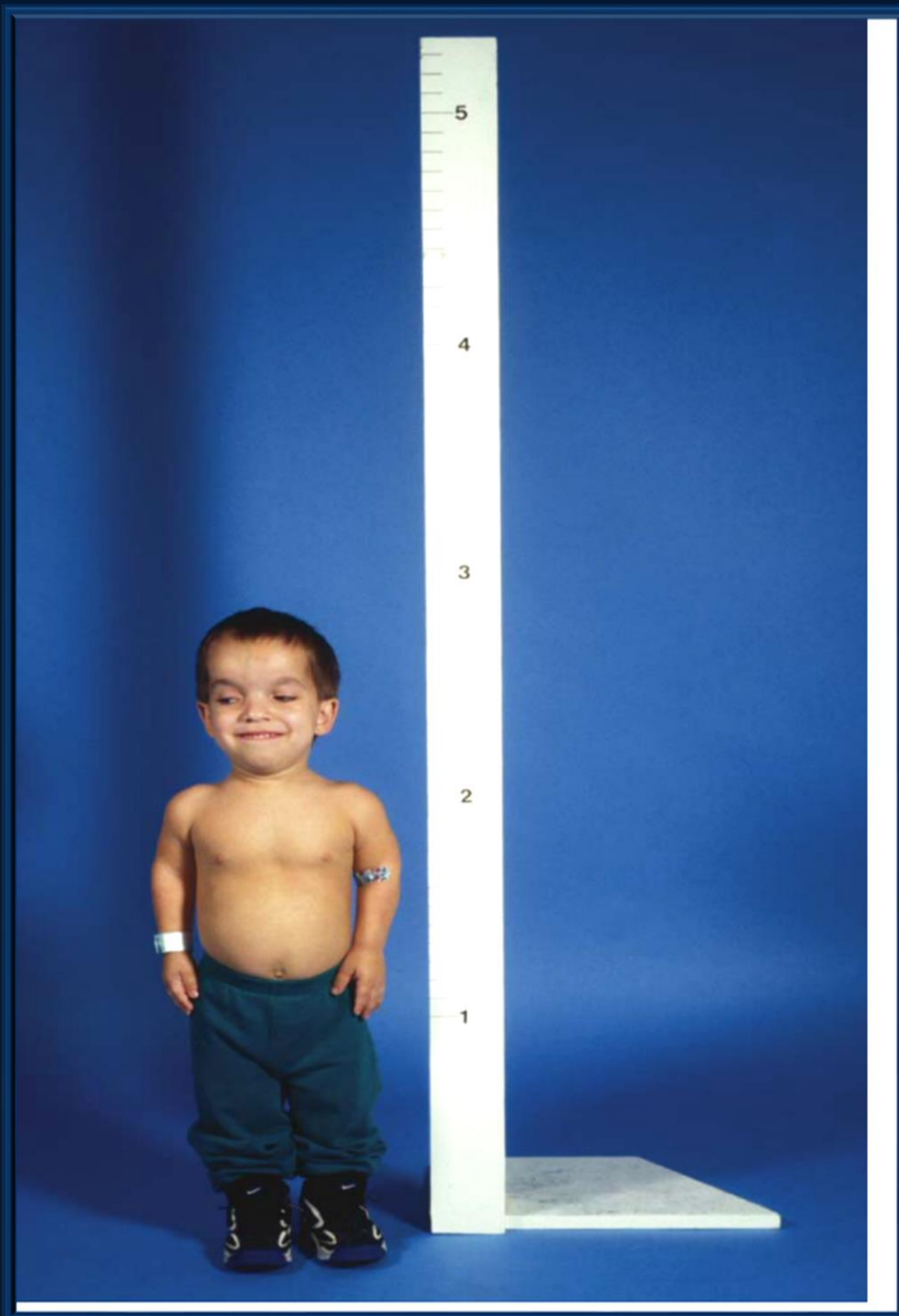
- Η οστεοποίηση στον ανθρώπινο σκελετό γίνεται μέσω είτε ενδομεμβρανώδους είτε ενδοχόνδριας ανάπτυξης και οστεοποίησης.
- Ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση : κρανίο , κλείδες
- Ενδοχόνδρια οστεοποίηση : μακρά οστά .





ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Προέχον σύμπτωμα το χαμηλό για την ηλικία του ασθενούς ύψος.
- 1^η διάγνωση συνήθως κατά τον προγεννητικό έλεγχο με την μέτρηση του μήκους του μηριαίου.
- Φυσιολογικό ύψος αξονικού σκελετού αλλά τα άκρα είναι κοντά.
- Η βράχυνση είναι κυρίως στο εγγύς τμήμα των άκρων, άρα μιλάμε για μια ριζομελική μικρομέλια (βραχιόνιο, μηριαίο οστό).
- Ενός φυσιολογικού ατόμου τα άκρα σε όρθια θέση συνήθως φτάνουν στο ύψος της μεσότητας του μηριαίου, σε έναν αχονδροπλαστικό ασθενή φτάνουν μόλις τον μείζονα τροχαντήρα.
- Αν σε έναν φυσιολογικό άνθρωπο μετρήσουμε την μέση απόσταση από το πέλμα έως το ανώτερο μέρος του κρανίου σε όρθια θέση η μεσότητα του σώματος είναι περίπου στον ομφαλό,
Σε έναν αχονδροπλαστικό ασθενή η μεσότητα του σώματος είναι στο στήρνο.
- Τα μέγιστα καταγεγραμμένα ύψη αυτών των ασθενών είναι 131 εκ για άνδρες και 124 εκ για γυναίκες.



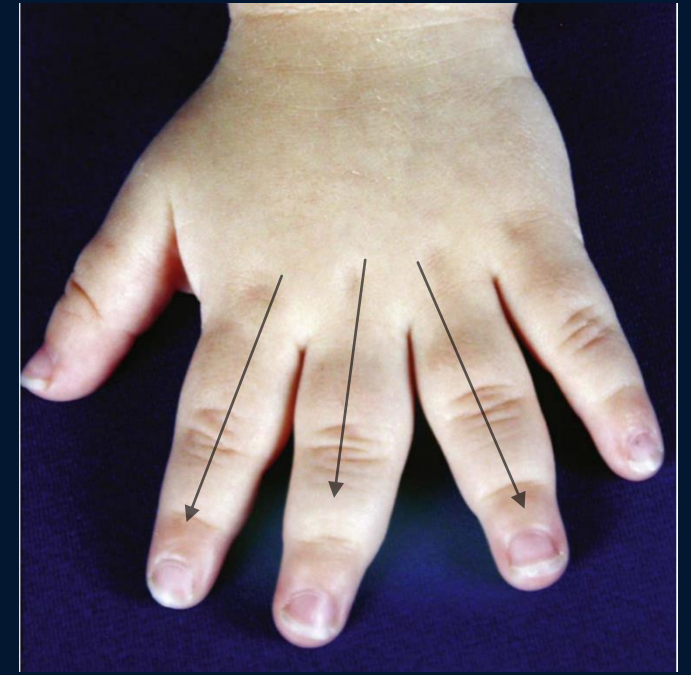
Χαρακτηριστικά κρανίου:

- Προέχον μετωπιαίο οστό
- Μικρογναθισμός
- Προέχοντα ζυγωματικά
- «Φαινομενική» αύξηση μεγέθους κρανίου
- Διαπλάτυσμένη και μειωμένου ύψους μύτη.
- Φυσιολογική οδοντοστοιχία.



ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΚΡΩΝ

- Κοντά και πλατιά χέρια.
- Το μεσαίο δάκτυλο είναι πιο κοντό από το φυσιολογικό (Starfish hand)
- Διαχωρισμός μεταξύ μέσου και παράμεσου δακτύλου (Trident hand)
- Σύγκαμψη αγκώνων μπορεί να οφείλεται σε εξάρθρημα κεφαλής της κερκίδας
- Πολλές φορές οι ασθενείς πάσχουν από genu varum (Ραιβογονία)

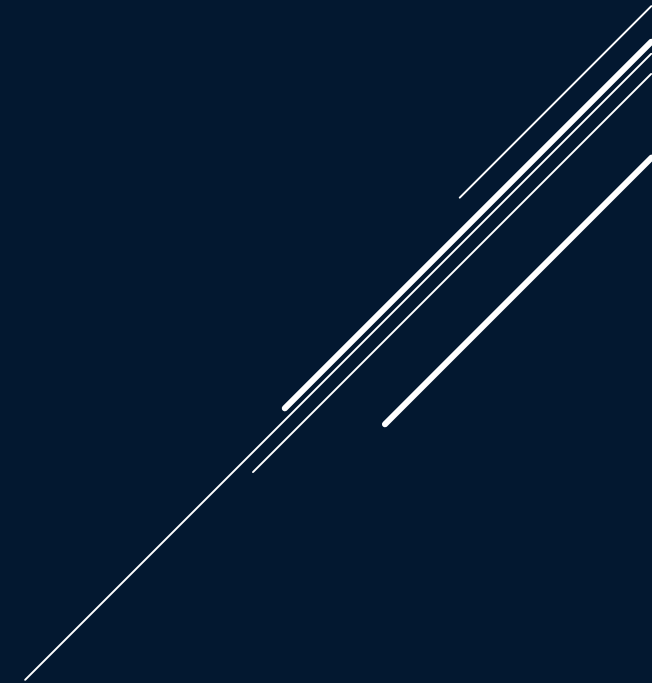
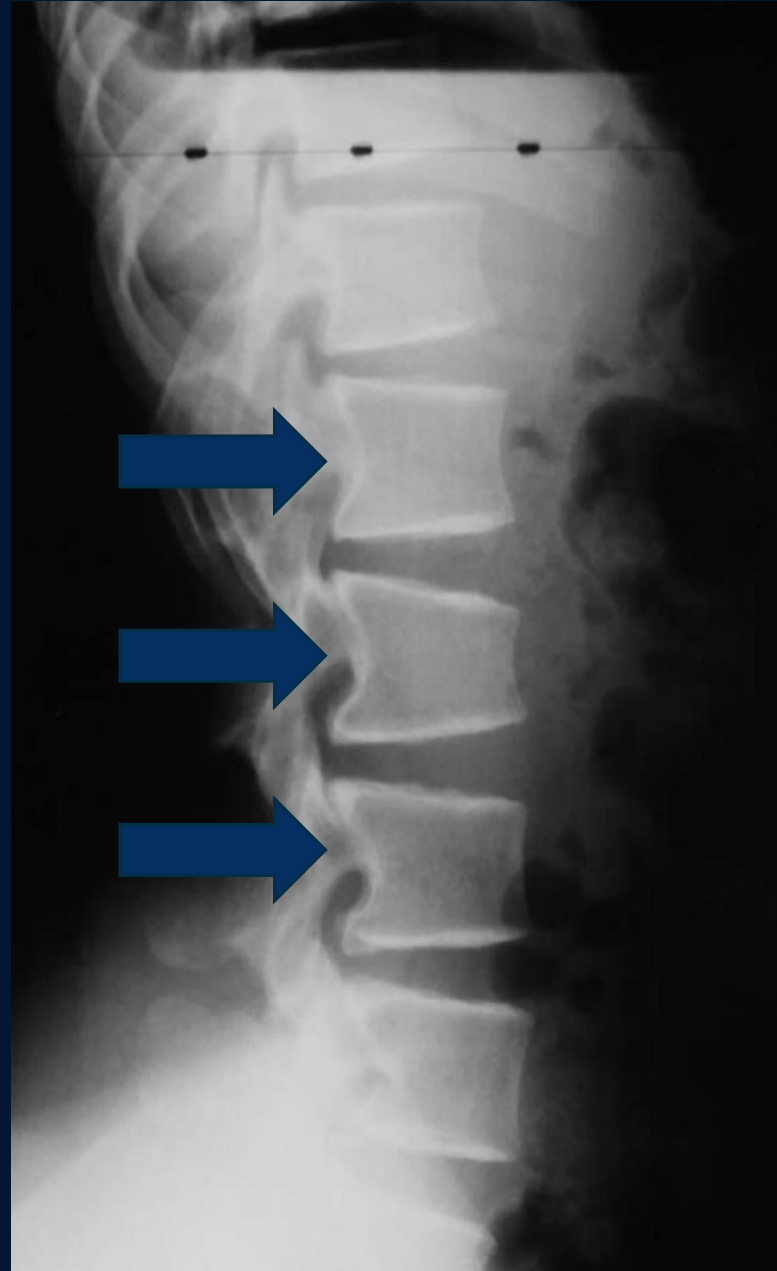


ΥΠΟΛΟΙΠΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ:

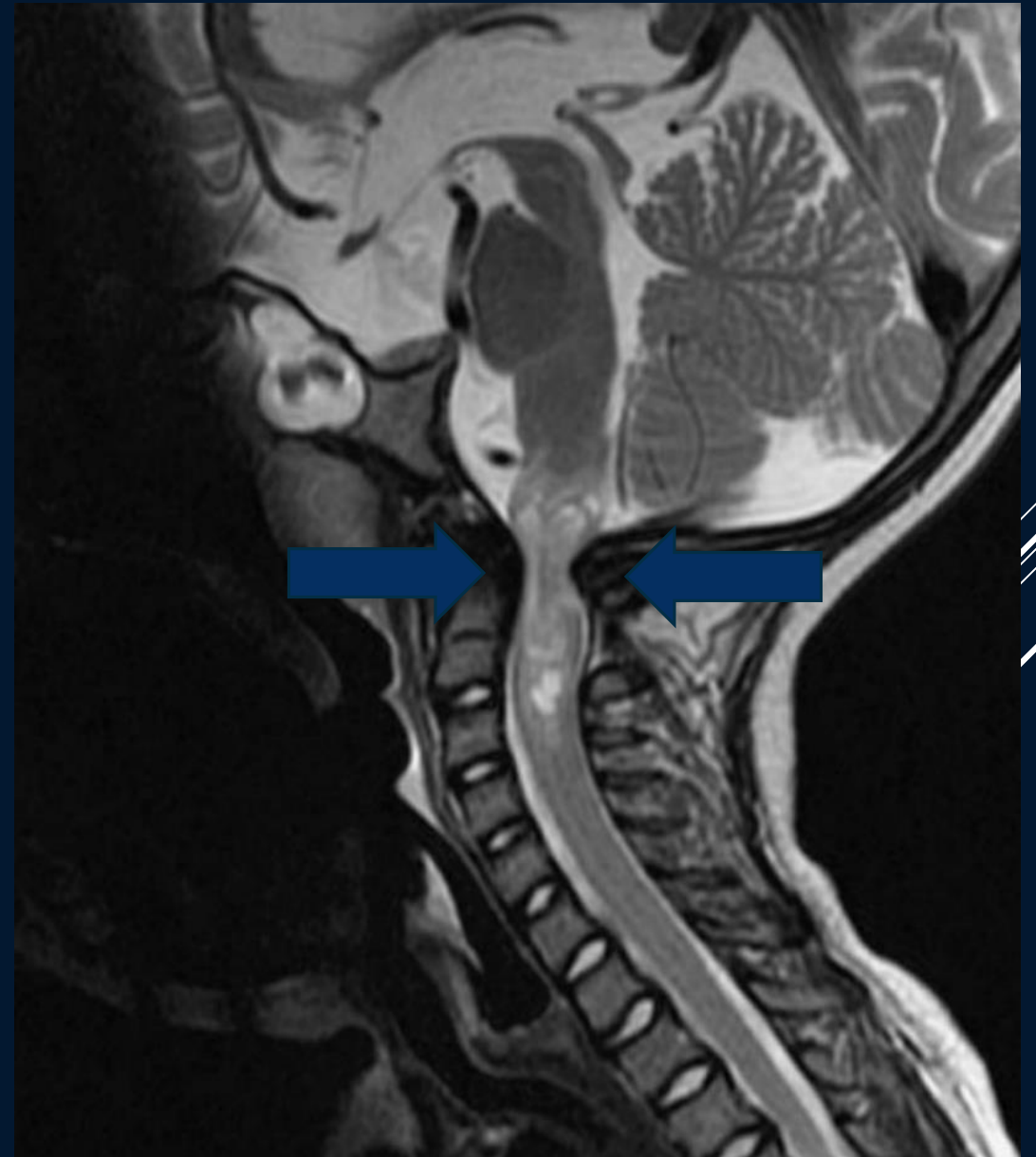
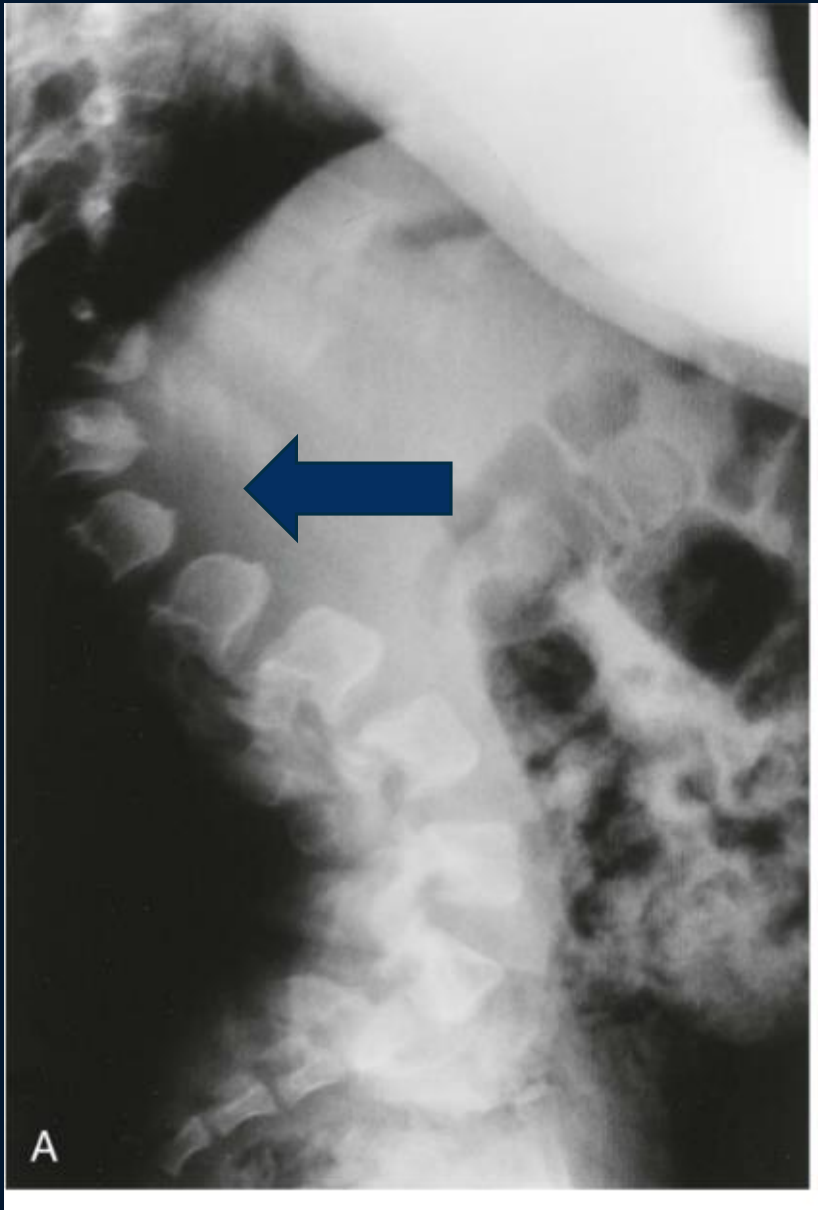
- Πλατιά και επίπεδη λεκάνη



Βράχυνση διαπετάλιου διαστήματος ΟΜΣΣ και τριγωνικό έλλειμμα σωμάτων ΟΜΣΣ:



- Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν θωρακοσφυϊκή κύφωση, και στενωτικά φαινόμενα στο foramen magnum (ινιακό τρήμα) .



Διαφορική διάγνωση:

- Thanatophoric dwarfism
- Αχονδρογένεση

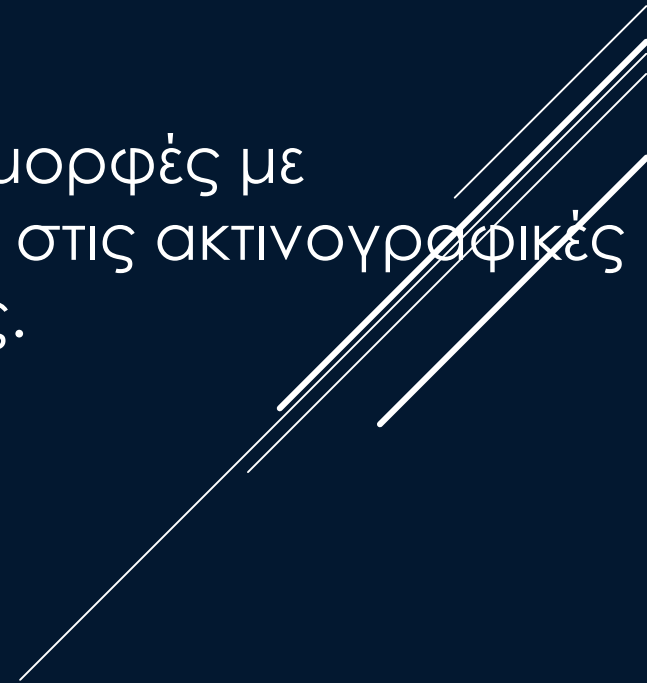


Μορφές με υψηλότετη θνησιμότητα κατά την γέννηση.

- Mucopolisaccharidosis (πχ. Συνδρ. Morquio)
- Υποαχονδροπλασία

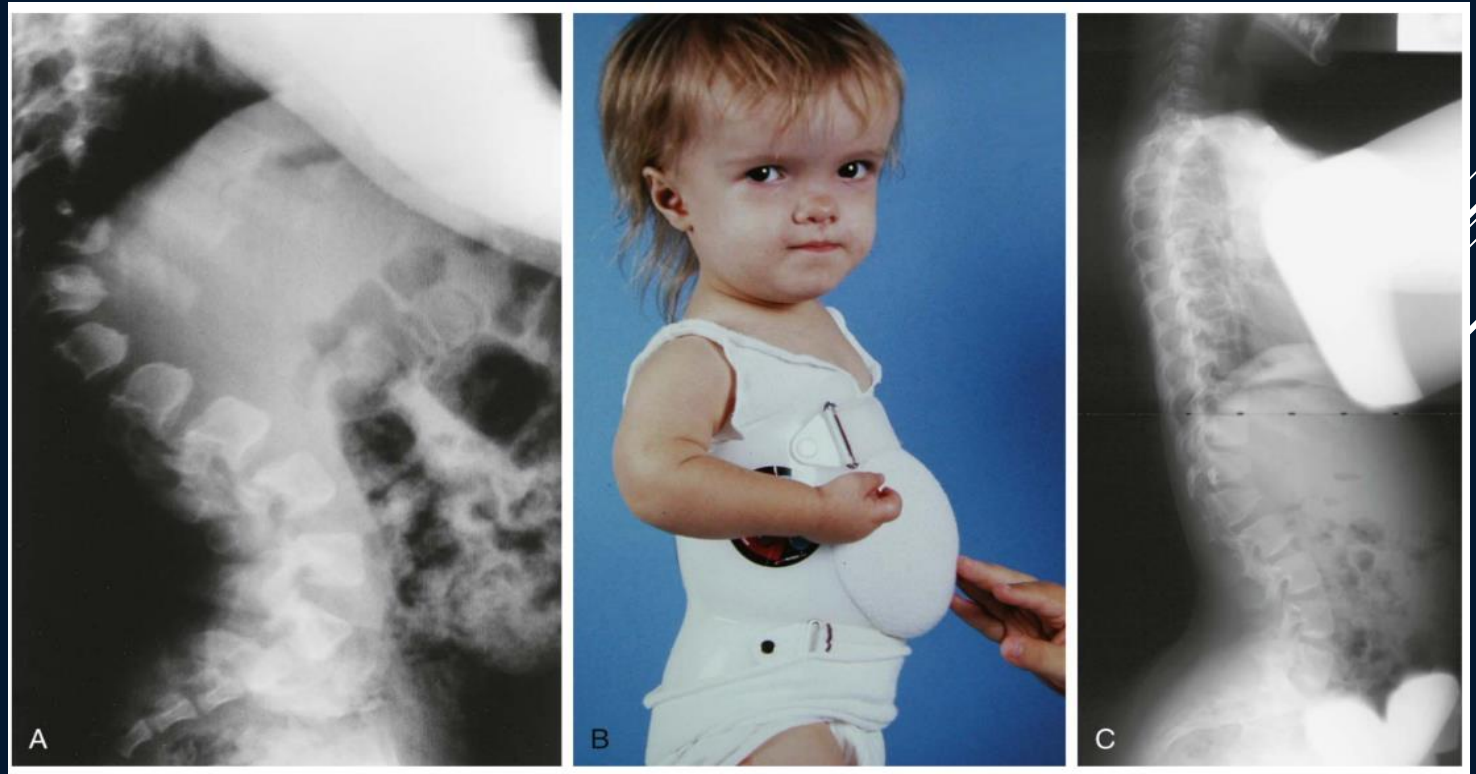


Ηπιότερες μορφές με ομοιότητες στις ακτινογραφικές διαταραχές.

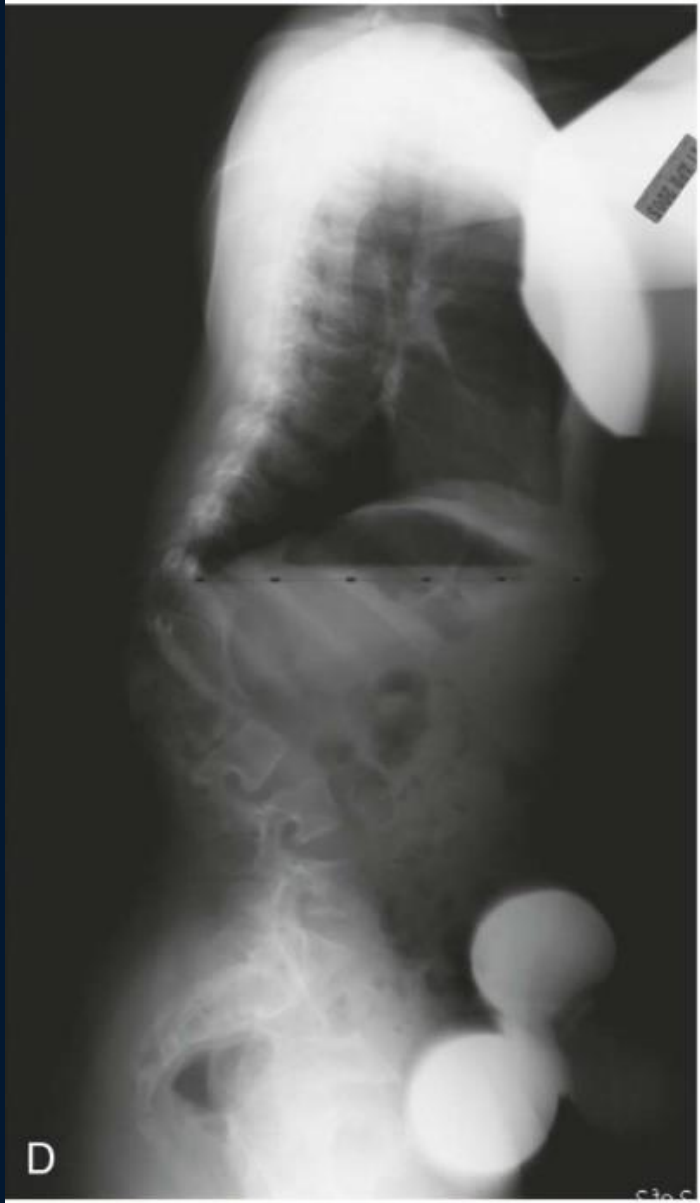


Ορθοπαιδικά προβλήματα:

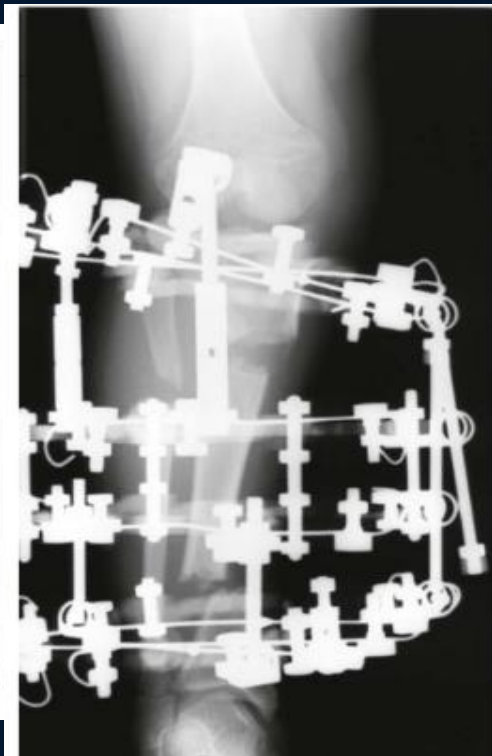
- Η προαναφερόμενη κρανιοαυχενική στένωση χρήζει διάγνωσης και ενδεχομένως αντιμετώπισης χειρουργικής μιας και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο κατά τα πρώτα χρόνια ζωής.
- 7,5% αναφερόμενη θνησιμότητα από έρευνα του 1987 (Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, et al.: Mortality in achondroplasia. *Am. J. Hum Genet.* 41:454 1987 PMID: 3631079).
- Η προαναφερόμενη θωρακοσφυϊκή κύφωση, συνήθως εμφανίζεται σε βρεφική ηλικία και είναι ορατή μόλις το μωρό μάθει να κάθεται. Συνήθως αυτοπεριορίζεται κατά την βάδιση και ανάκτηση μυϊκού τόνου, η έλλειψη του οποίου αποτελεί και τον κυρίαρχο λόγο εμφάνισης.
- Έχει βρεθεί ότι η χρήση κηδεμόνα αντι κυφωτικού κατά την πρώιμη ηλικία συμβάλλει στην αποφυγή τέτοιας παραμόρφωσης.



Πολύ σπάνια χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση μιας κυφωτικής παραμόρφωσης και αυτή ενέχει μεγάλους κινδύνους διεγχειρητικών επιπλοκών λόγω της διαταραγμένης ανατομίας.










- Όσο αφορά το ύψος...
- Υπάρχει η δυνατότητα επιμήκυνσης των άκρων με την μέθοδο της καλοδιάτασης με την χρήση ειδικών εξωτερικών οστεοσυνθέσεων.
- Αποτελούν λύση σε αρκετά θέματα καθημερινότητας : ένα τραπέζι έχει μέσο όρο ύψους περίπου 75εκ.
- Η μέθοδος όμως χρήζει απόλυτης συνεργασίας με το θεράποντα, έχει επιπλοκές από μικρές έως σημαντικές και το παιδί πολλές φορές δεν αντέχει την ψυχολογική επιφόρτιση.
- Σημαντική είναι η πρώιμη συμμετοχή ψυχολόγου στην ομάδα φροντίδας του παιδιού.
- Η επιμήκυνση μπορεί να επιφέρει επιπλέον έως το 35% του αρχικού μήκους του κάθε οστού.


Πολλαπλή επιφυσσιακή δυσπλασία (ΠΕΔ)

- Πρόκειται για νόσο που χαρακτηρίζεται από
 - Καθυστέρηση στην ακτινογραφική εμφάνιση των επιφύσεων,
 - Μη ομαλές συμμετρικά επιφύσεις,
 - Κοντό ύψος κατά αναλογία αλλά όχι όπως στην αχονδροπλασία.
- 

- Η πολλαπλή επιφυσιακή δυσπλασία κληρονομείται με επικρατές αυτοσωμικό χαρακτήρα.
- Υπάρχουν πολλοί φαινότυποι ασθενών με την ίδια νόσο.
- Πρόκειται για μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 19, στο παράγωγο του γονιδίου, COMP.
- Η πρωτεΐνη COMP παράγωγο του μεταλλαγμένου γονιδίου βρίσκεται στον χόνδρινο ιστό, σε συνδέσμους και τένοντες.
- Υπάρχουν και άλλες μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί που δίνουν διάφορους υπό τύπους της νόσου:
 - Μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 1, ($\alpha 2$ polypeptide chain of IX collagen)
 - Μετάλλαξη γονιδίου που εκφράζει την matrilin - 3

- Έχουν περιγραφεί 2 κύριοι τύποι :
 - Τύπος I , αναφερθείς πρώτη φορά από τον Fairbank και
 - Τύπος II , περιγράφηκε αρχικά από τον Ribbing ο οποίος αποτελεί και ηπιότερη μορφή της νόσου.
- 

- Τα παιδιά με ΠΕΔ δεν διαγιγνώσκονται κατά την γέννηση.
 - Πρώτο σημείο είναι διαταραχή στην αλληλουχία της ανάπτυξης (milestones), με καθυστερημένη βάρδιση.
 - Συχνά η πρώτη διάγνωση γίνεται σε εφηβική ηλικία.
 - Συνήθη συμπτώματα για τα οποία ζητούν ιατρική εξέταση οι ασθενείς είναι:
 - Δυσκαμψία αρθρώσεων
 - Διάχυτο ή και περιαρθρικό άλγος,
 - Χωλότητα,
 - Ή «περίεργη» βάρδιση (συνήθως Trendelenburg αν έχουν επηρεαστεί όπως πιο συχνά γίνεται τα ισχία)
 - Κοντό για την ηλικία του ύψος (άνω του 3^{ου} ποσοσταιίου για την ηλικία του)
- 

- Ο ασθενής μπορεί να έχει:
 - Κοντά και παχιά δάκτυλα άνω και κάτω άκρων,
 - Συγκάμψεις γονάτων ή και αγκώνων,
 - Αξονικές διαταραχές γονάτων (βλαισό ή ραιβό γόνατο)
 - Πρώιμη αρθρίτιδα με συνοδό άλγος και δυσκαμψία.
 - Δεν επηρεάζεται η νοημοσύνη
 - Δεν έχει νευρολογικό έλλειμα ασθενής με ΠΕΔ
- 

Ακτινογραφικά ευρήματα:

- Καθυστερημένη εμφάνιση επιφύσεων, με μικρό σχήμα.
- Γίνεται σύγκριση του ύψους των επιφύσεων και ειδικά αυτών του άπω μηριαίου, όπως και του ύψους της πηχεοκαρπικής με πίνακες, και έτσι επιτυγχάνεται πρόγνωση ανάπτυξης αρθρικών αλλοιώσεων.
- Συχνότερη απόφυση που πλήττεται είναι αυτή του εγγύς μηριαίου (κεφαλή)
- Ακτινογραφικά ευρήματα ως επί Legg-Calve-Perthes αλλά αμφοτερόπλευρα και συμμετρικά!



Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη σύγχρονη διαταραχή των επιφύσεων , στη διαφορική διάγνωση προβαίνουμε σε ακτινογραφικό έλεγχο των γονάτων όπου έχουμε αυτή την εικόνα:




Ορθοπαιδικές παρεμβάσεις:

- Διατήρηση εύρους κίνησης αρθρώσεων (κινησιοθεραπεία)
- Διατήρηση BMI
- Σε περιπτώσεις απώτερων επιπλοκών από άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου οστεοτομίες βλαισότητας ισχίου
- Σε υπερξάρθρημα ή και εξάρθρημα κεφαλής μηριαίου, κοτυλοπλαστική τύπου Shelf προτείνεται.
- Παλαιότερα ή σε μεγαλύτερη ηλικία διόρθωση αξονικών παραμορφώσεων κυρίως κάτω άκρων με οστεοτομίες ή αν διαγνωσθούν νωρίς με ημιεπισιόδεση.
- Συμπτωματική θεραπεία επώδυνης αρθρίτιδας και σε νεαρή ενήλικη περίοδο αρθροπλαστική (όχι επιθυμητό αλλά πολλές φορές αναγκαίο).

Σπονδυλοθωρακική δυσπλασία

- Χαρακτηριστικά νόσου:
 - Ακτινογραφικά ευρήματα πολλαπλών οστικών ελλειμμάτων πλευρών, σπονδύλων.
 - Διάφορες τυχαίες άλλες δομικές διαταραχές πλευρών (συνοστώσεις, αγενεσίες κα)
 - Δυσαναλογία συνολικού ύψους σε σχέση με το ύψος του αξονικού σκελετού.
 - Βραχύς αυχένας.
 - Συνήθως ήπια σκολίωση, ενίοτε και σοβαρού βαθμού.
- Στην νεογνική ηλικία περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια (μικρός όγκος θωρακικού κλωβού).

- Στην ηλικία των 2 παρατηρείται βελτίωση της αναπνευστικής δυσχέρειας, ικανή να στηρίξει μια φυσιολογική ανάπτυξη του παιδιού.
 - Ακόμη και τότε όμως επικίνδυνες για την ζωή επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν όπως, πνευμονική υπέρταση.
 - Τα αγόρια έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης βουβωνοκήλης.
- 

Διάγνωση:

- Η διάγνωση βασίζεται σε ακτινολογικά ευρήματα.
- Ο ακτινολογικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από:
 1. Ανατομικές ανωμαλίες όλης της σπονδυλικής στήλης, με ελάχιστο κριτήριο την συμμετοχή 10 συνεχών σπονδύλων.
 2. Ήπια σκολίωση, συνήθως μη προοδευτική ως προς την παραμόρφωση.
 3. Απώλεια παραλληλότητας πλευρών, άναρχη δομή θωρακικού κλωβού
 4. Συμμετρικά ημιθωράκια (ή τουλάχιστον χωρίς σημαντικές διαφορές).

- Με βάση το γονίδιο που ευθύνεται κάθε φορά, έχουν περιγραφεί 4 υποτύποι.
- Ο κάθε υποτύπος έχει διακριτά ακτινογραφικά ευρήματα.
 - **SCDO1: *DLL3*-associated SCDO**
 - **SCDO2: *MESP2*-associated SCDO**
 - **SCDO3: *LFNG*-associated SCDO**
 - **SCDO4: *HES7*-associated SCDO**

(όπου SCDO = Spondylocostal Dysostosis)

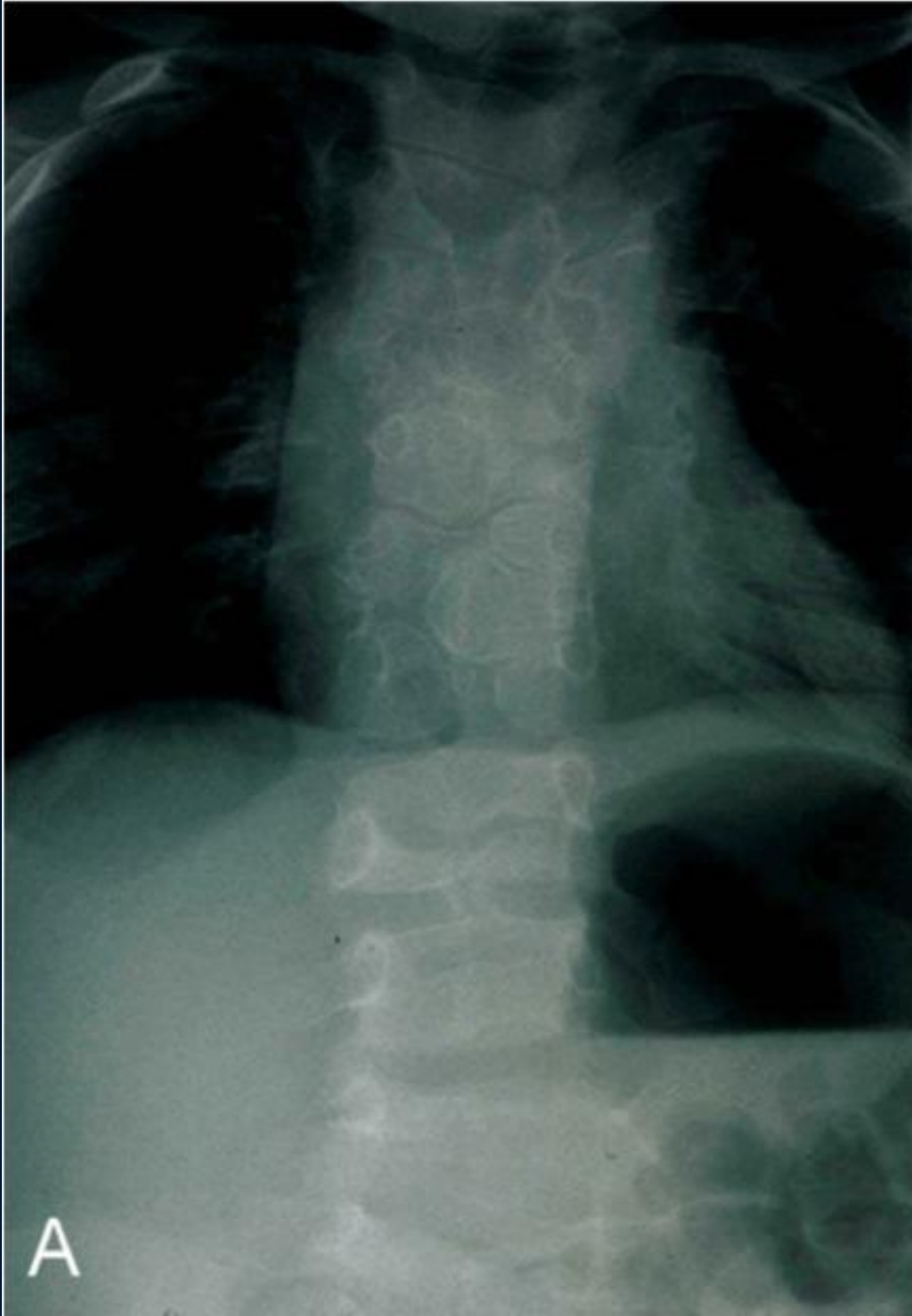
SCDO1: DLL3-associated SCDO

- Οι ασθενείς έχουν τα 4 προαναφερθέντα διαγνωστικά κριτήρια και επιπλέον μια άναρχη οστεοποίηση των σπονδύλων.
- Ο κάθε σπόνδυλος έχει μια στρογγυλή μορφή με ομαλή παρυφή. Η εικόνα αυτή έχει χαρακτηριστεί ως “pebble beach sign” [Turnpenny et al 2003] (βότσαλα παραλίας)
- Κατά την εφηβική ζωή η εικόνα των σπονδύλων μεταπίπτει σε μια άναρχη δομή, με ημισπονδύλους.



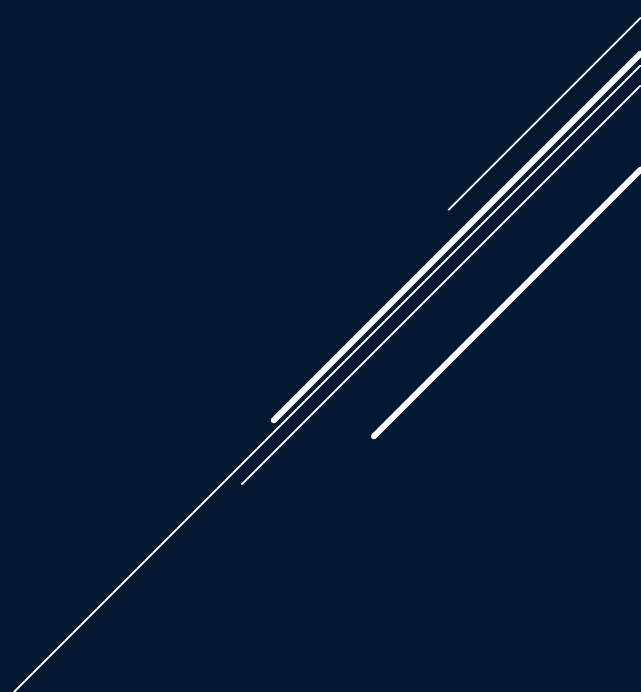
SCDO2: MESP2-associated SCDO

- Το σύνολο της σπονδυλικής στήλης εμφανίζει ανατομικές ανωμαλίες, αλλά σε αντίθεση με το SCDO1, η οσφυϊκή μοίρα ΣΣ είναι λιγότερο επηρεασμένη από την θωρακική μοίρα ΣΣ.
- Έως το 2009 μόνο μια οικογένεια με SCDO2 έχει δημοσιοποιηθεί [Whitlock et al 2004b].



SCDO3: LFNG-associated SCDO.

- Η βράχυνση της ΣΣ είναι πιο σοβαρού βαθμού από τις SCDO1 & SCDO2.
- Αυτό οφείλεται σε σοβαρότερου βαθμού ανατομικές ανωμαλίες των σπονδύλων.
- Οι ανατομικές διαταραχές των πλευρών είναι όμοιες με των τύπων SCDO1 & SCDO2.



SCDO4: HES7-associated SCDO


- Η νόσος περιορίζεται σε ανατομικές διαταραχές σπονδύλων με λίγη έως καθόλου παραμόρφωση των πλευρών.
- Η σπονδυλική στήλη επηρεάζεται στο σύνολό της.



Γενετικός έλεγχος


- 4 γονίδια : DLL3, MESP2, LFNG, HES7
- 
- A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted upwards from left to right, located in the bottom right corner of the slide.

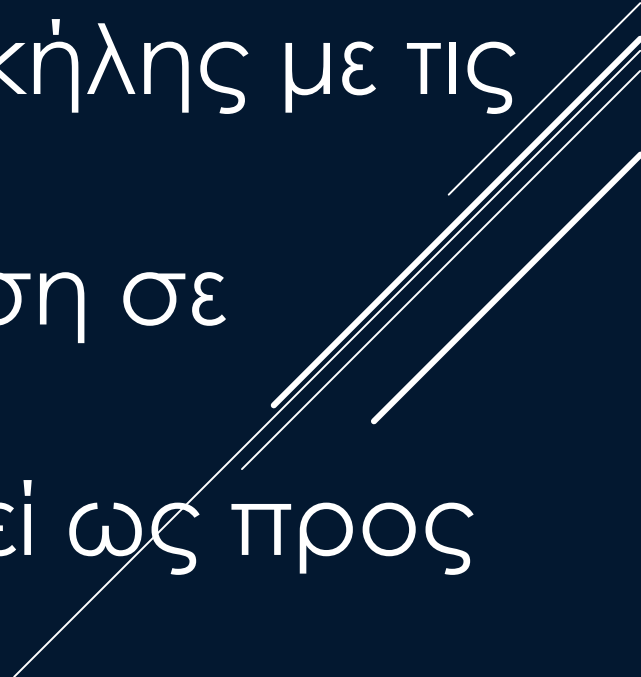
Διαφορική διάγνωση

- Σύνδρομα με ανατομικές διαταραχές σπονδύλων πρέπει να ληφθούν υπόψιν σε περίπτωση που δεν πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια.
 - Ο αριθμός αυτών είναι μεγάλος καθιστώντας τον γενετικό έλεγχο επιτακτικό.
- 

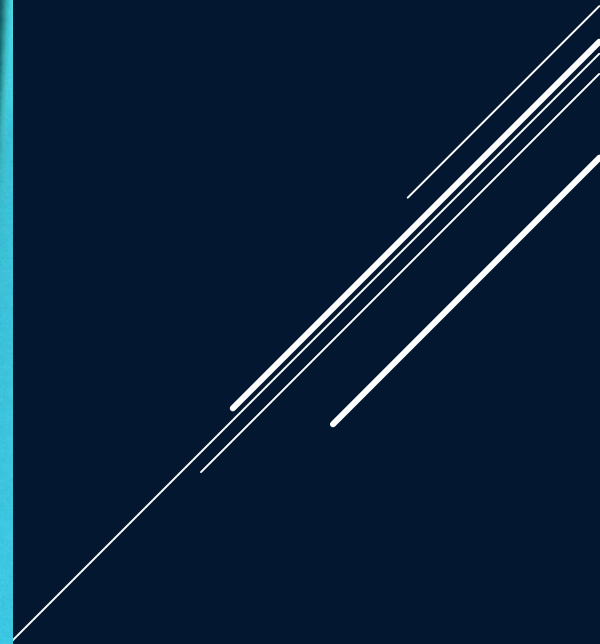
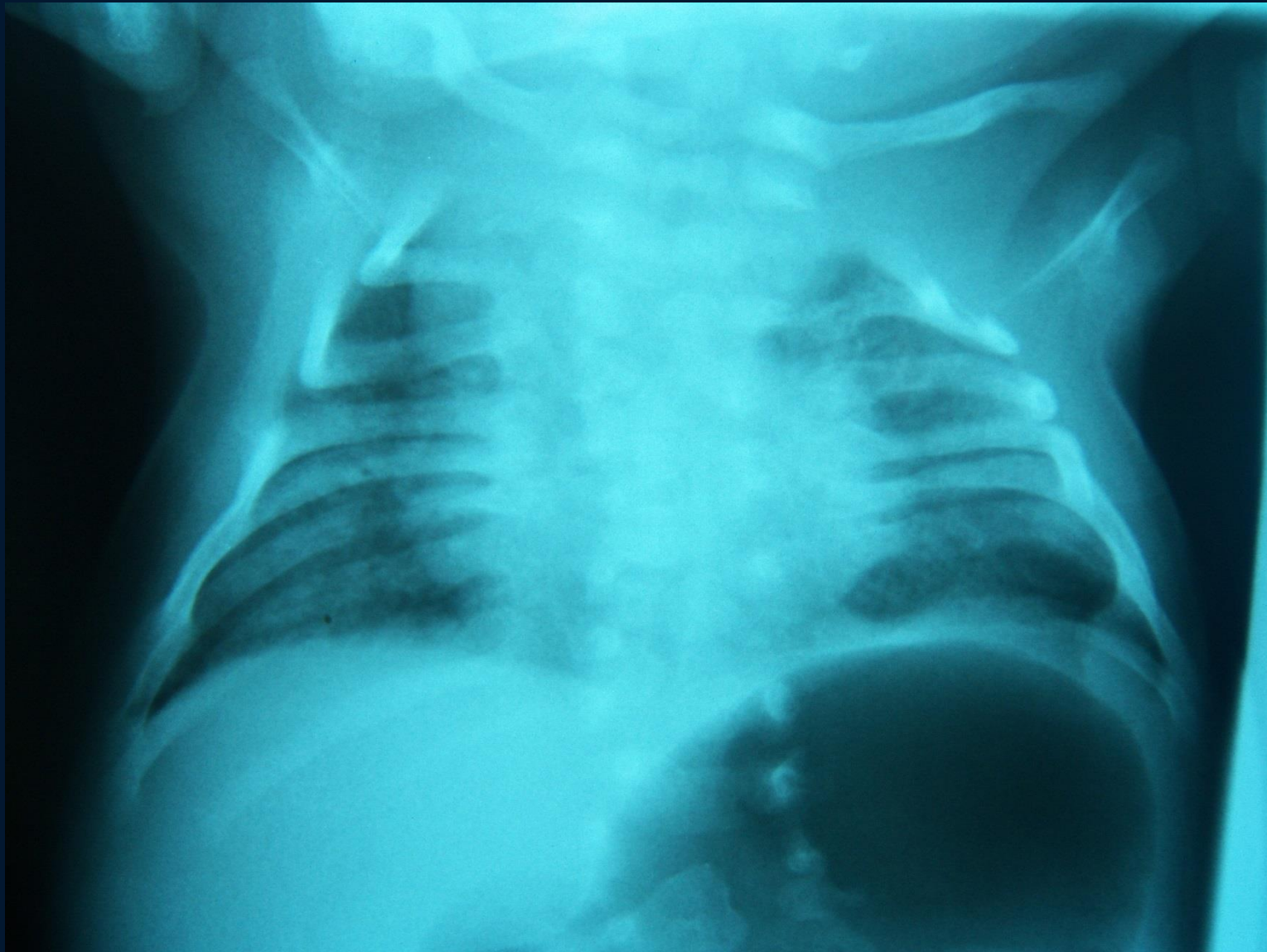
- Acrofacial dysostosis, Alagille syndrome (JAG1,NOTCH2), Anhalt, Atelosteogenesis III (FLNB), Campomelic dysplasia (SOX9), Casamassima-Morton-Nance, Caudal regression, Cerebro-fascio-thoracic dysplasia, CHARGE syndr. (CHD7), Currarino (HLXB9), de la Chapelle syndr. (SLC26A2) , DiGeorge, Dysspondylochondromatosis, Femoral hypoplasia-unusual facies, Fibrodysplasia ossificans progressive (ACVR1), Fryns-Moerman, Goldenhar, Holmes- Schimke, Incontinentia pigmenti (IBKG), Kabuki syndrome, McKusick-Kaufman syndr. (MKKS) και αρκετά ακόμη.

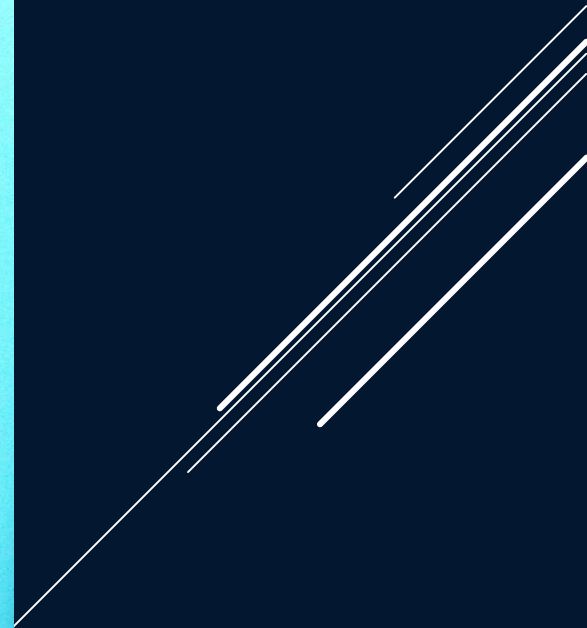
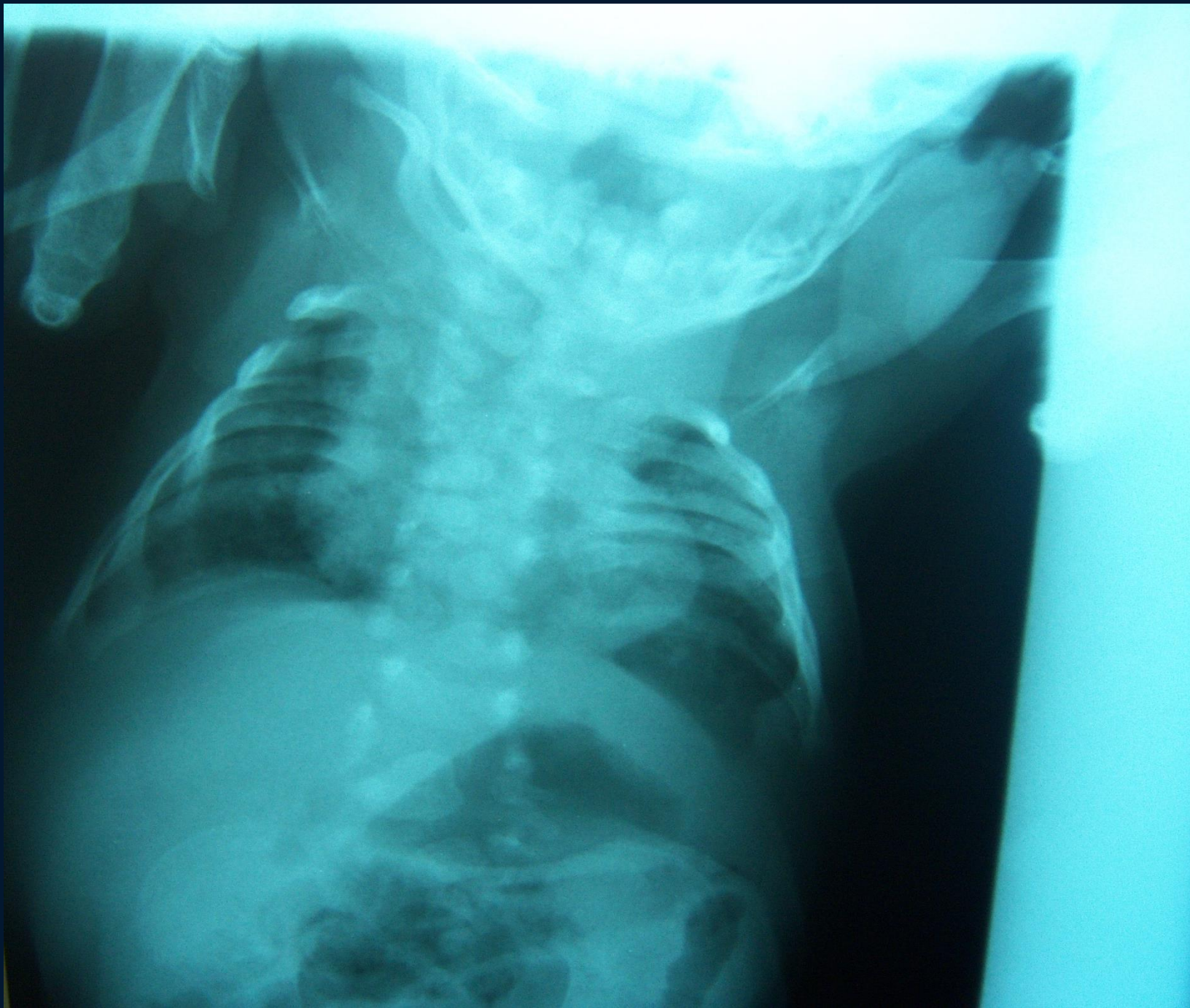
Διαχείριση ασθενούς

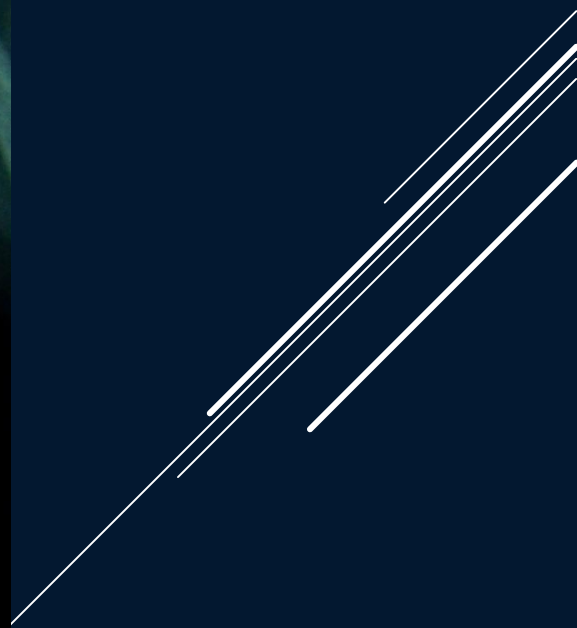
- Κατά την αρχική διάγνωση:
 - Εκτίμηση αναπνευστικής λειτουργίας και πιθανών δυσκολιών στην σίτιση.
 - Έλεγχος για παρουσία βουβωνοκήλης (για άρρενες ασθενείς).
- 

- Θεραπευτικές παρεμβάσεις:
 - Υποστήριξη αναπνευστικής λειτουργίας ενδεχομένως σε μονάδα εντατικής θεραπείας (διασωλήνωση, CPAP, είτε εικόνα οξείας είτε χρόνια αναπνευστικής ανεπάρκειας)
 - Συχνός έλεγχος εμφάνισης βουβωνοκήλης με τις γνωστές επιπλοκές.
 - Ίσως χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση σε σοβαρού βαθμού σκολίωση.
 - Η χρήση κηδεμόνων δεν έχει ερευνηθεί ως προς την αποτελεσματικότητά της.
- 

Ακτινογραφικός έλεγχος:









Ευχαριστώ