

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A ritka genetikai betegségek klinikai és genetikai
diagnózisa**

Dr. Szakszon Katalin

Témavezető: Prof. Dr. Oláh Éva



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2013

A ritka genetikai betegségek klinikai és genetikai diagnózisa

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szakszon Katalin csecsemő- és gyermekgyógyász, klinikai genetikus szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája keretében

Témavezető: Prof. Dr. Oláh Éva, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Nagy László, akadémikus

tagok: Prof. Dr. Kajtár Pál, az MTA doktora

Dr. Bereczky Zsuzsanna, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2013. szeptember 23. 10:30 óra, helye: Élettudományi Központ, II. fészű, III.201-202. Diskussziós Szoba

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Nagy László, akadémikus

tagok: Prof. Dr. Kajtár Pál, az MTA doktora

Dr. Bereczky Zsuzsanna, PhD

Dr. Pfliegler György, kandidátus

Dr Szőnyi László, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2013. szeptember 23. 13 óra, helye: Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

Bevezetés

Ritka betegségeknek azokat a kórképeket nevezzük, amelyek prevalenciája $< 1/2000$, ultra-ritkának azokat, amelyeké $< 1/50.000$. Napjainkban egyre növekvő figyelem övezi a betegek ezen csoportját több okból: 1. Az ilyen alacsony gyakorisággal előforduló betegségek felismerése és azonosítása speciális szakmai felkészültséget, jól működő laboratóriumi háttérrel, és általában nagy anyagi ráfordítást igényel, éppen ezért egy ritka betegség diagnózisa gyakran igen hosszú időt, akár éveket vehet igénybe. 2. A ritka betegségek jelentős hányada az életminőséget súlyosan romboló, fatális kimenetelű. 3. Legtöbbszörükre (95%-ukra) nem létezik terápia. A betegségről rendelkezésre álló ismeretek hiánya, az ebből adódó egyenlőtlenség az egészségügyi ellátásban, valamint a kórállapot természetéből adódóan az autonómia elvesztése a beteg izolálódását, pszichés terheit fokozza.

Jelenleg mintegy 7000 ritka betegséget ismerünk, Magyarországon kb. 50 000 honfitársunk szenved valamilyen ritka betegségben.

Jelen dolgozat témája a ritka betegségek azon csoportja, amelyeknek háttérében ismert vagy gyanított genetikai ok áll. A szerző az általa a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Gyermekgyógyászati Intézetének Klinikai Genetikai Központjában az elmúlt 5 ½ évben ellátott betegek adatait elemezve értékeli a ritka genetikai betegségek területén végzett diagnosztikus munka eredményeit, hatékonyságát, hiányosságait, és javasol az ezen betegcsoport ellátásának javítása érdekében szükséges változtatásokat. A betegeket a betegségük etiológiája szerint csoportosítva minden csoportból kiemeli a legritkább és legtanulságosabb eseteket, amelyek közül számos a világirodalomban is ritka vagy egyedülálló.

Irodalmi áttekintés

A ritka betegségek főbb népegészségügyi mutatói és egészségügyi jelentőségük

A ritka betegségek 80%-a genetikai eredetű, a genetikai betegségeknek pedig a 80%-a ritka. A fennmaradó 20% infektív, immunológiai, degeneratív vagy proliferatív természetű, amelyeknek háttérében azonban egyre gyakrabban derül fény hajlamosító genetikai tényezőkre.

Jellemző a ritka betegségekre az igen változatos, a felismerést nehezítő tünettan, és az ebből származó diagnosztikus késés.

Különösen nagy jelentőséggel bírnak a ritka betegségek a gyermekpopulációban, mivel csaknem 50%-uk gyermekkorban manifesztálódik veleszületett rendellenesség formájában. Az újszülöttkori halálozások 20-30%-a, a gyermekkori halálozások 3-50%-a genetikai okra vezethető vissza; nyugati államokban a kórházi fekvőbeteg felvételek 71%-ára genetikai rendellenességben szenvedő gyermeknél kerül sor, az összes anyagi ráfordítás mintegy 81%-át felemésztve. Súlyos impaktja a genetikai rendellenességeknek, hogy többségük mentális retardációval jár. Utóbbi aránya az átlagpopulációban meglehetősen magas – 1-3% -, a többszörös veleszületett rendellenességeké is hasonló: 2-3%.

Az egészségügyi ellátás folyamatos fejlődésének köszönhetően ma már azok a betegek is túlélnek, akiket korábban hamar elveszítettünk volna, és akiknél a felnőttkorba átlépve ugyanúgy megjelennek a korhoz kapcsolódó krónikus, társuló betegségek, mint az egyébként egészséges populáció előrehaladott életkorú tagjaiban, tovább növelve a szükséges ráfordítást.

A veleszületett rendellenességek okai

A veleszületett rendellenességek genetikai okait Turnpenny és Ellard foglalta össze 2005-ben – eszerint a G-sávzással is látható kromoszómarendellenességek az esetek mintegy 6%-áért

felelnek (beleértve a Down-szindrómát, amely ennek csaknem a felét teszi ki), szubmikroszkopikus pathológiás kópiaszám-változások további 10-14%-ban, mendeli öröklődésű betegségek 7.5%-ban, környezeti ártalmak 5-10%-ban, multifaktoriális eredet 20-30%-ban azonosítható. Nincs pontos adat az uniparentális diszomiák és imprinting defektusok hozzájárulásának arányáról, az esetek 38-40%-ában pedig az eredet tisztázatlan marad. Magyarországon a veleszületett rendellenességek összesített születéskori prevalenciája $600/10^4$.

Dysmorphologia és szindromatológia - történeti áttekintés és általános elvek

Alacsony prevalenciájukból eredően a ritka betegségek diagnózisa gyakran rendkívül nehéz, idő- és költségigényes feladat. A genom-szintű assay-k – a molekuláris cytogenetikai vizsgálatok, a teljes exom és teljes genom szekvenálás, az új-generációs szekvenálással végzett “panel-tesztek” alapjaiban változtatták meg az elmúlt 10-15 év genetikai munkáját, nagyban hozzájárulva egyes szindrómákban új gének oki szerepének felismeréséhez, genotípus-fenotípus összefüggések megértéséhez, új szindrómák felfedezéséhez. A korszerű, nagy felbontóképességű vizsgálmódszerekkel nyert adattömeg helyes értékelése ugyanakkor a korábbiaktól eltérő interpretálást, komoly bioinformatikai háttérrel, és minden eddiginél precízebb klinikai ismereteket igényel. A lehető legnagyobb találati aránnyal bíró módszer megválasztása a lehető legalacsonyabb költségen ugyanis a feltételezett diagnózis minél pontosabb előzetes klinikai alátámasztását, a fenotípus, a látható és rejtett morfológiai jegyek és funkcionális anomáliák precíz ismeretét feltételezi. „*Next generation sequencing requires next generation phenotyping*” – így szól napjaink egyik legelismertebb szindromatológusa, Prof. Raoul Hennekam egyik nemrégiben megjelent közleményének a címe. A morfológiai és funkcionális jegyek észlelése és megfelelő értékelése pedig igen összetett tudást, embriológiában, anatómiában, endokrinológiában, neurológiában és pszichiátriában is jártasságot igényel.

A szindromatológia (szindromológia) nem más, mint a dysmorphologia magasabb szintű, diagnosztikus célú alkalmazása, amelynek során az azonosítható rendellenességek közül kiemeljük azokat az ún. szignáltüneteket, amelyek valójában közös etiológiára, egy adott szindrómára utalnak. *“A szindromatológia egy fenotípusos jegyek elemzésén alapuló diagnosztikus módszer, amely a látszólag különálló tünetek közül azonosítja azokat, amelyek valójában közös etiológiát jelölnek, és amelyek alapján a diagnózis körvonalazható, a differenciáldiagnosztikai spektrum szűkíthető.”* (Seemanova: *Genetic syndromology*, 2002.). A diagnosztikus gyanú természetesen – ahol lehet – molekuláris megerősítést igényel. Ma már a pusztán fenotípus alapján felállított diagnózis nem elfogadható azokban az esetekben, ahol lehetőség van a molekuláris háttér tisztázására.

A ritka betegségek laboratóriumi diagnosztikájának szerkezete, szerveződése

Az alacsony vagy igen alacsony betegségenkénti prevalenciából eredően a ritka kórképek laboratóriumi diagnosztikája erősen centralizált. Ezt a költséghatékonyság és a vizsgált entitásokban gyűjtött tapasztalat igénye indokolja. Egyetlen laboratórium sem engedheti meg magának az összes ismert ritka betegség vizsgálatának beállítását, éppen ezért az érdeklődési terület, a betegségek földrajzi eloszlása és saját igényei alapján minden, ritka betegségekkel foglalkozó laboratórium kifejleszti a maga diagnosztikus spektrumát, és együttműködésre törekszik más laboratóriumokkal.

Célkitűzések

Kelet-Magyarország egyetlen klinikai genetikai központjának genetikus munkatársaként munkám során az alábbi célokat tűztem magam elé:

- A Központhoz tartozó Kelet-magyarországi régiókból, de az ország más részeiről, sőt határon túlról érkező, genetikai járóbeteg-rendelésünkön megjelent, többszörös veleszületett rendellenességben és/vagy mentális retardációban szenvedő betegek esetében a háttérben álló genetikai eltérés minél pontosabb tisztázása.
- A pontos diagnózis birtokában a prognózis megítélése, ismétlődési kockázat becslése és prenatális diagnózis lehetőségének biztosítása.
- A betegek gondozása, a betegek fejlődésének követése, a szükséges és lehetséges terápiás beavatkozások megszervezése (érzékszervi károsodások, ortopédiai problémák, korai fejlesztés stb.)
- Ritka szindrómák felismerése, genotípus-fenotípus összefüggések tanulmányozása.
- Az egyes genetikai tesztekkel nyert tapasztalatok és vizsgálati eredmények alapján olyan diagnosztikus algoritmus kidolgozása, amely a nemzetközi ajánlásokat és a hazai körülményeket ill. lehetőségeket is figyelembe véve a legígéretesebb eredményt biztosítja.
- A ritka genetikai betegségek háttérben álló egyes genetikai mechanizmusok arányának felmérése, és azok összehasonlítása nemzetközi adatokkal. A magyar egészségügyi ellátás rendszerének a ritka betegségek diagnosztikus sikerét és nehézségeit meghatározó tényezők azonosítása.
- A diagnosztikus hatékonyságot javító, a betegellátásban szükséges módosításokra való javaslattevés.

Betegek és módszerek

Klasszifikációs rendszer

A 2007. aug. 01-2013. márc.31. között a DEOEC Gyermekklinika Klinikai Genetikai Központjának Genetika szakrendelésén megjelent betegeknek a DEOEC Betegdokumentációs és Klinikafinanszírozási Főosztály által rendelkezésre bocsátott adataiból saját regisztert hoztam létre, és az összesen 5432 általam ellátott eset, azaz 2049 beteg klinikai jellemzőit, laboratóriumi és genetikai leleteit, igazolt vagy feltételezett diagnózisát áttekintve besoroltam őket az alábbi 10 kategória egyikébe a genetikai etiológia szerint: 1. Kromoszomális, G-sávozással látható anomália, 2. Genetikai állomány vesztese vagy nyeresé – Fluoreszcens in situ hybridizációval (FISH-sel) detektálható (ismert mikrodéléción szindrómák, számfeletti kis marker kromoszómák), 3. Kromoszomális szubmikroszkopikus kópiaszám-változások- Comparative genomikus hybridizációval (CGH) diagnosztizálható), 4. Mendeli öröklődésű (monogénes) betegségek, 5. Uniparentalis diszómák, metylációs defektusok, 6. Mitochondriális betegségek, 7. Multifaktoriális kórképek, 8. Fenotípus alapján diagnosztizált, de molekulárisan nem alátámasztott betegségek, 9. Infertilitás kimutatható genetikai ok nélkül (részleteiben nem tárgyalt; kolléga, Mokánszki Attila már elfogadott Ph.D. témája), 10. Tisztázatlan, valószínűleg genetikai eredetű állapotok. A legritkább (1/1 000 000 prevalencia alatti) és legérdekesebb esetet valamennyi csoportból kiemeltem. A genetikai vizsgálatokhoz és fotódokumentáció készítéséhez a szülők/gondviselők hozzájárulását kértem.

Megjegyezni kívánom, hogy az array-CGH módszere és számos molekuláris genetikai teszt csupán az elmúlt két évben volt elérhető betegeink számára, és minden esetben külföldi laboratórium segítségével, hosszas ügyintézés után, egyedi méltányosságból történő társadalombiztosítási finanszírozással kerülhetett rájuk sor.

A ritka genetikai betegségek, szindrómák diagnózisában alkalmazott módszerek a következők voltak: G-sávozásos karyotipizálás (értékelte: Dr. Balogh Erzsébet, DEOEC Klinikai Genetikai Központ), regio-specifikus, multicolor és subtelomeric FISH (végezték: Dr. Ujfalusi Anikó és Dr. P. Szabó Gabriella, DEOEC Klinikai Genetikai Központ), DNS szekvenálás (végezték: Bessenyei Beáta - DEOEC Klinikai Genetikai Központ, Dr. Balogh István – DEOEC Laboratóriumi Medicina Intézet, Dr. Polgár Noémi, Dr. Bene Judit és Dr. Komlósi Katalin – PTE Genetika Intézet, Pécs, valamint külföldi laboratóriumok), array-CGH (végezte: Dr. Alida C. Knegt, Academisch Medisch Centrum, Amszterdam), Southern-blot (végezte: Bessenyei Beáta, DEOEC Klinikai Genetikai Központ), methyláció-szenzitív PCR (végezték: Bessenyei Beáta - DEOEC Klinikai Genetikai Központ és Dr. Petra Zeitlhofer, Medgen At, Bécs a postnatalis és Dr. Karcagi Veronika - Országos Környezetegészségügyi Intézet, Budapest a prenatalis mintákon), DNS microsatellita marker analízis (végezte: Dr. Czákó R. Márta – PTE Genetika Intézet, Pécs) és biokémiai vizsgálatok, tandem tömgspektrometria anyagcserebetegségekben (végezték: Dr. Karg Eszter and Dr. Papp Ferenc – SZTE, Szeged, és külföldi laboratóriumok). A vizsgált betegségek és a genetikai tesztek nagyfokú heterogenitására való tekintettel a módszerek részletes ismertetésére nem térek ki.

Morphologiai vizsgálatok (szerző végezte)

A betegek morphologiai elemzése és leírása az Elements of Morphology sorozat terminológiája alapján történt, amit a világ vezető dysmorphologusai alkottak. A szindrómakereséshez az alábbi forrásokat használtam: Orphanet – Ritka betegségek és gyógyszerek portál, Winter-Baraitser Dysmorphology Database és Baraitser-Winter Neurogenetics Database, a London Medical Databases része; D.W. Smith & Kenneth L. Jones: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations; R.C.M. Hennekam, I.D. Krantz, J.E. Allanson:

Gorlin's Syndromes of the Head and Neck; H.R. Wiedemann, J. Kunze, H. Dibbern: Atlas of Clinical Syndromes – a Visual Aid to Diagnosis; és A.Schinzel: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man.

A rejtett anatómiai és funkcionális eltérések felderítésében a társszakmák szakértői nyújtottak egyedülálló segítséget. Közülük kiemelendő az ismeretlen eredetű mentális retardáció igen nagyszámú esetében elvégzett koponya mágneses rezonancia imaging és annak magas színvonalú értékelése Dr. Berényi Ervin, a DEOEC Képképző Diagnosztika tanszékének vezetője által. A legnehezebb esetek megoldásához külföldi szakértők segítségét vettem igénybe konzultációk formájában.

Az alkalmazott diagnosztikus protokoll

A vizsgálatok menetét tekintve általánosságban a következők szerint jártam el – kivéve erős diagnosztikus gyanú esetén célzott tesztek végzésekor. Az anamnézis, családfa részletes ismerete, az intrapartum és teratogen okok kizárása után a többszörös veleszületett rendellenességek és/vagy bármilyen mértékű mentális retardáció esetében kromoszómvizsgálat volt az első lépés. Férfi nem és mentális retardáció kombinációja esetén, amennyiben más diagnosztikus gyanú nem merült fel, vagy női nem esetén is, ha a családfa X-kromoszómához kötött eredetre utalt, az FMR1 molekulárbiológiai vizsgálatával folytattam. Amennyiben ismert mikrodeléciós szindróma merült fel, regiospecifikus FISH-re került sor, akár a kromoszómvizsgálatot megelőzően is. A tisztázatlan eredetű mentális retardáció eseteiben koponya MRI-t végeztem, specifikus genetikai okra utaló neuroanatómiai eltérés keresésének céljából. A többszörös veleszületett rendellenesség és legalább közepes fokú mentális retardáció esetében, amennyiben a kromoszómvizsgálat negatív eredményt adott, subtelomericus FISH következett. A rejtett major

és minor anomaliákat röntgenekkel, szemészeti, fogászati, kardiológiai, ultrahang, fül-orr-gégészeti és hallásvizsgálatokkal kerestük, társszakmák bevonásával. Ahol mód volt rá, az intellektuális deficit mértékét IQ-ban pszichológus, pszichiáter, vagy fejlesztőpedagógus számszerűsítette, a neurológiai és viselkedészavarok pontos leírásában a megfelelő szakemberek véleményére támaszkodtam, elektrofiziológiai vizsgálatokat (EEG/EMG/ENG/ERG) is igénybe véve. Anyagcserebetegség gyanúja esetén a hazánkban mérhető 26 metabolit szűrésére, annak negativitása esetén külföldi biokémiai vizsgálatokra került sor. Mitochondriális és tárolási betegségeket szöveti mintavételekkel (izom, máj, csontvelő, bőr) próbáltam igazolni, amennyiben a diagnosztikus gyanú megerősítést nyert, célzott molekuláris vizsgálatra került sor. Mendeli öröklődésű betegség alapos gyanúja esetén célzott molekuláris genetikai vizsgálatot kértem a felelős gén vizsgálatának hazai elérhetőségére való tekintet nélkül, egyedi méltányosságból történő finanszírozás alapján külföldi laboratóriumban is. Ismeretlen eredetű ritka szindrómák, nem azonosított kórképek esetén adatbázisokban történő szindrómakeresés, a rendelkezésre álló irodalom áttekintése, külföldi szakértőkkel való esetmegbeszélés következett, és a következő vizsgálatokat az ő tanácsaik alapján irányoztam elő. Ezek a konzultációk részletes kórrajz, angol nyelven feliratozott fotó- és videodokumentáció, a képalkotó vizsgálatok leképezéseinek bemutatását igényelték. Ha a beteg tüneteinek hátterében kromoszómarendellenesség nem volt azonosítható, mendeli betegségekre nem volt gyanú, mitochondriális és anyagcserebetegség nem merült fel, CGH vizsgálatot végeztettem külföldi laboratórium segítségével gyakran utolsó képésként. Ez az algoritmus megegyezett Shevell és mtsai. 2003. ajánlásával, de ellentmond a legújabb nemzetközi javaslatoknak, amelyekben az-array CGH első vonalbeli vizsgálatként szerepel, legtöbbször a kromoszómavizsgálatot is kiváltva. A sorrendiség megválasztásában azonban alkalmazkodnom kellett a magyarországi lehetőségekhez.

Eredmények

G-sávozással detektált kromoszómarendellenességek

220/2049 betegnél (10.7%) igazolódott G-sávozással látható kromoszómarendellenesség: 188 esetben (85.4%) az autoszómák számbeli vagy szerkezetbeli eltérései, (1-22 kromoszómák), 31 esetben (14.1%) a nemi kromoszómák aberrációi (X and Y kromoszómák), egy esetben (0.5%) mindkettő. 105 betegnek Down szindrómája volt (5.1%-a az összes vizsgált betegnek és közel fele a kromoszómaaberrált betegeknek) – ebből 95-nél szabad 21-es triszómiára, ötnél mozaik, 5-nél pedig transzlokált formára derült fény. Teljes 13-as triszómiát egy betegnél, 18-as triszómiát egy betegnél, mozaik 18-as triszómiát szintén egy betegnél igazoltunk. 28 egyén klinikailag egészséges hordozója volt valamely kiegyensúlyozott reciprok transzlokációnak, hét cytogenetikailag kiegyensúlyozottak tűnt, de a fenotípusuk kóros volt, a töréspontok mentén szubmikroszkopikus deléciók vagy duplikációk lehetőségét vetve fel – az ő vizsgálatuk mindenképpen array CGH elvégzését tenné szükségessé. Nagy (>10 Mb) deléciók 16 betegben igazolódtak, kettő közülük mozaik formában. Duplikációt/parciális triszómiát 14 betegben találtunk. Valamennyi, deléciót vagy duplikációt hordozó beteg mentálisan retardált és multiplex morfológiai rendellenességekkel terhelt volt. Gyűrűkromoszómát 2 betegben azonosítottunk (10-es és 21-es kromoszómák), pericentrikus inverziót (egyik töréspont a felső, másik az alsó karon, potenciálisan megzavarva a crossing over-t és a rekombinációt az utódban) két, klinikailag egészséges egyénben találtunk, akiből az egyiknek kiegyensúlyozatlan utódja született. Kromoszómatörékenységet egy betegben igazoltunk. Számfeletti kis marker kromoszóma kilenc esetben került felismerésre, pontos karakterizálásukat és eredetük meghatározását két esetet kivéve Prof. Thomas Liehr (Uniklinikum Jena, Németország) végezte molekuláris cytogenetikai módszerrel. Komplex autoszomális átrendeződés (deléció és duplikáció együtt) egy esetben volt.

Nemi kromoszómarendellenességeket a kromoszómarendellenességes esetek 14.1%-ában (31/220), az összes vizsgált egyén 1,5%-ában azonosítottunk. 45,X Turner szindróma nyolc esetben, X triszómia (47,XXX) két esetben, 45,X/47,XXX/46,XX mozaicizmus négy esetben, 47,XXX/46XX mozaicizmus két esetben, és egy továbbiában 47,XXX/45,X mozaikosság került felismerésre. Az X kromoszóma rövid karjának delécióját egy esetben azonosítottuk. 47,XXY Klinefelter szindrómát hat, 47,XXY/46,XY mozaikosságot egy, 48,XXXY és 49,XXXXY Klinefelter variánsokat egy-egy esetben találtunk. Dupla Y (47,XYY) egy betegnél, 46,XY gonadalis dysgenesis női külső nemi szervekkel két betegnél igazolódott. Összetett autoszomális és gonoszomális anomalia egy esetben volt azonosítható.

Genetikai anyag vesztese vagy nyérése – mikrodélációs szindrómák (FISH-sel azonosítható)

Pozitív FISH eredményt összesen 62 esetben kaptunk, ebből 40 (az összes beteg 2%-a) volt az ismert mikrodélációs szindrómák száma, 22 esetben a G-sávozásos kariotípus utalt a rendellenességre, de az FISH-sel volt pontosítható. (A duplán történő számolást elkerülendő ezt a csoportot a kromoszómarendellenességekhez soroltam).

A laboratóriumunkban rendelkezésre álló régiospecifikus próbák alkalmazásával az alábbi mikrodélációs szindrómákat azonosítottuk: 1p36 deléció szindróma (2 eset), 3q29 (3q subtelomericus deléció szindróma, 1 eset), 4p16.3 deléció (Wolf-Hirschhorn szindróma– 3 eset), 5p15.3 deléció (Cri-du-chat szindróma – 1 eset, 2 további esetben G-sávozással is látható deléció), 5q35 deléció (Sotos szindróma – 0 eset, 1 MLPA-val igazolt eset), 7p11.2 (Williams-Beuren szindróma – 11 eset), 9q34 deléció (Kleefstra szindróma – 0 eset, 1 eset CGH-val igazolva), 15p11.2 deléció (Prader-Willi/Angelman szindróma, 6/3 eset), 17p11.2 deléció (Smith-Magenis szindróma – 1 eset), 21q22.1 microduplikáció (Down-szindróma – 1 eset), 22q11.2

(DiGeorge/Velocardiofacialis szindróma – 6 eset), 22q13.3 deléció (Phelan-McDermid szindróma – 1 eset), és subtelomericus átrendeződések (4 eset).

Kromoszomális szubmikroszkopikus pathológiás kópiaszám változások – komparatív genomikus hybridizációval (CGH) kimutathatók

Óriási klinikai haszna és 14-20%-os találati aránya ellenére klinikánk betegei számára csupán az elmúlt két évben nyílt lehetőség array CGH vizsgálatokra, külföldi laboratórium munkája és egyedi társadalombiztosítási finanszírozás alapján, ezért az ebből származó adatok nem relevánsak, nem tükrözik a módszer diagnosztikus eredményességét. Összesen 6 betegben sikerült kimutatni szubmikroszkopikus pathológiás kópiaszám-változást, mikroduplikáció egy esetben sem igazolódott.

A deléciót szenvedett kromoszómarégiók lokalizációja és nagyságuk a következő volt: 1p36.21p36.12 (10.3 Mb), 3p25.3p25.2 (3.4 Mb), 3q29 (not reported), 9q34.3 (958 kb), 12p12.1 (254 kb), 21q22.1 (308kb). Egy esetben véletlen leletként a Von Hippel Lindau (VHL) gén deléciójára derült fény a 3p25.3 régióon belül.

Mendeli betegségek

110/2049 esetben (5.4%) mendeli öröklődésű betegség jelenlétét sikerült genetikailag igazolni – ebből 2 esetben a diagnózis biokémiai volt. Nagy vonalakban: Fibroblast növekedési faktor receptor FGFR2, FGFR3 és TWIST gének mutációit craniosynostosisok 7 esetében igazoltuk; FMR1 mutáció Fragilis X szindróma hátterében 12 egyénnél volt kimutatható (tünetmentes hordozókat is beleértve); neuromuscularis betegséget okozó dystrophin, POMT1 (Protein O Mannosyltransferase), SMN1 (Survival of motoneurons 1), és CHRNE (Choline Receptor, nuclear, ϵ subunit) mutációk 15 esetben igazolódtak hordozókat is beleértve. NF1 (Neurofibromin1) mutáció 9 neurofibromatosisos betegben került azonosításra;

osteochondrodysplasiákat okozó FGFR2 és FGFR3 mutációk 8 betegben voltak jelen. Marfan szindróma hátterében álló FBN1 (fibrillin 1) mutáció 7 betegnél igazolódott. MECP2 (Methyl-CpG-binding protein) mutáció Rett-szindróma hátterében 2 esetben volt azonosítható, metabolikus/neurodegeneratív betegség NPC1 (Niemann-Pick C), IDUA (α -L iduronidase), GAA (α -glucosidase), GAMT (Guanidino-acetate methyltransferase) deficienciák, ATM (Ataxia teleangiectasia) 18 esetben, hordozókat is beleértve, ebből 3 esetben a diagnózis más intézetben került megállapításra. Dysmorphia szindrómák egyes eseteinek hátterében - NSD1 (SET-Domain Protein 1), KAT6B (Lysine-acetyltransferase 6B), TCOF1 (Treacher-Collins-Franceschetti 1), PTPN11 (Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type), RAF1 (V-RAF1 murine leukaemia viral oncogene homologue), EXT1,2 (Exostosin), ZFX1B (Zinc-finger E box-binding homebox 2), ALSM1 (Alström-szindróma), NIBPL (Nippled B-like), HPS1 (Hermansky-Pudlak szindróma) 13 esetben volt bizonyítható, egyéb – pl. familiáris tumor-szindrómákat okozó – mutációk 19 esetben.

Egy különlegesen ritka, általam diagnosztizált Mendeli betegség a blepharophimosis-ptosis-mentális retardáció szindrómacsoport Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson típusa, amelynek első közlésekor a háttérben álló genetikai mechanizmus még ismeretlen volt. Röviddel a munkacsoportunk esetismertetését követően került azonosításra teljes exom szekvenálással a KAT6B gene (Lysine-acetyltransferase 6B; OMIM 605880) kóroki szerepe a szindróma kialakulásában, amelynek alapján munkacsoportunk egy de novo heterozigóta nonsense mutációt c.5389C>T (p.Arg1797*) igazolt a betegben. Ez volt az első megerősítő tanulmány a gén azonosítását követően, és az általunk ismertett eset volt az első, amelyben neuroanatómiai rendellenesség vizsgálatára és detektálására is sor került. Utóbbi jelentősége, hogy összefüggést

igazol a KAT6B-nek a normális neuronális vándorlásban és szerveződésben betöltött kritikus szerepe, valamint a mutációt hordozó beteg finom strukturális agyi anomáliája között.

Egy másik mendeli betegség, a Niemann-Pick C esetében munkacsoportunk tevékenységéhez fűződik a betegség első hazai felismerése, valamint a diagnózishoz szükséges klinikai, hisztopathológiai és molekuláris vizsgálatok beállítása, amelyet így az ország más centrumai számára is biztosítani tudunk.

Uniparentális diszómiák, metylációs zavarok

Uniparentális diszómiát és metylációs zavart 4-4 betegben azonosítottunk (egyenként 0.2% each), Angelman, Prader-Willi, Beckwith-Wiedemann és Russel-Silver szindrómák háttérében.

Mitochondriális betegség

Mitochondriális betegség igazolása 3 betegnél volt sikeres, egy további betegnél MRI spektroszkópia volt diagnosztikus értékű.

Multifaktoriális betegségek

22/2049 (az összes beteg 1.1%-a) mutatott multifaktoriális betegségre jellegzetes fenotípusos tüneteket.

Fenotípus alapján diagnosztizált, molekuláris szinten nem igazolt szindrómák

A felmérés időtartamát képező periódus alatt 249/2049 (12.2%) beteg kapott klinikai, fenotípus alapján felállított diagnózist molekuláris genetikai vagy molekuláris cytogenetikai vizsgálatokkal való alátámasztás nélkül. Utóbbi (array-CGH) csaknem valamennyi beteg esetén

szükséges lenne a jelenlegi ajánlások szerint, a technikai és anyagi feltételek szűkössége miatt azonban igen valószínűtlen, hogy ez a közeljövőben megvalósuljon.

Az etiológiai csoportból 30 esetben (pl. Acrodysostosis, Coffin-Siris, Klippel-Trenaunay-Weber szindróma), a háttérben álló genetikai mechanizmus nem volt ismert a diagnózis idején (Acrodysostosis és Coffin-Siris szindróma esetében a felelős gén a közemúltban került azonosításra), ezen betegek közül néhány alkalmas lenne exom szekvenálásra. 18 beteg teljesíti a Marfan szindróma főbb klinikai jellemzőit, vizsgálatukat a fibrillin-1 (FBN1; OMIM 13497) molekuláris genetikai vizsgálatának beállítása óta tervezzük, a laboratóriumi kapacitás azonban a tömeges tesztelést nem teszi lehetővé. 12 beteg esetében más centrumban került sor megerősítő vizsgálatokra, ennek megfelelően visszarendelésük is oda történt, ők kiestek a látóterünkéből. 30 esetben a molekuláris ill. molekuláris cytogenetikai vizsgálat jelenleg még folyamatban van, eredményeikre várunk. Három esetben a szülők vagy a szakmai döntéshozók nem tartották indokoltnak a megerősítő vizsgálatokat. 100 esetben további molekuláris genetikai/cytogenetikai vizsgálatra nagy szükség lenne. 11 esetben anamnesztikus adatok és fenotípusos tünetek alapján teratogen ártalom (foetalis alcohol szindróma és retinsav-embriopathia, rosszul kezelt anyai diabetes) nagy bizonyossággal kimondható.

33 esetben nem javasoltam megerősítő molekuláris vizsgálatokat a szindróma egyértelműen sporadikus megjelenését alátámasztó irodalmi adatok, a betegek jó életminősége ill. a még ismeretlen genetikai mechanizmusok miatt (Poland-anomalia, hemihyperplasia, oto-auriculo-vertebral defektusok). 3 esetben autoszomális öröklődés leírt, de az érintett egyén még nem érte el a fertilis éveit, ezért a vizsgálatot halasztjuk. Öt esetben elvégeztem a szükséges molekuláris vizsgálatokat, azok negatív eredményei azonban más genetikai mechanizmus

fennállását valószínűsítik, amelynek kimutatására jelenleg még nincs mód (pl. Nicolaides-Baraitser szindróma kimutatható SMARCA2 génmutáció nélkül).

Ebből a csoportból egy, Solitary Median Maxillary Central Incisor szindrómában szenvedő beteg emelendő ki. A szindróma egy multiplex középvonalbeli rendellenesség, amelyre ez esetben egy, a maxillaris ív mértani közepén észlelt metszőfog utalt, magyarázva az üres sellát, az uterus és a vagina hypoplasiáját a betegben. A panhypopituitarismus jelenléte és a holoprosencephalia hiánya ezt a beteget a világirodalomban is egyedülállóvá tette, fotóit, klinikai adatait bekérte a London Dysmorphology Database.

Infertilis betegek kimutatható genetikai ok nélkül

Az összes betegszám 13.9%-át tették ki (285/2049 beteg). Ezzel a csoporttal részletesen nem foglalkoztam, mert egy másik Ph.D. dolgozat alapját képezik.

Tiszázatlan, feltételezeten genetikai alapú szindrómák

365/2049 (az összes beteg 17.8%-a, a fenotípusosan kóros betegek 35.7%-a) nem kapott definitív diagnózist az elmúlt 5 ½ alatt. Közülük legalább 249 számára – ahol major veleszületett rendellenesség bármilyen mértékű mentális retardációval társul - CGH vizsgálatra szükség lenne a szubmikroszkopikus kópiaszám-változások azonosítása és a differenciáldiagnosztikai spektrum szűkítésének céljából. 79 esetben X kromoszómához kötött mentális retardációra van gyanú a fiú nem, autizmus, viselkedészavar, a családban más férfiak érintettsége, valamint a durva dysmorphiák hiánya alapján. 42 beteg esetében jelenleg diagnosztikus gyanú sincs, esetükben a teljes exom szekvenálás megfontolandó lenne, de megint csak negatív array CGH birtokában, és ha mindezen költséges vizsgálatokat el is végeznénk, a betegek jelentős hányada valószínűleg akkor sem jutna diagnózishoz.

36 betegnél már pusztán ezen összefoglaló megírásakor, adataik elemzése révén erős diagnosztikus gyanú ébredt bizonyos kórképekre, az ő további útjuk így jól körvonalazható – közülük egynél már igazolódott is Di-George szindróma. Nem csupán napjaink genetikai vizsgálómódszerei fejlődnek tehát gyors ütemben, hanem a klinikus nagyszámú beteg vizsgálatából szerzett tapasztalatai is gyarapodnak, vagyis a sok megoldatlan eset több megoldott esetet is jelent.

Megbeszélés

A ritka betegségek diagnózisa és menedzsmentje az orvostudomány folyamatosan bővülő területe, mindamellett növekvő jelentőségű népegészségügyi probléma. Az “árva” betegségek alacsony prevaleciájának ugyanakkor súlyos, krónikus, gyakran debilitáló jellegének egyedülálló kombinációja, a róluk szóló ismereteink hiánya globális összefogást sürget a betegek életminőségének javítása és a családokon belül az ismétlődési kockázat csökkentése érdekében. A kutatók, gyógyító orvosok és civil szervezetek máris nagyon sokat értek el ezen a téren.

Az elmúlt 5 ½ évben munkám célja a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Klinikai Genetikai Központjának járóbeteg-rendelésén megjelent, többszörös veleszületett rendellenes és/vagy mentálisan retardált betegek diagnózisának minél pontosabb tisztázása, prognózis, kockázatbecslés, prenatális diagnózis lehetőségének biztosítása, a betegek gondozásának irányítása, a lehetséges terápiás beavatkozások megszervezése volt. A diagnosztikus munka eredményeinek összeoglalását tartalmazza a jelen disszertáció. Egy másik fontos cél volt a különböző genetikai mechanizmusok arányának felmérése a rendelleneségek hátterében, azok nemzetközi adatokkal való összevetése, és annak körvonalazás, hogy a szigorú

hazai diagnosztikus és finanszírozási rendszer mennyire segíti vagy hátráltatja a ritka genetikai betegségek diagnózisát.

Összesen 2049 beteg klinikai adatait elemezve 741-nél (36.2%) nem gyanítottunk genetikai rendellenességet, ebbe a csoportba azok tartoztak, akiknél izoláltan fordult elő minor anomalia vagy viselkedészavar valódi mentális retardáció nélkül; akik hordozóság kimutatásának céljából vagy a propositus diagnózisának tisztázása céljából érkeztek (pl. DNS microsatellita marker analízishez adtak vérmintát). További 285 beteg infertilitás miatt kereste fel szakrendelésünket. Így összesen 1023 beteg diagnózisa várt megoldásra, akik közül 21 tünetmentes hordozónak bizonyult (mivel azonban az ő genetikai leletüknek jelentősége van prenatális diagnózis szempontjából, őket a diagnosztizált, „feno/genotípusosan kóros” betegek csoportjába soroltam. 1002 volt a fenotípusosan kóros egyének száma (2049-741-285-21). Közülük a mentálisan retardált betegek száma 573, a csak morfológiai eltéréseket mutatóké 429. Összesen 658/1023 beteg kapott megbízható diagnózist: 220 esetben (21.5%) G-sávozással látható kromoszomális okra, 40 esetben (3.9%) FISH vizsgálattal detektálható mikrodelécióra (beleérve 4 subtelomericus átrendeződést), 6 esetben patológiás szubmikroszkopikus kópiaszám változásra (0.6%, irreleváns adat a módszer korlátozott hozzáférése miatt) derült fény. 110 betegnél (10.7%) mendeli betegség igazolódott, 4-nél (0.4%) metilációs zavar, 4-nél (0.4%) uniparentális diszómia, 3-nál (0.3%) mitochondrialis, 22-nél (2,2%) multifaktoriális eredetet sikerült azonosítani. 249 betegnél (24.3%) értünk el fenotípusos tüneteken alapuló, de molekulárisan meg nem erősített diagnózist, 365 beteg diagnózisa (35.7%) tisztázatlan maradt.

Mivel összehasonlítás alapjául szolgáló nemzetközi adatok csak a mentálisan retardált betegcsoportra vonatkozóan állnak rendelkezésre, egy következő lépésben az 573, mentálisan retardált beteg etiológiai besorolását végeztem el. Rauch és mtsai 2006-ban készült közleményére

támaszkodva a következő hasonlóságokra és különbségekre derült fény: Számbeli kromoszómaaberrációkat 19.5%-ban azonosítottunk (vs. 11.3% a fenti publikációban), az array CGH-ből nyert adataink nem képezik összehasonlítás alatt a módszerhez való hozzáférés már említett hiányosságai miatt (0.6% vs. 6.6% Rauch szerint); az azonosított mikrodélációk aránya 5.6% volt (vs. 5.3%), tehát körülbelül azonos, a mendeli/monogénes kórképeké 5.4 % vs. 7.5% amelynek háttérében a klinikai felismerés hiányán túl a molekuláris genetikai vizsgálatok jelentős részének kizárólag külföldi, és igen tekintélyes bürokratikus munka árán való hozzáférése állhat.

A subtelomericus átrendeződések detektálási rátája megegyezett (1.2 vs. 1.3%), és a tisztázatlan etiológiájú kórképek aránya is hasonló volt, 53.9% vs. 59.3%.

Eredeti megfigyelések

- Magyarországon ez az első olyan vizsgálat, amely a ritka genetikai betegségek diagnosztikájának lehetőségeit, a diagnosztikus munka (klinikai és laboratóriumi tesztek) értékét, hiányosságait méri fel nagy betegszámon
- 2049, a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet genetikai járóbeteg rendelésén megjelent egyén vizsgálata révén 1023 kóros fenotípusú beteget emeltünk ki. Széles körű hazai és nemzetközi kollaborációs munka eredményeként klinikai diagnosztikához 658/1023 (64.3%)-ban jutottunk, genetikai teszttel alátámasztott diagnosztikához 387 esetben (37.8%), 365 (35.7%) beteg esetében a diagnózis tisztázatlan maradt.
- A felismert mikrodélációs szindrómák felismerése 9-szeresére emelkedett az elmúlt 5 és fél évben
- Fibroblast-bankot hoztam létre a postmortem vizsgálatok DNS-igényének biztosítása érdekében

- Hazánkban elsőként és a nemzetközi irodalomban közölt néhány eset egyikeként felismert ritka kórképeket diagnosztizáltam: Niemann-Pick C, GAMT deficiencia, Mowat-Wilson, SMMCI, Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson, Phelan-McDermid, Sotos, 3q29 deléció, Kleefstra, és Hermansky-Pudlak klinikai és genetikai szinten, kiterjedt kollaboratív munkával.
- A pontos diagnózis birtokában 6 esetben került sor prenatalis vizsgálatra, 2 esetben egészséges gyermek született, 4 esetben a terhesség megszakítására került sor.
- Élő, rendszeres kollaborációt építettem ki a világ egyik élvonalbeli szindromatológusával, Prof. Raoul Hennekam-mal, valamint Dr. Alida Knegt-tel, aki vállalta laboratóriumi munkatársaink képzését az array CGH hazai bevezetéséhez.
- A külföldi kooperációban elvégzett CGH vizsgálatok eredményei segítségével annak hazai bevezetésének szükségességére hívtam fel a figyelmet
- A genetikailag igazolt esetek aránya csaknem valamennyi ismert genetikai etiológia esetén eléri, a G-sávozással látható kromoszómaaberrációk esetén meghaladja, a szubmikroszkopikus kópiaszám-változások esetében alulmúlja a nemzetközi adatokat.

Összefoglalás

A ritka genetikai betegségek diagnózisa és klinikai menedzsmentje általában igen nehéz, idő- és költségigényes feladat. Olykor maga a felismerés is – a cytogenetikai, biokémiai és molekuláris vizsgálatokról nem is beszélve – éveket vehet igénybe, melynek oka az egyes betegségekről rendelkezésre álló ismereteink hiánya, a diagnosztikus lehetőségek nem megfelelő hozzáférhetősége, a zavaros betegutak. Számos ritka betegség rapid hanyatlást okozó, vagy életminőséget súlyosan romboló természetű, a betegek egy része nem él elég ideig ahhoz, hogy diagnózishoz jusson. Pedig a várható kimenetel körvonalazása, a családon belüli ismétlődés kivédése, az esetleges terápiás lehetőségek időben történő elkezdése miatt fontos lenne az időben felállított diagnózis.

Jelen dolgozatában a szerző saját (és a laboratóriumi diagnózisban részt vevő sokan mások) eredményeit elemzi a mentálisan retardált és/vagy többszörös veleszületett rendellenességes betegek genetikai diagnosztikájának területén. Meghatározza az egyes etiológiai csoportok részesedését a veleszületett rendellenességek kialakulásában, és összehasonlítja azokat más szerzők adataival, felhívva a figyelmet a hazai diagnosztika hiányosságaira és annak lehetséges megoldásaira.

Néhány, általam felismert ultra-ritka szindróma esetismertetésére is kitértem.

Adataink azt mutatják, hogy a G-sávozással kimutatható kromoszómarendellenességek, az ismert mikrodeléciók, az uniparentális diszómiák és metylációs zavarok kimutatásában, valamint az extrém ritka szindrómák felismerésében elérjük a nemzetközi színvonalat – ezt a következtetést számadatok és elfogadott közlemények is alátámasztják. Diagnosztizált eseteink megerősítik azt a van Karnebeek és mtsai által a közemúltban közzétett véleményt, mely szerint a

magas szintű dysmorphologiai értékelés 62%-ban abszolút szükséges volt a korrekt diagnózishoz, 79%-ban pedig jelentősen hozzájárult ahhoz.

Sokat kell fejlődnünk azonban a monogénes kórképek (beleértve az anyagcserebetegségeket), az X-hez kötött mentális retardációk, a nem szindrómás mentális retardációk, és a kromoszomális szubmikroszkopikus pathológiás kópiaszám-változások diagnosztikájának terén – világos, hogy az array CGH módszerének hazai bevezetése tovább nem odázható.

Logikus, hogy a centralizciónak megfelelően külföldi szakértői centrumok, laboratóriumok által végzett munkára is támaszkodjunk, a jelenlegi engedélyeztetési és finanszírozási rendszer bonyolult, hosszadalmas volta azonban jelentősen akadályozza ennek gördülékenységét. Nagyon nagy szükség lenne tehát egyes, gyakrabban rendelt külföldi vizsgálatok ill. egyes, eddig mindig jól teljesített külföldi laboratóriumok által kínált vizsgálatok bevonására a rutin finanszírozásba, a betegek és biológiai minták útjának egyszerűbbé tételére, a szindromatológus óriási háttérmunkájának, kereső, gondolkodó, és szervezési feladatainak elismerésére, és a jelenleg létező, rendkívül hiányos diagnózis- és beavatkozás-kódszámrendszer frissítésére mintegy a ritka betegségek „láthatóvá tételére”.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki mindazoknak, akik tudásukkal, munkájukkal, segítségükkel nagyban hozzájárultak az itt bemutatott diagnózisokhoz:

Prof. Dr. Oláh Éva professzorasszonynak, tanítómnak és témavezetőmnnek mindazért a tudásért, szakmai irányításért és bizalomért, amit az évek során megosztott velem, és aki valahogy felfedezte bennem a genetikust. A vizsgálósztalok papírtörlőire skiccelt kromoszómarajzaira mindig emlékezni fogok.

Köszönöm **Prof. Dr. Balla György intézetvezető, akadémikus professzor úrnak**, a Gyermekgyógyászati Intézet igazgatójának, hogy biztosította a munkám folytatásához szükséges szakmai és tárgyi feltételeket, és lehetőséget adott a ritka genetikai rendellenességek diagnózisának folytatására.

Prof. Dr. Raoul Hennekam professzor úrnak, az amszterdami Academisch Medisch Centrum szindromatológus professzorának stabil és azonnali szakmai segítségéért, ha egy gyermek állapota úgy kívánta.

A genetikai munkacsoportunk tagjainak: **Dr. Balogh Ezsébet** tanárnőnek, **Dr. Ujjfalusi Anikó adjunktusnőnek**, **Bessenyei Beáta** és **Mokánszki Attila** molekulárbiológusoknak és a szakasszisztenseknek: **Orvos Gábornénak**, **Bodnár Ferencnének** és **Nagy Évának** a cyto- és molekuláris genetikai diagnózisokban nyújtott fantasztikus munkájáért, káprázatos szakmai tudásukért.

Dr. Lia Knegt-nek, az AMC molekuláris cytogenetikai laboratóriumának vezetőjének az array CGH vizsgálatokért.

Különleges köszönet illeti **Dr. Balogh István Tanár Urat**, **Prof. Dr. Berényi Ervint**, valamint **Dr. Bereczky Zsuzsanna Tanárnőt**– a veleszületett rendellenességben szenvedő gyermekek molekuláris biológiai és neuroimaging vizsgálataiért, a mindennapi együttműködésért.

Hálás vagyok **Prof. Dr. Halmos Gábornak**, a Biofarmácia Intézet vezetőjének, **Prof. Dr. Kiss Csongornak**, a Gyermekhaematológia Tanszék vezetőjének, **Dr. Szegedi Istvánnak** és **Gyurina Katalinnak** a fibroblaszt-tenyésztéshez nyújtott műszeres támogatásukért, a csontvelőbiopsziáikért.

Külön köszönetemet fejezem a társszakmák képviselőinek, akik különös elhivatottsággal és türelemmel adják szaktudásukat a mentálisan károsodott gyermekek diagnózisához: **Dr. György Ilona**, **Dr. Hortobágyi Tibor**, **Dr. Lengyel András**, **Dr. Csízy István**, **Dr. Horkay Edit**, **Dr. Szilvássy Judit**, **Dr. Tóth Judit**, **Dr. Batta Tamás**, **Dr. Szeverényi Csenge**, **Dr. Zsadányi Judit**, **Dr. Csüllögh Zsuzsa**, **Dr. Merő Gabriella**, **Dr. Kántor Katalin**, **Dr. Darvas Éva**.

Köszönet illeti **Dr. Szabó Júliát** (Actelion Pharmaceuticals), és **Dr. Bokk Ágotát** (Genzyme-Sanofi Aventis) az előre nem látható többletköltségek teljesítésében nyújtott segítségükért.

A Klinikai Genetikai Központ korábbi és jelenlegi asszisztenseinek: **Kurcsicsné Jenei Zsuzsa** koordinátornak, **Pappné Papp Zita**, és **Zsugáné Kompár Katalin** munkatársaimnak.

A vizsgálati kérelmek támogatásáért köszönet a **Gyógyszerész- és Egészségügyi Szakmai és Módszertani Intézet**, az **OEP Nemzetközi és Európai Integrációs Főosztálya** munkatársainak és az **Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai Genetikai Tagozat vezetőinek**.

Családomnak – különösen férjemnek, **Dr. Köbling Tamásnak** – a végtelen türelemért, amivel elviselik a hosszú órákat- napokat, amit szindrómaatlaszok és Internet adatbázisok böngészésével, levelezéssel, mintaküldések szervezésével töltök.

A témához kapcsolódó előadások:

- **Diagnosztikus és terápiás lehetőséget Tangier-betegségben.** 2007. február 23., Debrecen, Nagyerdei Gyermekgyógyászati Esték:
- **Niemann-Pick C betegség – Klinikai és molekulárbiológiai aspektusok.** 2007. november 30., Eger, 13. Magyar Mucopolysaccharidosis Nemzeti Konferencia
- **Tapasztalatok az I. típusú mucopolysaccharidosis enzimpótló terápiájával.** 2008. március 29., Pécs, Fialat Gyermekgyógyászok Konferenciája
- **Ritka genetikai szindrómák.** 2008. június 7., Miskolc, a Magyar Gyermekorvosok Társasága Északkelet-Magyarországi Szakcsoporthülése
- **Ritka genetikai szindrómák – esetbemutatók.** 2008. július 12., Pécs, Magyar Humángenetikai Társaság VII. Kongresszusa
- **Ritka genetikai szindrómák – esetbemutatók.** 2009. április 3-5., Kőszeg, Fialat Gyermekgyógyászok Konferenciája
- **Niemann-Pick C betegség klinikai és biokémiai aspektusai.** 2009. dec. 04-05. Visegrád; Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság 8. Tudományos Konferenciája
- **Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson szindróma- a blepharosphimosis-mentális retardáció társulásának egy különleges esete.** 2010. szeptember 4. Debrecen, a Magyar Humángenetikai Társaság VIII. kongresszusa
- **Amikor nincs dysmorphia.** 2011. május 16. Debrecen, az MTA Debreceni Akadémiai Bizottság I. sz. Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának tudományos ülése
- **Pompe-kór: Tapasztalataink az első hazai gyermekest enzimszubsztitúciós kezelésével.** 2011. június 4. Eger, a Magyar Gyermekorvosok Társasága Északkelet-Magyarországi Területi szervezettének Tudományos Ülése
- **Hurler-kór: Tapasztalataink két, MPSI. beteg enzimszubsztitúciós és csontvelőtranszplantációs kezelésével.** 2011. június 4. Eger, a Magyar Gyermekorvosok Társasága Északkelet-Magyarországi Területi szervezettének Tudományos Ülése

- **Endocrine and neuroanatomical findings in a case of Solitary Median Maxillary Central Incisor Syndrome resembling Turner phenotype.** 2011. július 2-5., Porto, 8th European Cytogenetics Conference; poszter.
- **Niemann-Pick C betegség – a juvenilis és adult típusok főbb klinikai jellemzői.** 2011. szeptember 2., Pécs, Magyar Gyermekorvosok Társaságának Nagygyűlése
- **Case report on the first Hungarian pediatric Pompe disease case.** 2011. október 28. Rotterdam, Pompe Disease Expert Day
- **A Niemann-Pick C-ről.** 2012. április 19-21. Budapest, a magyar Gyermekneurológiai, Idegsebészeti és Ifjúságpszichiátriai Társaság XXXVI. Kongresszusa.
- **Adult típusú Niemann-Pick C.** 2012. November 22-24. Debrecen, a Magyar Ideg-és Elmeorvosok Társaságának XXXV. vándorgyűlése
- **GM1 gangliosidosis – ritka lysosomális tárolási betegség.** 2012. Szept. 07., Tapolca a Magyar Gyermekgyógyászati Társaság nagygyűlése.
- **Unexplained mental retardation with or without multiple congenital anomalies –** 2012. Október 13. Debrecen, az MTA Debreceni Akadémiai Bizottság I. sz. Orvostudományi és Biológiai Szakbizottságának tudományos ülése
- **Javaslatok a ritka betegségek diagnosztikájának javítására Magyarországon –** 2012. November 16. Szakértői meghallgatás az Egészségügyi Minisztériumban.
- **Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient –** 2013. Március 15-7. Bécs, 5th Scientific Symposium on Niemann-Pick C. Poster.
- **Clinical utility of array CGH – case presentations.** 2012. Febr. 16. Debrecen, HealthTIES Szimpózium

Iktatószám: DEENKÉTK/298/2013.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Szakszon Katalin

Neptun kód: WWJ16X

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szakszon, K.**, Salpietro, C., Kakar, N., Knekt, A.C., Oláh, É., Dallapiccola, B., Borck, G.: De novo mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B in two patients with Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson syndrome.
Am. J. Med. Genet. A. 161 (4), 884-888, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.35848>
IF:2.304 (2012)
2. **Szakszon, K.**, Szegedi, I., Magyar, Á., Oláh, É., Andrejkovics, M., Balla, P., Lengyel, A., Berényi, E., Balogh, I.: Complete recovery from psychosis upon miglustat treatment in a juvenile Niemann-Pick C patient.
Eur. J. Paediatr. Neurol. "accepted by publisher", 2013.
IF:1.982 (2012)
3. **Szakszon K.**, Balogh E., Ujfalusi A., Bessenyei B., P. Szabó G., Balogh I., Oláh É.: Ritka genetikai betegségek klinikai és genetikai diagnosztikájában szerzett tapasztalataink a kelet-magyarországi régióban (2007-2013).
Orv. Hetil. "közlésre elfogadva", 2013.
4. **Szakszon, K.**, Felszeghy, E., Csizy, I., Józsa, T., Káposzta, R., Balogh, E., Oláh, É., Balogh, I., Berényi, E., Knekt, A.C., Ilyés, I.: Endocrine and anatomical findings in a case of Solitary Median Maxillary Central Incisor Syndrome.
Eur. J. Med. Genet. 55 (2), 109-111, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.11.002>
IF:1.685



5. **Szakszon, K.**, Berényi, E., Jakab, A., Bessenyei, B., Balogh, E., Köbling, T., Szilvássy, J., Knegt, A.C., Oláh, É.: Blepharophimosis mental retardation syndrome Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson type - New findings with neuroimaging.
Am. J. Med. Genet. A. 155 (3), 634-637, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33837>
IF:2.391

További Közlemények

6. Demuth, I., Dutrannoy, V., Marques, W., Neitzel, H., Schindler, D., Dimova, P.S., Chrzanowska, K.H., Bojinova, V., Gregorek, H., Graul-Neumann, L.M., Moers, A., Schulze, I., Nicke, M., Bora, E., Cankaya, T., Oláh, É., Kiss, C., Bessenyei, B., **Szakszon, K.**, Gruber-Sedlmayr, U., Kroisel, P.M., Sodia, S., Goecke, T.O., Dörk, T., Digweed, M., Sperling, K., Sá, J., Lourenco, C.M., Varon, R.: New mutations in the ATM gene and clinical data of 25 AT patients.
Neurogenetics. 12 (4), 273-282, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-011-0299-0>
IF:3.354
7. **Szakszon, K.**, Veres, Z.L., Boros, M., Kiss, S.S., Nagy, B., Bálega, E., Papp, Á., Németh, E., Pataki, I., Szabó, T.: Successful surgical intervention in a case of spontaneous chylothorax in an infant unresponsive to conservative therapy.
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (4), 178-180, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/IMAS.2.2010.4.6>
8. **Szakszon, K.**, Csízy, I., Szabó, T.: Early introduction of peritoneal dialysis may improve survival in severe sepsis.
Pediatr. Emerg. Care. 25 (10), 599-602, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181b922ba>
IF:0.916
9. Orsó, E., Moehle, C., Boettcher, A., **Szakszon, K.**, Werner, T., Langmann, T., Liebisch, G., Buechler, C., Ritter, M., Kronenberg, F., Dieplinger, H., Bornstein, S.R., Strömmel, W., Schmitz, G.: The satiety factor apolipoprotein A-IV modulates intestinal epithelial permeability through its interaction with alpha-catenin: Implications for inflammatory bowel diseases.
Horm. Metab. Res. 39 (8), 601-611, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-984466>
IF:2.254

Összesített impakt faktor: 14.886

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 8.362

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2013.09.13

