



ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΑΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

«ΤΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΝ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗ (Ε-Ι)»



Σπουδάστριες:

- Δομούζη Σταυρούλα , ΑΜ.: 11752
- Τζιόλη Στεφανία , ΑΜ.:11841

Εισηγητής: Κ. Ταφιάδης Διονύσης

Ιωάννινα 2012

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

*«Κάθε φορά που γεννιέται ένα παιδί , ακόμα και αν έχει ιδιαιτερότητες ,
παραμένει ένα θαύμα της φύσης...!!»*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Εκφράζουμε τις θερμές μας ευχαριστίες , προς τον κύριο Ταφιάδη Διονύση, επιβλέποντα και καθοδηγητή της πτυχιακής μας εργασίας. Επίσης , θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους καθηγητές-τριες της σχολής μας για τις γνώσεις και την πολύτιμη βοήθεια που μας προσέφεραν καθ'όλη την διάρκεια των σπουδών μας. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στις οικογένειες μας που είναι πάντα δίπλα μας και μας στηρίζουν.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία εξετάζουμε τα σύνδρομα που υπάρχουν στο βιβλίο του Robert Sphrintzen με τίτλο “Syndrome Identification for Speech Language Pathology” από το γράμμα E-J. Σκοπός μας ήταν η συλλογή νέων στοιχείων που προέκυψαν την τελευταία δεκαετία και προγενέστερα για τα σύνδρομα αυτά, μέσα από δημοσιευμένα έγκυρα επιστημονικά άρθρα. Τα σύνδρομα που παρατίθενται σχετίζονται με διαταραχές φωνής, λόγου, αντήχησης, ακοής, σίτισης και γλωσσικής ανάπτυξης. Επιπρόσθετα, παραθέτουμε στοιχεία για την αναγνώριση των συνδρόμων, για το αιτιολογικό τους υπόβαθρο, καθώς επίσης και για την εξέλιξη και πρόγνωση αυτών. Επιπλέον, σημαντικά είναι τα στοιχεία που διαφοροποιούν τα σύνδρομα από άλλες διαταραχές με σκοπό την αποφυγή μιας λανθασμένης διάγνωσης και ως εκ τούτου μιας λανθασμένης λογοθεραπευτικής αντιμετώπισης. Τέλος, τα κλινικά στοιχεία που επηρεάζουν τα μέρη του σώματος, συμβάλλουν στην αναγνώριση του εκάστοτε συνδρόμου, στη διαφοροποίηση του καθώς και στην κατάλληλη αντιμετώπιση του.

Πίνακας Περιεχομένων

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ΟΝΟΜΑ: EEC Syndrome	6
ΟΝΟΜΑ: Ellis – van Greveld Syndrome	9
ΟΝΟΜΑ: Escobar Syndrome	12
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	15
ΟΝΟΜΑ: Fabry syndrome	18
ΟΝΟΜΑ: Facio – cardio – renal syndrome	21
ΟΝΟΜΑ: Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy	24
ΟΝΟΜΑ: Femoral Hypoplasia Unusual Facies Syndrome	28
ΟΝΟΜΑ: Fetal Alcohol Syndrome	32
ΟΝΟΜΑ: FG Syndrome	36
ΟΝΟΜΑ: Filiform Adhesions and Cleft Lip - Palate	40
ΟΝΟΜΑ: Freeman - Sheldon Syndrome	42
ΟΝΟΜΑ: Frontometaphyseal Dysplasia	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	48
ΟΝΟΜΑ: GAPO Syndrome	54
ΟΝΟΜΑ: Golabi – Rosen Syndrome	57
ΟΝΟΜΑ: Goldberg – Shprintzen Syndrome	61
ΟΝΟΜΑ: Goltz Syndrome	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	68
ΟΝΟΜΑ: Hajdu - Cheney Syndrome	72
ΟΝΟΜΑ: Hallerman - Streiff Syndrome	75
ΟΝΟΜΑ: Hecht Syndrome	78
ΟΝΟΜΑ: Hemihypertrophy	81
ΟΝΟΜΑ: Herrmann Syndrome	84
ΟΝΟΜΑ: HMC Syndrome	86
ΟΝΟΜΑ: Holoprosencephaly	88
ΟΝΟΜΑ: Homocystinuria	92
ΟΝΟΜΑ: Hunter Syndrome	95
ΟΝΟΜΑ: Hurler Syndrome	99
ΟΝΟΜΑ: Hypochondroplasia	103
ΟΝΟΜΑ: Hypohidrotic (Anhidrotic) Ectodermal Dysplasia	105
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109
ΟΝΟΜΑ: Jackson – Weiss Syndrome	116
ΟΝΟΜΑ: Johanson – Blizzard Syndrome	118
ΟΝΟΜΑ: Johnson – McMillin Syndrome	122
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	124

ONOMA: EEC Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Εκτροδακτυλία(*Ectrodactyly*), εξωρμική δυσπλασία και σχιστία (*ectodermal dysplasia, and clefting*).

Η EEC είναι μια εύκολα αναγνωρισμένη διαταραχή πολλαπλών ανωμαλιών λόγω του συνδυασμού της σχιστίας, των ανωμαλιών των χεριών και των ποδιών, των οδοντικών ανωμαλιών και των ανώμαλων μαλλιών. Επειδή όλες αυτές οι δυσμορφίες είναι εύκολο να αναγνωριστούν ακόμη και από την περιστασιακή εξέταση. Η EEC είναι ένα σύνδρομο όπου οι περισσότεροι νοσοκομειακοί γιατροί θα είχαν μικρό πρόβλημα αναγνώρισης. Ωστόσο τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου παρουσιάζουν αξιόλογες παραλλαγές και η άποψη πως κανένα σύμπτωμα δεν αποτελεί υποχρεωτικό εύρημα καθιστά αναγκαία την προσεκτική αξιολόγηση. (*G. Annerev, T. Andersson, G. Lindgren, S. Kjartansson, 1991*) Η EEC είναι επίσης ένα από τα διάφορα σύνδρομα με μικτό τύπο σχιστίας μέσα σε ένα γενεαλογικό δέντρο (*single pedigree*). Με άλλα λόγια, μερικά άτομα στην ίδια οικογένεια μπορεί να είχαν υπερωισχιστία, ενώ άλλα να είχαν χειλεοσχιστία και υπερωισχιστία. Οι μικτού τύπου σχιστίες μέσα στην ίδια οικογένεια εμφανίζονται μόνο σε συνδρομικές (*syndromic*) σχιστίες. Υπάρχει χαρακτηριστική μεταβλητότητα της έκφρασης.

Αιτιολογία : Αυτοσωματική κυρίαρχη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο 7q11.2-q21.3. Ο μεταγραφικός παράγοντας p63 ο οποίος ρυθμίζει την εξωδερμική, στοματοπροσωπική και γενικότερη ανάπτυξη της κεφαλής, έχει συνδεθεί με μια ομάδα από αυτοσωματικές εξωδερμικές δυσπλασίες που συνδέονται με στοματοπροσωπικά ελλείμματα και ανωμαλίες άκρων. Μετάλλαξη στο γονίδιο p63 έχει εμφανιστεί και στο EEC σύνδρομο. (*Yvonne E. Chiu, M.D., Beth A. Drolet, M.D., Kelly J. Duffy, Ph.D., Kristen E. Holland, M.D, 2011*).

Διαταραχές Λόγου : Οι αρθρωτικές διαστρεβλώσεις είναι κοινές στο σύνδρομο λόγω των μεγάλων κενών που προκαλούνται από τα εκ γενετής ελλείποντα δόντια και τα ανώμαλα, μικρά και δυσμορφικά δόντια. Η άνω γναθιαία υποπλασία και η κακή σύγκληση των δοντιών τύπου III προκαλούν επίσης τις πρόσθιες υποχρεωτικές διαστρεβλώσεις και τη γλωσσική εξώθηση. Η υπερωισχιστία ή η χειλεοσχιστία και η υπερωισχιστία μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αρθρωτικά

αντισταθμιστικά μοτίβα. Η εμφάνιση βαρηκοΐας αγωγής ή νευροαισθητήριας ή ακόμη και κώφωσης στο 13% των περιπτώσεων, επιφέρει δυσλειτουργίες της φωνολογικής ενημερότητας. (S.E. Clements, T. Techanukul, D. Coman, J.E. Mellerio, J.A. McGrath, 2009).

Διαταραχές σίτισης : Η πρόωμη σίτιση μπορεί να περιπλεχτεί ελάχιστα από την υπερωισχιστία. Η απουσία οδοντικής κορυφογραμμής της άνω γνάθου δυσχεραίνει τη διαδικασία της σίτισης. (W.Kuster, F. Majewski P. Meinecke, 1985).

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγή απώλεια ακοής εμφανίζεται λόγω της υπερωισχιστίας. Οι περιστασιακές οσταριακές (ossicular) ανωμαλίες και η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής έχουν αναφερθεί, αλλά δεν είναι κοινές στο σύνδρομο.

Διαταραχές φώνησης : Βραχνάδα είναι κοινή.

Διαταραχές Αντήχησης : Η υπερρινικότητα μπορεί να εμφανιστεί λόγω της υπερωισχιστίας και της υπερωιοφαρυγγικής ανεπάρκειας. Η ατρίσια της ρινικής χοάνης έχει αναφερθεί ως σπάνια εύρεση και με αποτέλεσμα την υπορινικότητα.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι συνήθως κανονική, αλλά η γνωστική καθυστέρηση και η γλωσσική εξασθένιση εμφανίζεται ως ανωμαλία χαμηλής συχνότητας (περίπου στο 5 με 10% των περιπτώσεων).

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, άκρα, γεννητικό – ουροποιητικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, οφθαλμικό, δερματικό, οδοντικό

- **Κρανιοπροσωπικό :** Υπερωισχιστία με / χωρίς χειλοσχιστία (58%), άνω γναθιαία υποπλασία, ατρίσια της ρινικής χοάνης, μικροκεφαλία, υποβλεννογόνια σχιστία, (W.Kuster, F. Majewski, P.Meinecke, 1985).
- **Άκρα:** Εκτροδακτυλία(ectrodactyly), σχιστία χεριών και ποδιών, συνδακτυλία, ελλείποντα δάκτυλα, βραχυδακτυλία (W.Kuster ,F.Majewski, P. Meinecke, 1985).
- **Γεννητικό- ουροποιητικό:** Νεφρικές ανωμαλίες, ανωμαλίες ουρητήρων, υδρονέφρωση(hydronephrosis), κρυφορχιδία, υποσπαδίαση(hypospadias) .Χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης και προωρότητα, μεγάλου βαθμού επιληψίες, ορθοπρωκτική δυσπλασία, υποπλασία θυμικού, μεταστατικός κακοήθης όγκος, (Tuenjai Chuangsuwanich, Prasert

Sunsaneevithayakul, Kobkun Muangsomboon, Chanin Limwongse, 2005).

- **Κεντρικό νευρικό σύστημα** :Γνωστική εξασθένιση.
- **Οφθαλμικό**:Ευαισθησία στο φως (*φωτοφοβία*), κύστη του δακρυϊδικού ασκού δεκρυσκιστίτιδα (*dacryocystitis*)(87%), απόντα διάστικτα, φλεγμονή και μόλυνση των βλέφαρων, διαβρώσεις κερατοειδούς και στα δύο μάτια (W.Kuster, F. Majewski, P. Meinecke, 1985).
- **Δερματικό** :Μειωμένη εφίδρωση, λεπτό δέρμα, πολύ ανοιχτό δέρμα, πολύ ελαφριά εύθραυστα μαλλιά, αραιά μαλλιά, υποπλαστικά ή απόντα νύχια(79%), αραιές βλεφαρίδες και φρύδια (επηρεασμένο δέρμα στο 87%των περιπτώσεων), ξηρό-εκζεματώδες δέρμα στις παλάμες, στους αγκώνες και στα γόνατα. (S.E. Clements, T. Techanukul, D. Coman, J.E. Mellerio, J.A. McGrath, 2009).
- **Οδοντικό** :Ελλείποντα δόντια, δυσμορφικά δόντια, λεπτό σμάλτο.

Εξέλιξη και πρόγνωση :Οι ανωμαλίες που συνδέονται με το σύνδρομο *EEC* είναι παρούσες στη γέννηση και είναι μη προοδευτικές. Η βραχνάδα συσχετίζεται με τη μειωμένη εφίδρωση(*hyrohydrosis*) και την έλλειψη λίπανσης των φωνητικών χορδών. Η άνω γναθιαία υποπλασία είναι πάντα παρούσα, αλλά γίνεται σχετικά σοβαρότερη καθώς η κάτω γνάθος αυξάνεται κατά την εφηβεία. Μέχρι τα τελευταία έτη της εφηβείας η ανεπάρκεια του μέσου του προσώπου (*midface*) είναι σοβαρή. Εν μέρει, υπάρχει έλλειψη της κατακόρυφης ανάπτυξης της γνάθου λόγω του ανεπαρκούς φατνιακού οστού λόγω της έλλειψης των μικρών δοντιών με τις μικρές ρίζες. Σε περιπτώσεις χωρίς γνωστική εξασθένιση, η πρόγνωση είναι καλή. Οι λεκτικές διαταραχές μπορεί να αντιμετωπιστούν όπως σε άλλους ασθενείς με σχιστίες. Η οδοντοστοιχία μπορεί να αποκατασταθεί με την προσθετική ή με μοσχεύματα. Δεν υπάρχει καμία αντένδειξη στην χειρουργική επέμβαση της άνω γνάθου τα τελευταία χρόνια της εφηβείας. Μια εξέταση υπέρηχου συμβάλλει στην ανίχνευση ύπαρξης σχιστίας χείλους και υπερώας, ωστόσο δε μεταβάλλει την έκβαση της κύησης. Τις περισσότερες φορές ενδείκνυται για τη γενετική συμβουλευτική των οικογενειών. (G.Annerev, T. Andersson, G . Lindgren, S. Kjartansson, 1991).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η εξωδερμική δυσπλασία (*ectodermal dysplasia*) και η σχιστία εμφανίζονται και στο σύνδρομο *AEC* και το σύνδρομο *Rapp – Hodgkin*. Εντούτοις, κανένα από αυτά τα σύνδρομα δεν παρουσιάζει μείωση των δακτύλων ή τη σχιστία των χεριών και των ποδιών.

ONOMA: *Ellis – van Greveld Syndrome*

Επίσης γνωστό ως : Χονδροεξωδερμική δυσπλασία (*Chondroectodermal dysplasia*), μεσοεξωδερμική δυσπλασία (*mesoectodermal desplasia*).

Το σύνδρομο *Ellis – van Greveld* είναι μια αυτοχρωμοσωματική υπολειπόμενη σκελετική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από τα κοντά άκρα, τα κοντά πλευρά, την μεταξονική πολυδακτυλία, τα δυσπλαστικά νύχια και τα δόντια που εμφανίζονται συχνότερα στους κατοίκους της Ανατολικής Πενσυλβανίας (*the Amish*). Η πλειοψηφία των περιπτώσεων έχει αναφερθεί από το νομό της κομητείας Λάνκαστερ, της Πενσυλβανία, αλλά το σύνδρομο εμφανίζεται και σε άλλες εθνικές και φυλετικές υποομάδες. Η κατ' εκτίμηση πληθυσμιακή επικράτηση είναι 1:100.000. Επίσης, στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα(UAE), υπολογίζεται ότι το ποσοστό γεννητικότητας αυτού του συνδρόμου είναι 5.2/100,000 γεννήσεις. (Bassam R Ali, Nadia A Akawi, Faris Chedid, Mahmood Bakir, Moghis Ur Rehman, Aiman Rahmani, Lihadh Al-Gazali ,2010).

Αιτιολογία : Αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο 4q16. Όμως, σε περίπου δυο τρίτα των ασθενών με EVC σύνδρομο, μεταλλάξεις έχουν βρεθεί και στο EVC και στο EVC2 γονίδιο να είναι η υποκείμενη αιτία του συνδρόμου, καθιστώντας την μοριακή ετερογένεια αυτής της κατάστασης και την δυνατότητα συμμετοχής και άλλων γονιδίου-ων.(Bassam R Ali, Nadia A Akawi, Faris Chedid, Mahmood Bakir, Moghis Ur Rehman, Aiman Rahmani, Lihadh Al-Gazali,2010).Μόνο 25 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στο EVC γονίδιο, εκ των οποίων οι 21 μπορούν να θεωρηθούν άκυρες μεταλλάξεις. Από τις υπόλοιπες τέσσερις η μια ήταν p.K302del, και οι άλλες τρεις παρερμηνευμένες μεταλλάξεις περιελάμβαναν p.S307P, p. R443Q και p.Q896H.(Hakan Ulucan, Davut Gül, Julie C Sapp, John Cockerham, Jennifer J Johnston and Leslie G Biesecker,2008).

Διαταραχές Λόγου: Η άρθρωση μπορεί να διαστρεβλωθεί από τα μικρά ή ελλείποντα δόντια, την πρόωρη απώλεια δοντιών, και ένα κοντό χαλινό στη μεσαία γραμμή του άνω χείλους.

Διαταραχές σίτισης: Η σίτιση δεν είναι διαταραγμένη.

Διαταραχές Ακοής: Η ακοή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές φώνησης: Η φωνή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήρησης: Η αντήρηση είναι κανονική.

Γλωσσικές διαταραχές: Η νοητική καθυστέρηση είναι ένα περιστασιακό εύρημα στο σύνδρομο *Ellis – van Creveld*, αλλά στους νοητικά φυσιολογικούς ασθενείς, η γλωσσική ανάπτυξη είναι κανονική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: μυοσκελετικ, καρδιαγγειακό ουρογεννητικό,δερματικό, κρανιοπροσωπικό και δόντια

- **Μυοσκελετικό:** Γενικά κοντό ανάστημα με δυσανάλογα κοντά άκρα, υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο το ενήλικο ύψος είναι κάτω από 1,52μέτρα και μπορεί να είναι και κάτω από περίπου 1,3 μέτρα. Περιορισμός των αντιβράχιων και του κάτω μέρους του ποδιού, μεταξονική πολυδακτυλία(100%), βραχυδακτυλία (*brachydactyly*), υποπλασία του κνήμης(κνημιαίο οστό), υπεξάρθρωμα επιγονατίδος(patellar subluxation), βλαισό γόνατο(genu valgum) (*Ahman Morsy, Hiroyuki Tsuchiya, Hidenory Matsubara, Tamon Kabata, Katsuro Tomita, 2007*).Οστεοχονδροδυσπλασία(osteochondrodysplasia), οσφυϊκή λόρδωση, τραχύτητα των οστών (coarseness of bones). (*Ahman Morsy, Hiroyuki Tsuchiya, Hidenory Matsubara, Tamon Kabata, Katsuro Tomita, 2007*).
- **Καρδιακό:** Κολπική διαφραγματική ατέλεια, ενιαίος κόλπος (καρδιάς).
- **Ουρογεννητικό:** Υποσπαδίαση(*hypospadias*).
- **Δερματικό:** Υποπλαστικά νύχια,εξωδερμική δυσπλασία (*Ahman Morsy, Hiroyuki Tsuchiya, Hidenory Matsubara, Tamon Kabata, Katsuro Tomita, 2007*).
- **Κρανιοπροσωπικό και δόντια:** Βραχύς χαλινός στη μεσαία γραμμή της άνω γνάθου που προκαλεί μια εγκοπή στο άνω χείλος (όχι σχιστία) και την εξάλειψη της αύλακας του στόματος στη μεσαία γραμμή του άνω χείλους, εκ γενετής ελλείποντα δόντια, μικρά δόντια ή/και δυσπλαστικά δόντια.(*Hakan Ulucan, Davut Gül, Julie C Sapp, John Cockerham, Jennifer J Johnston ,Leslie G Biesecker,2008*).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Οι διαταραχές είναι εμφανείς στη γέννηση και αν και μη προοδευτικές, η έλλειψη ανάπτυξης των άκρων οδηγεί στο κοντό ανάστημα που γίνεται χειρότερο με την ηλικία. Ο βραχύς χαλινός άνω γνάθου μπορεί αντιμετωπιστεί χειρουργικά και η οδοντοστοιχία μπορεί να αποκατασταθεί προσθετικά ή με μοσχεύματα. Η πρόγνωση για τυπική ομιλία είναι άριστη. Επίσης, η πολυδακτυλία ή η συνδακτυλία των άνω άκρων, το βλαισό γόνατο, οι παραμορφώσεις της κοιλοποδίας(cavus) ή της στρεβλοποδίας(clubfeet) των κάτω άκρων μπορούν να διορθωθούν με την ορθοπεδική θεραπεία μέσω της χρήσης **ιλιζαροφ (ilizarov)** εξωτερικών

οστεοσυνθέσεων. (Ahman Morsy, Hiroyuki Tsuchiya, Hidenory Matsubara, Tamon Kabata, Katsuro Tomita, 2007).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Από άλλα χονδροδυστροφικά (*chondrodystrophies*) σύνδρομα με παρόμοια σκελετικά ευρήματα, όπως η αχονδροπλασία (*achondroplasia*) και η υποπλασία χόνδρου –μαλλιών (*cartilage – hair hypoplasia*) είναι ευκρινώς διαφορετικά από το σύνδρομο *Ellis – van Creveld*. Ειδικότερα, η εμφάνιση του προσώπου στο σύνδρομο *Ellis – van Creveld* είναι κανονική όπως είναι και το μέγεθος του κεφαλιού.

ONOMA: Escobar Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο πτερυγίου (*pterygium syndrome*), σύνδρομο πολλαπλού πτερυγίου (*multiple pterygium syndrome*), σύνδρομο πτερυγίου colli (*pterygium colli syndrome*) .

Το σύνδρομο *Escobar* περιλαμβάνει μια ομάδα πολλαπλών σύμφυτων (εκ γενετής) διαταραχών ανωμαλίας που χαρακτηρίζονται από πτερύγια (*webbing*) του λαιμού, των αγκώνων, ή/ και των γονάτων και των αρθρωτικών συσπάσεων (*αρθρωκύρτωση – arthrogyrosis*) Υπάρχει κάποια σύγχυση στην ονομασία αυτού του συνδρόμου, και πιθανώς ένας αριθμός διαφορετικών πολλαπλών διαταραχών ανωμαλίας έχουν βρεθεί κάτω από την ετικέτα του " συνδρόμου του πολλαπλού πτερυγίου (*multiple pterygium syndrome*)". Εδώ θα προτιμήσουμε τον όρο σύνδρομο *Escobar* από τον *Victor Escobar* που παρουσίασε τη λεπτομερή σκιαγράφιση του συνδρόμου πριν το 1980. Η χρήση του όρου σύνδρομο πτερυγίου (*pterygium syndrome*), σύνδρομο πολλαπλού πτερυγίου (*multiple pterygium syndrome*), ή σύνδρομο πτερυγίου colli (*pterygium colli syndrome*) μπορεί να είναι κάπως συγχεόμενα σε σχέση με άλλα σύνδρομα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου *prolital pterygium*. Εντούτοις το σύνδρομο *Escobar* είναι ευδιάκριτο από το σύνδρομο *prolital pterygium* (πτερύγιο στο πίσω μέρος του γόνατου).

Αιτιολογία : Αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομική ασθένεια. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή προσδιοριστεί. Σύμφωνα με έρευνες ένας παθολογικός μηχανισμός ή κάποια νευρομυική διαταραχή μπορεί να είναι υπεύθυνη για την μειωμένη κινητικότητα του εμβρύου. Όντας οι ασθενείς, μέσω των οποίων έγινε η έρευνα, υποτονικοί μετά τον τοκετό υποδείκνυαν έτσι περιορισμένη ενδομήτρια κινητικότητα. (Stephanie Spranger, Matthias Spranger, Hans-Michael Meinck, and Gholamali Tariverdian, 1995).

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση είναι εξασθετισμένη από ένα συνδυασμό διαφόρων παραγόντων. Υπάρχει συνήθως σοβαρή μικρογναθία με περιορισμένο στοματικό άνοιγμα και περιορισμό της κάτω γναθιαίας έκτασης της κίνησης. Η υπερωισχιστία με ή χωρίς τη χειλεοσχιστία μπορεί να προσθέσει τα αρθρωτικά αντισταθμιστικά μοτίβα. Πιο κοινή είναι η σοβαρή οπίσθια τοποθέτηση της γλώσσας που σχετίζεται με την περιορισμένη κίνηση της κάτω γνάθου.

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη σίτιση εξασθενεί συχνά από την παρεμπόδιση των αεραγωγών οδών και τη γλωσσόπτωση (*glossoptosis*).

Διαταραχές Ακοής : Η αγώγιμη απώλεια ακοής είναι κοινή.

Διαταραχές φώνησης : Διαταραχές φώνησης δεν έχουν αναφερθεί ή παρατηρηθεί.

Διαταραχές Αντήρησης : Και οι στοματικές και οι ρινικές διαταραχές αντήρησης μπορεί να εμφανιστούν. Η υπερνικότητα εμφανίζεται λόγω της υπερωισχιστίας. Την στοματική αντήρηση εξασθενεί από τη οπίσθια θέση της κάτω γνάθου και της γλώσσας προκαλώντας μια σοβαρά καλυμμένη στοματική αντήρηση και μπορεί να προκαλέσει την κατεύθυνση της αντήρησης μέσω της ρινικής κοιλότητας λόγω του περιορισμένου στοματικού ανοίγματος.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: κρανιοπροσωπικό μυοσκελετικό , γεννητικό , καρδιοπνευμονικό , και γαστρεντερικό:

- **Κρανιοπροσωπικό:** Μικρογναθία, υπερωισχιστία με/χωρίς χειλεοσχιστία, περιορισμένο στοματικό άνοιγμα, χαμηλή οπίσθια γραμμή μαλλιών, προς τα κάτω κλίση των βλεφαρικών σχισμών, προς τα κάτω γυρισμένοι στοματικοί σύνδεσμοι.
- **Μυοσκελετικό :** Πολλαπλά πτερύγια (*pterygia*), συμπεριλαμβανομένου του λαιμού, του διαστήματος στο πίσω μέρος του γόνατου, των αγκώνων, των σπονδυλικών ενώσεων, κυφωσκολίωση (*kyphoscoliosis*), τροπιοειδής θώρακας (*carinatum*), υποπλασία μυών. Κοντό ανάστημα. Σοβαρές συσπάσεις των δάχτυλων των χεριών και των ποδιών. Πολλαπλές αρθρωτικές συσπάσεις (*joint contractures*), συνδακτυλία. Επίσης , σε μια έρευνα που έγινε διαπιστώθηκε σε δυο αδερφές με σύνδρομο Escobar ότι είχαν σοβαρή μυική ατροφία με συμπτώματα μυοπάθειας. (Stephanie Spranger, Matthias Spranger, Hans-Michael Meinck, and Gholamali Tariverdian, 1995). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ένας κάθετος αστράγαλος (*vertical talus*) και συγγενής λорδοσκολίωση (*lordoscoliosis*). Τέλος, διμερές παραμορφώσεις του ποδιού παρατηρήθηκαν με στρεβλοποδία και rockerbottom δυσμορφία του ποδιού. (Christopher C. Dodson, MD & Oheneba Boachie- Adjei, MD, 2005).
- **Γεννητικό:** Κρυφορχιδία, μικρά αρσενικά γεννητικά όργανα, απουσία των χειλιών του αιδοίου, μικρή κλειτορίδα, υποπλαστικές θηλές στα

κορίτσια.(Stephanie Spranger, Matthias Spranger, Hans-Michael Meinck, and Gholamali Tariverdian,1995).

- **Καρδιοπνευμονικό** :Πνευμονικός περιορισμός, διεσταλμένη αορτική ρίζα(ή διαστολή της αρτηριακής ρίζας), μικρή καρδιά.
- **Γαστροεντερικό** :Κοντό προς τα πάνω μεγάλο έντερο, απύουσα σκωληκοειδής απόφυση. (*appendix*).

Εξελίξη και Πρόγνωση :Οι συσπάσεις είναι παρούσες από την γέννηση, αλλά γίνονται σταδιακά χειρότερες με την ανάπτυξη. Ακολουθεί η αποδυνάμωση των μυών. Τα πτερύγια (*pterygia*) δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά επειδή τα ζωτικής σημασίας νεύρα και η αγγείωση των οργάνων(*vasculature*) είναι ενσωματωμένα μέσα τους. Η στοματική διαχείριση είναι επίσης δύσκολη λόγω του επίμονου οπίσθιου τραβήγματος από τα πτερύγια (*pterygia*) *collis*. Ωστόσο, σε μία περίπτωση ενός κοριτσιού που περιγράφηκε έχοντας σύνδρομο Escobar με θωρακική κύφωση και θωρακική λόρδωση με συνδυασμό εκτεταμένης συμπίεσης των πνευμόνων και μειωμένη απόσταση μεταξύ του στέρνου και της σπονδυλικής στήλης έγινε χειρουργική επέμβαση σε ηλικία 18 χρονών και στέφθηκε με επιτυχία.(Christopher C. Dodson, MD& Oheneba Boachie- Adjei, MD ,2005).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση :Τα πολλαπλά πτερύγια (*pterygia*) είναι επίσης κοινά στο σύνδρομο *ropliteal pterygium*, αλλά δεν εμφανίζονται στο πάνω μέρος του σώματος. Το σύνδρομο *Noonan* και το σύνδρομο *Turner* έχουν τα πτερύγια (*pterygia*) *collis*, αλλά οι καρδιακές και οι ενδοκρινείς διαταραχές διακρίνουν αυτά τα σύνδρομα από το σύνδρομο *Escobar*.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

E

Buss, P.W., Hughes, H.E. and Clarke, A. (1995). «Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management». *Journal of Medical Genetics.*, Vol 32, 716-723.

Cahuana, A., Palma, C., Gonzales, W., Gean, E. (2004). «Oral manifestations in Ellis-van Creveld syndrome: report of five cases». *Pediatric dentistry.*, 26(3):277-82.

Chen, H., Chang, C.-H., Misra, R. P., Peters, H. A., Grijalva, N. S., Opitz, J. M. (1980). «Multiple pterygium syndrome». *Am. J. Med. Genet.*, 7: 91-102.

Goldblatt, J., Minutillo, C., Pemberton, P. J., Hurst, J. (1992). «Ellis-van Creveld syndrome in a Western Australian Aboriginal community: postaxial polydactyly as a heterozygous manifestation?». *Med. J. Aust.*, 157: 271-272.

Maas, S.M., de Jong, T.P., Buss, P., Hennekam, R.C. (1996). «EEC syndrome and genitourinary anomalies: an update». *American journal of medical genetics.*, 14;63(3):472-8.

McKusick, V. A., Egeland, J. A., Eldridge, R., Krusen, D. E. (1964). «Dwarfism in the Amish. I. The Ellis-van Creveld syndrome». *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 115: 306-336.

Morgan, N. V., Brueton, L. A., Cox, P., Grealley, M. T., Tolmie, J., Pasha, S., Aligianis, I. A., van Bokhoven, H., Marton, T., Al-Gazali, L., Morton, J. E. V., Oley, C., Johnson, C. A., Trembath, R. C., Brunner, H. G., Maher, E. R. (2006). «Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHRNA3) cause lethal and Escobar variants of multiple pterygium syndrome». *Am. J. Hum. Genet.*, 79: 390-395.

Roelfsema, N.M., Cobben, J.M. (1996). «The EEC syndrome: a literature study». *Clinical dysmorphology.*, 5(2):115-27.

Ruiz-Perez, V. L., Ide, S. E., Strom, T. M., Lorenz, B., Wilson, D., Woods, K., King, L., Francomano, C., Freisinger, P., Spranger, S., Marino, B., Dallapiccola, B., Wright, M., Meitinger, T., Polymeropoulos, M. H., Goodship, J. (2000). «Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld

syndrome and Weyers acrodistal dysostosis». *Nature Genet.* 24: 283-286, 2000.

Shalev, S. A., Spiegel, R., Hall, J. G. (2005). «A syndrome characterized by contractures and pterygia of upper body associated with umbilical hernia, short stature, and distinctive face in an Arabic family». *Am. J. Med. Genet.*, 138A: 236-240.

G. Anneren, T. Andersson, G. Lindgren, S. Kjartansson. (1991). «Ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting syndrome (EEC): the clinical variation and prenatal diagnosis.» *Clinical Genetics.*, 40: 251-262.

Yvonne E. Chiu, M.D., Beth A. Drolet, M.D., Kelly J. Duffy, Ph.D., Kristen E. Holland, M.D. (2011). « A Case of Ankyloblepharon, Ectodermal Dysplasia, and Cleft Lip/ Palate Syndrome with Ectrodactyly: Are the p63 Syndromes Distinct After All?». *Pediatric Dermatology*, Vol. 28 No. 1 15–19.

S.E. Clements, T. Techanukul, D. Coman, J.E. Mellerio and J.A. McGrath. (2009). «Molecular basis of EEC (ectrodactyly, ectodermal dysplasia, clefting) syndrome: five new mutations in the DNA-binding domain of the TP63 gene and genotype-phenotype correlation». *British Journal of Dermatology*.

W. Kuster, F. Majewski, P. Meinecke. (1985). «EEC syndrome without ectrodactyly?». *Clinical Genetics*, 28: 13&135.

Tuenjai Chuangsuwanich, Prasert Sunsaneevithayakul, Kobkun Muangsomboon, Chanin Limwongse. (2005). «Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome presenting with a large nephrogenic cyst, severe oligohydramnios and hydrops fetalis: a case report and review of the literature». *Prenat Diagn.*, 25: 210–215.

Ahmad Morsy, Hiroyuki Tsuchiya, Hidenori Matsubara, Tamon Kabata, Katsuro Tomita. (2007). « Ilizarov deformity correction of the lower limbs in Ellis-van Creveld syndrome». *Journal of Orthopaedic Science*, 12:505–509.

Bassam R Ali, Nadia A Akawi, Faris Chedid, Mahmood Bakir, Moghis Ur Rehman, Aiman Rahmani, Lihadh Al-Gazali. (2010). « Molecular and clinical

analysis of Ellis-van Creveld syndrome in the united arab emirates». BMC Medical Genetics, 11:33.

Hakan Ulucan, Davut Gül, Julie C Sapp, John Cockerham, Jennifer J Johnston, Leslie G Biesecker. (2008) .« Extending the spectrum of Ellis van Creveld syndrome: a large family with a mild mutation in the EVC gene». BMC Medical Genetics, 9:92.

Stephanie Spranger, Matthias Spranger, Hans-Michael Meinck, Gholamali Tariverdian.(1995). « Two Sisters With Escobar Syndrome». American Journal of Medical Genetics, 57:425-428.

Christopher C. Dodson, MD& Oheneba Boachie- Adjei, MD. (2005). «Escobar syndrome (multiple pterygium syndrome) associated with thoracic kyphoscoliosis, lordoscoliosis, and severe restrictive lung disease: a case report». HSSJ, 1:35–39.

ΟΝΟΜΑ: *Fabry syndrome*

Επίσης γνωστό ως : Ασθένεια Fabry, ασθένεια Aderson-Fabry, κληρονομική δυστροφη λιπίδωση (*hereditary dystopic lipidosis*).

Το σύνδρομο Fabry έχει αναγνωριστεί κλινικά για πάνω από 100 χρόνια και είναι πλέον κατανοητό ότι πρόκειται για μία γενετική ανικανότητα να διασπάσουν τα γλυκολιπίδια (*glycolipids*) έτσι ώστε να αποθηκευτούν σε διάφορους ιστούς του σώματος, ειδικότερα στα λυσοσώματα (*lysosomes*) του δέρματος, του κερατοειδή χιτώνα και των μαλακών μυών. Εμφανίζεται η ανάπτυξη κακοθών οζιδίων (*dark nodular*) γνωστό και σαν αγγειεκτασία του δέρματος, και ειδικότερα στα γενετικά όργανα, στα γόνατα, στη περιοχή του ομφαλού, στους γλουτούς και στου βλεννογόνους μύς. Επίσης, είναι πλέον γνωστό, σε σχέση με το παρελθόν, ότι και οι γυναίκες ετεροζυγότες μπορούν να επηρεαστούν σοβαρά με την νόσο fabry, αν και η εξέλιξη της νόσου σε οργανική ανεπάρκεια εμφανίζεται αργότερα στην ζωή τους και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων τείνει να είναι πιο μεταβλητή από ότι στα αρσενικά. Τέλος, σημαντικά κλινικά συμπτώματα δείχνουν ότι τα ετερόζυγα θυληκά πρέπει να θεωρηθούν ως ασθενείς και όχι ως φορείς της νόσου fabry. (A. Mehta, R. Ricci , U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, M. Ries , M. Beck, 2004).

Αιτιολογία : Φυλοσύνδετη. Το γονίδιο έχει εντοπιστεί στο X-q22. Το γονίδιο έχει κλωνοποιηθεί και χαρακτηρίζεται *GLA* και ξέρουμε ότι είναι κατά προσέγγιση 12 κιλοβάσεις (*kilobases*) σε μήκος. Η νόσος fabry προκαλείται από από φυλοσύνδετη ενδογενή διαταραχή των γλυκοσφιγγολιπιδίων που απορρέουν από την ελλειμματική δραστηριότητα της α- γαλακτοσιδάσης A, οδηγώντας στην συσσώρευση σφαιροτριοζυλοκεραμιδίου (*Gb3*) και άλλων σφιγγολιπιδίων σε διάφορα όργανα. (O.Lidove, M.-P. Chauveheid, C. Caillaud, R. Froissart, L. Benoist, S. Alamowitch, S. Doan, R. Szalat, N. Baumann, J.-F. Alexandra, P. Lavalleye, I. Klein, F. Vuillemet, F. Sedel, K. Sacré , Y. Samson, E. Rouillet, T. Papo, 2009).

Διαταραχές Λόγου : Η αποθήκευση γλυκολιπιδίων (*glycolipids*) στα χείλη και στον βλεννογόνο του στόματος μπορεί να επηρεάσει τη θέση των αρθρωτών.

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη διατροφή είναι φυσιολογική. Η σίτιση αργότερα μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα ακολουθούμενα από

εγκεφαλικά επεισόδια ή βλάβες που έχουν σαν συνέπεια τη δυσφαγία. Η σίτιση μπορεί ακόμα να επηρεαστεί από φραγή της αναπνευστικής οδού προκαλούμενη κατά τη κατάποση από τη άνω και κάτω βλεννογόνο επένδυση του αεραγωγού οδού. Η χρόνια διάρροια, η ναυτία και οι εμετοί είναι συχνοί και ενδεχομένως να διακόπτουν τις φυσιολογικές διατροφικές συνήθειες.

Διαταραχές Ακοής : Η υψηλής συχνότητας νευροαισθητήρια απώλεια είναι κοινή, συνοδευμένη από την ελάττωση της αιθουσιαίας λειτουργίας, εμβοές.(*A. Mehta, R. Ricci , U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, M. Ries , M. Beck, 2004*).

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή στα πρώτα χρόνια παρουσιάζεται φυσιολογική, αλλά σταδιακά γίνεται βραχνή λόγω της αποθήκευσης γλυκολιπιδίων (*glycolipids*) στο βλεννογόνο του φάρυγγα.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση μπορεί να γίνει υπορινική που οφείλεται σε νεοπλασίες και σε πρήξιμο της μύτης ή του βλεννογόνου του ρινοφάρυγγα.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη παρουσιάζεται συνήθως φυσιολογική αλλά αργότερα τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την αφασία.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : καρδιακό, νευρικό, νεφρικό, οφθαλμικό, δερματικό , γαστρεντερικό σύστημα.

- **Καρδιακό Σύστημα :** Στηθάγχη (*angina*), ECG ανωμαλίες, διαφραγματικές υπερτροφίες, αρρυθμίες και δύσπνοια(*A. Mehta , R. Ricci , U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, M. Ries , M. Beck, 2004*).
- **Νευρικό Σύστημα :** Χρόνια ακροπαραισθησία, παροξυσμοί, εγκεφαλικά επεισόδια, χρόνιοι πονοκέφαλοι, ζάλη, ημιπληγία, πάρεση των εγκεφαλικών νεύρων, δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος, φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος- μηνιγγίτιδα (*O. Lidove, M.-P. Chauveheid, C. Caillaud, R. Froissart, L. Benoist, S. Alamowitch, S. Doan, R. Szalat, N. Baumann, J.-F. Alexandra, P. Lavalley e, I. Klein, F. Vuillemet, F. Sedel, K. Sacre´ , Y. Samson, E. Rouillet, T. Papo, 2009*).
- **Νεφρικό :** Νεφρική ανεπάρκεια.
- **Οφθαλμικό :** Επιφανειακή κερατοειδής θολότητα , αγγειακή κάκωση του πυθμένα του οφθαλμού.

- **Δέρματικό :** Ανάπτυξη αγγειεκτασίας (κακοήθεις οζώδης μώλωπες), μώλωπες και πρηξίματα των βλεννωδών μεμβρανών.
- **Γαστρεντερικό:** κοιλιακό άλγος και διάρρεια(A. Mehta , R. Ricci , U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann,A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, M. Ries , M. Beck, 2004).

Εξέλιξη και πρόγνωση :Οι μώλωπες στο δέρμα είναι το πρώτο σύμπτωμα που εμφανίζεται σε μετέπειτα στάδια της παιδικής ηλικίας, συνήθως μετά την ηλικία των 10 χρόνων και στη συνέχεια γίνονται προοδευτικά πολυάριθμα. Το πιο σοβαρό σύμπτωμα του συνδρόμου είναι ο χρόνιος και απείθαρχος καυσώδης (burning) πόνος που αρχίζει στη παιδική ηλικία και μπορεί να αυξηθεί με την εξωτερική αλλαγή της θερμοκρασίας, την άσκηση, ή κάποια εμπύρετη ασθένεια. Αυτοί οι πόνοι μπορούν ακόμα να αρχίσουν στην παιδική ηλικία. Η νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται κατά κάποιο τρόπο αργότερα και είναι εξελικτική. Η διάρκεια ζωής είναι τυπικά μικρή, με μέσο όρο περίπου τα 45 χρόνια. Η διαταραχή είναι εξελικτικού τύπου και συνδέεται με πρωτοπαθές μεταβολικό λάθος. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση είναι πτωχή. Η νόσος fabry μπορεί να αντιμετωπιστεί με την θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT).(M Elleder,2003).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση :Σύνδρομο με πολλαπλούς μώλωπες στο δέρμα συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου των πολλαπλών πανάδων (*multiple lentiginos syndrome – σύνδρομο Leopard*), του συνδρόμου των βασικών κυτταρικών κηλίδων (ελιά) (*basal cell nevus syndrome*), και του συνδρόμου *Peutz-Jeghers*. Οι μώλωπες σε αυτά τα σύνδρομα διαφέρουν ποιοτικά από ότι στο σύνδρομο *Fabry*, και διαχωρίζεται εύκολα με στενή εξέταση.

ONOMA: *Facio – cardio – renal syndrome*

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο *Eastman – Bixler*.

Αυτό είναι σπάνιο σύνδρομο με πολύ λίγες περιπτώσεις να αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Υπάρχει μια σοβαρή νοητική καθυστέρηση και μη φυσιολογικές αντανακλαστικές – ενδείξεις σοβαρών ανωμαλιών του νευρικού συστήματος. (*Eastman and Bixler 1977*).

Αιτιολογία : Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει ακόμα εντοπιστεί ή αναγνωριστεί.

Διαταραχές Λόγου : Υπάρχει περιορισμένη ή ολική απώλεια γλωσσικής ανάπτυξης σαν δευτερεύων σύμπτωμα της σοβαρής νοητικής υστέρησης σε μερικές περιπτώσεις, και χαρακτηριστική καθυστέρηση σε πιο ήπιες εκφάνσεις της νόσου. Αντισταθμιστική αρθρωτική εξασθένηση ακολουθεί την υπερωιοσχιστία που ενδεχομένως να υπάρχει.

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη σίτιση μπορεί να παρουσιάσει δυσκολίες, λόγω της σοβαρής νευροκινητικής καθυστέρησης ή λόγω των υπερωιοσχιστίων.

Διαταραχές Ακοής : Καμιά απώλεια ακοής δεν έχει αναφερθεί ή αναγνωριστεί. Ωστόσο, μορφολογικά παρατηρούνται ανελαστικά προεξέχοντα αυτιά, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αυτιού. (N.C. Nevin, A.E. Hill, D.J. Carson., 1991).

Διαταραχές φώνησης : Καμιά διαταραχή φωνής δεν έχει αναφερθεί ή αναγνωριστεί.

Διαταραχές Αντήρησης : Υπερινικότητα είναι πιθανή σε υπερωιοσχιστίες.

Γλωσσικές διαταραχές : Υπάρχει σοβαρή βλάβη ή ολική απώλεια λόγου σε πολλές από τις περιπτώσεις. Σε πιο ήπιες μορφές οι γνωστικές λειτουργίες επηρεάζονται λιγότερο.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κεντρικό νευρικό σύστημα, νεφρικό, καρδιακό, ενδοκρινολογικό, κρανιοπροσωπικό, ανάπτυξη, μυοσκελετικό.

- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** : Υπερδιέγερση των αντανακλαστικών, κλονικοί (νευρικά τικ – clonus) σπασμοί των αστραγάλων, σοβαρή νοητική καθυστέρηση, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, γενικευμένη εγκεφαλική διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας. (*John Russell Eastman and David Bixler, 1977*).
- **Νεφρά** : Πεταλοειδής (horseshoe) νεφρά, οξεία πυελονεφρίτιδα. (*John Russell Eastman and David Bixler, 1977*).
- **Καρδιακό** : Ανωμαλίες στη φυσιολογία του οργάνου, αυξημένο μέγεθος της καρδιάς, ενδοκαρδιακή ινωελάστωση (fibroelastosis), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και βρογχοπνευμονία, πνευμονική υπέρταση λόγω στένωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, διαρρυθμικές ανωμαλίες της αριστερής κοιλίας, φλεβοκομβική αρρυθμία, κυάνωση κατά τη γέννηση παράλληλα με περιοδική αναπνοή. (*John Russell Eastman and David Bixler, 1977*).
- **Ενδοκρινής αδένας** : Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.
- **Κρανιοπροσωπικό** : Μακρύ πρόσωπο, κάθετη υπερέκταση της γνάθου, χρόνια στάση ανοιχτού στόματος, σχιστίες, υποδοντία της άνω γνάθου, ανεπάρκεια ρινικού πτερυγίου, μικρογναθία, πλαγιοκεφαλία επηρεάζοντας αρνητικά την αριστερή ινιακή κ βρεγματική περιοχή, θόλωση κερατοειδούς διμερώς. (*John Russell Eastman and David Bixler, 1977*).
- **Ανάπτυξη**: καθυστέρηση ανάπτυξης- μικροσωμία. (*N.C. Nevin, A.E. Hill, and D.J. Carson, 1991*).
- **Μυοσκελετικό**: μικρότερο μέγεθος σπλήνας και ήπατος, βουβωνοκήλη, κλινοδακτυλία των αντίχειρων διμερώς, μερική συνδακτυλία των μαλακών ιστών, γόνατα ελαφρώς περιορισμένα στο εύρος της κίνησής τους, ανεπαρκώς συντονισμένο βάδισμα (*John Russell Eastman and David Bixler, 1977*).

Εξέλιξη και πρόγνωση : Η αναπτυξιακή καθυστέρηση είναι σοβαρού βαθμού και είναι ορατή από τη γέννα. Τα χρόνια αναπνευστικά προβλήματα εμμένουν καθ' όλη τη διάρκεια ζωής. Στις περιπτώσεις με σοβαρή γνωστική διαταραχή η πρόγνωση είναι φτωχή. Σε πιο ήπιες περιπτώσεις η ανταπόκριση που θα έχει στο λόγο και στη λογοθεραπεία εξαρτάται κατά ένα βαθμό από το γνωστικό έλλειμμα.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Υπάρχουν πολλά σύνδρομα που τα χαρακτηρίζει η νοητική καθυστέρηση, το κάθετο μακρύ προσωπίο και οι καρδιακές ανωμαλίες. Συμπεριλαμβανομένου του ύπερωιο – καρδιο –προσωπικού συνδρόμου (*velo – cardio – facial syndrome*). Οι νεφρικές ανωμαλίες και η νοητική καθυστέρηση είναι κοινά και στο σύνδρομο *Rubinstein – Taybi*. Επιπλέον, η νοητική υστέρηση, η νεφρική ανεπάρκεια,

οι καρδιακές ανωμαλίες καθώς και η υπερωισχιστία αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά και στο υπερτελορισμο- μικροτία- σχιστία σύνδρομο (Hypertelorism-Microtia-Clefting syndrome).(N.C. Nevin, A.E. Hill, D.J. Carson, 1991).

ΟΝΟΜΑ: *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*

Επίσης γνωστό ως : Μυϊκή δυστροφία *Landouzy – Dejerine*.

Η προσωπομοπλατικοβραχιόνια μυϊκή δυστροφία (*Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy*) είναι η πιο συχνή μορφή μυοπάθειας (myopathy). Μόνο η μυϊκή δυστροφία *Duschenne* και η μυοτονική δυστροφία (myotonic dystrophy) είναι πιο συχνές. Έχει μια εκτιμώμενη επικράτηση πληθυσμού μεταξύ 1: 15000 και 1: 20000 (Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil, 2011). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Landouzy και τον Dejerine το 1884. Η ηλικία έναρξης είναι μεταβλητή με το 95 % των ασθενών να είναι συμπτωματικοί κατά την δεύτερη δεκαετία. (Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel, 2006). Ένας ασθενής αναγνωρίζει την ασθένεια του συνήθως στην εφηβεία του αλλά μια ακραία διακύμανση στην έναρξη αναφέρεται ότι κυμαίνεται από την πρώιμη παιδική ηλικία ως τα τέλη της δεκαετίας του πενήντα (Silvère M. van der Maarel, Rune R. Frants, George W. Padberg, 2007).

Αιτιολογία : Αυτοσωματική επικρατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει εντοπιστεί στο 4q35. Το γενετικό ελάττωμα της προσωπομοπλατικοβραχιόνιας μυϊκής δυστροφίας εγκαταστάθηκε ως μερική διαγραφή ενός αριθμού των επαναμβανόμενων τμημάτων KpnI, που ορίζεται ως D4Z4. (Silvère M. van der Maarel , Rune R. Frants , George W. Padberg , 2007). Η συστολή της επανάληψης D4Z4 σε ποσοστό μεταξύ 1 και 10 επαναλήψεων συνδέεται με την υπομεθυλίωση του DNA και την χαλάρωση της βασικής δομής της χρωματίνης. Όλα τα παραπάνω παρατηρούνται στο 95% των ασθενών με την κλασική προσωπομοπλατικοβραχιόνια μυϊκή δυστροφία, που ονομάζεται FSHD1. Το υπόλοιπο 5% των ασθενών, που ονομάζεται FSHD2 , είναι κλινικά ίδιο με το FSHD1 αλλά με έλλειψη της συρρίκνωσης της επανάληψης D4Z4 στο 4q35. (Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil, 2011).

Διαταραχές Λόγου : Αδυναμία των προσωπικών μυών η οποία οδηγεί δευτερευόντως σε αναπτυξιακές ενοχλήσεις της άνω και κάτω γνάθου με κάθετη αναπτυξιακή δομή, σε πρόσθιο σκελετικό ανοιχτό δάγκωμα, και σε μειωμένο ύψος του κάτω μέρους του προσώπου. Η κακή σύγκληση των δοντιών είναι συχνή και παρουσιάζεται σαν οπίσθια σύγκληση των γομφίων ενώ το υπόλοιπο δάγκωμα παραμένει ανοιχτό. Αυτό οδηγεί σε πρόσθια γλωσσική προεξοχή και στην αναγκαστική διαστρέβλωση και αντικατάσταση των οδοντικών – γλωσσικών και γλωσσικών – φατνιακών φθόγγων. Η άρθρωση μπορεί να είναι αργή και ελαφρώς δυσarthρική.

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη σίτιση τυπικά δεν παρουσιάζει προβλήματα ούτε με την έναρξη των μυϊκών νόσων, και η κατάποση δεν έχει υποστεί κάποια φθορά. Ωστόσο, η μάσηση μπορεί να είναι προβληματική λόγω της κακής σύγκλισης των δοντιών.

Διαταραχές Ακοής :Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα στις περισσότερες περιπτώσεις σε ποσοστό 75% των ασθενών.(Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil, 2011).

Διαταραχές φώνησης :Η φωνή παρουσιάζεται τυπικά φυσιολογική αλλά μπορεί να εντοπιστεί μέτρια δύσπνοια.

Διαταραχές Αντήρησης :Παρουσιάζεται συχνά υπερρινικότητα που σχετίζεται με την μυϊκή αδυναμία της υπερώας και του φάρυγγα.

Γλωσσικές διαταραχές :Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : καρδιο-πνευμονικό, σκελετικό, μυϊκό σύστημα, ακουστικό ,οπτικό

- **Καρδιο - πνευμονικό :** Ταχυκαρδία μετά από κόπωση, ασθένεια καρδιάς λόγω υπερτροφίας λόγω της αναπνευστικής περιστολής και άπνοια από έμφραξη, πνευμονική ανεπάρκεια. Στο 5 % των ασθενών εκδηλώνονται κολλική αρρυθμία ή σπάνια ελλείμματα αγωγιμότητας. (Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil, 2011).
- **Σκελετικό :** Δευτερογενής παραμόρφωση και διαστρέβλωση του σκελετικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των φτερών της ωμοπλάτης. Κολακευτική κλείδα, και κάθετη ανάπτυξη του σχήματος του προσώπου με υπερβολικά επίπεδη γωνία της γνάθου, θωρακική μυϊκή ατροφία, συστολές αστραγάλου(Silvère M. van der Maarel , Rune R. Frants George W. Padberg ,2007), πόνος λόγω των αλλαγών της στάσης και της χαλαρότητας των αρθρώσεων.(Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel,2006).
- **Μυϊκό :** Αδυναμία των μυών του προσώπου, του σώματος και των άνω άκρων. Η αδυναμία των ποδιών μπορεί να προκύψει αργότερα., ενδονεύρια αδυναμία, ασθενείς κοιλιακοί μυς που προκαλούν μια εξέχων κοιλιά και συμβάλουν στην οσφυϊκή λόρδωση, γλωσσική ατροφία. (Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel,2006).
- **Ακοή :** Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.
- **Οφθαλμικό :**Ανωμαλίες των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, εκφυλισμός των μυών, δυσκολία

των ασθενών να κλείσουν τα μάτια. (Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil, 2011).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Το πιο εμφανές σύμπτωμα της διαταραχής αυτής μπορεί να εντοπιστεί στην παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στη δομή του προσώπου της αυτόματης έναρξης της υπερρινικότητας, της γενικευμένη αδυναμίας του προσώπου και της νευροαισθητήρια βαρηκοΐα. Η έναρξη της αδυναμίας στο κορμό και στα άνω άκρα μπορεί να μην εμφανιστούν για πολλά χρόνια. Η διάρκεια της ζωής μπορεί να μην επηρεαστεί. . Επίσης, μια ήπια επίδραση του φύλλου έχει σημειωθεί από αρκετούς συγγραφείς, οι γυναίκες τείνουν να είναι συχνά πιο ασυμπτωματικές, με ελαφρώς μεταγενέστερη έναρξη και κάπως ηπιότερη εξέλιξη της νόσου. (Silvère M. van der Maarel, Rune R. Frants George W. Padberg, 2007). Ο ρυθμός εξέλιξης είναι αργός και σταθερός. Πολλοί ασθενείς αναφέρουν μια υποτροπιάζουσα πορεία με μεγάλες περιόδους ησυχίας που διακόπτονται από περιόδους ταχείας επιδείνωσης που αφορούν μια συγκεκριμένη ομάδα μυών. Τα επηρεαζόμενα άτομα αναπτύσσουν ποικίλους βαθμούς αναπηρίας, με το 20% των ασθενών τελικά να είναι καθηλωμένοι σε αναπηρική καρέκλα (Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel, 2006). Η υπερρινικότητα μπορεί να θεραπευτεί χειρουργικά ή προσθετικά, παρόλο που η χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να προσεγγιστεί προσεκτικά λόγω της επικινδυνότητας της αναισθησίας. Οι οδοντοπροσωπικές ανωμαλίες μπορεί να θεραπευτούν με την ορθογναθική εγχείρηση. Η απώλεια ακοής είναι συχνά πιο σοβαρή στην βρεφική νόσο και χρειάζεται μικρή παρέμβαση αλλιώς μπορεί να επηρεάσει τη μάθηση και τη γνωστική ανάπτυξη. Οι τελαγγειεκτασίες αμφιβληστροειδούς σπάνια είναι συμπτωματικές, ωστόσο χωρίς θεραπεία, ασυμπτωματικά εξιδρώματα μπορεί να οδηγήσουν στην τύφλωση και το 1% των ασθενών να αναπτύξουν απώλεια της όρασης. Επίσης η συμπτωματική αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με επεμβατική υποστήριξη πίεσης τη διάρκεια της νύχτας BiPAP ή σε βαριές περιπτώσεις να απαιτείται χρήση ανεπνευστήρα. Ακόμα, χειρουργική ωμοπλατιαία στερéωση φέρεται να ενισχύει την κινητικότητα του βραχίονα, όμως αυτή η τεχνική δεν έχει υποβληθεί σε ελεγχόμενη μελέτη. (Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel, 2006). Όμως οι μέχρι τώρα δοκιμές για την προσωποωμοπλατικοβραχιόνια μυϊκή δυστροφία ήταν απογοητευτικές γιατί αν παρατηρήθηκε κάποια θετική επίδραση, σε γενικές γραμμές αυτή δεν επιμένει ή ήταν πάρα πολύ λεπτή για να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. (Silvère M. van der Maarel, Rune R. Frants George W. Padberg, 2007). Καμία αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική δεν είναι γνωστή για να σταματήσει την εξέλιξη ή την αντίστροφη μυϊκή

αδυναμία και ατροφία στην προσωπομοπλατικοβραχιόνια μυϊκή δυστροφία. Παρ' όλα αυτά υπάρχει ένας αριθμός των παρεμβάσεων που μπορεί να παρέχει συμπτωματική και λειτουργική βελτίωση σε πολλούς ασθενείς .(Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel,2006).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η *Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy* έχει ομοιότητες, από την άποψη της μυϊκής αδυναμίας σε άλλες μυϊκές δυστροφίες, αλλά είναι σε λιγότερο βαριά μορφή. Η υπερρινικότητα μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες μορφές νευροπαθειών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου *Steinert* (μυοτονική δυστροφία), της *nemaline myopathy* και της οφθαλμοφαρυγγικής μυϊκής δυστροφίας (*oculopharyngeal muscular dystrophy*).

ONOMA: *Femoral Hypoplasia Unusual Facies Syndrome*

Επίσης γνωστό ως: Σύνδρομο αμφίπλευρης μηριαίας δυσγενεσίας με ασυνήθιστα προσωπεία (Bilateral femoral dysgenesis unusual facies syndrome), μηριαίο-προσωπικό σύνδρομο (femoral- facial syndrome).

Η αμφίπλευρη μηριαία δυσγενεσία (Bilateral femoral dysgenesis) είναι ένα ασυνήθιστο κλινικό εύρημα, αλλά εμφανίζεται σε συνδυασμό με την ακολουθία Robin. Το σύνδρομο είναι φαινομενολογικά όμοιο με το σύνδρομο ουραίας υποστροφής (caudal regression syndrome), μιας διαταραχής που προκαλείται από τερατογενή αποτελέσματα διαβήτη της μητέρας, αλλά είναι ασθένεια γενετικής αιτιολογίας με αυτοχρωματοσωμικό επικρατούν τύπο κληρονομικότητας υποθετικά βασιζόμενο σε ποικίλες περιπτώσεις με οικίες εκφάνσεις. Επίσης γνωστό ως Proximal Femoral Deficiency, ανεπάρκεια μηριαίου οστού. (M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010).

Αιτιολογία: Αυτόσωμη κυρίαρχη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί ακόμα. Είναι ένα σπάνιο και σποραδικό σύνδρομο πολλαπλών ανωμαλιών, άγνωστης αιτιολογίας, παρότι είναι γνωστό πως το 1/3 των περιπτώσεων σχετίζεται με τον μητρικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (DM). (M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010). Παρά το γεγονός ότι ο διαβήτης δεν είναι δυνατόν να θεωρείται σαφώς ως αιτιολογία του συνδρόμου, ωστόσο υπάρχει μια ισχυρή συσχέτιση. (Daniel Hurst and Donald F. Johnson, 1980).

Διαταραχές Λόγου: Η άρθρωση παρουσιάζει εξασθένηση από το αφύσικο σαγόι που προκαλείται, από τη σοβαρή μικρογναθία και το περιορισμένο άνοιγμα του στόματος. Επιπλέον, η υπερωισχιστία, συχνά πολύ εκτεταμένη (σχιστία μορφής U που σχετίζεται με την ακολουθία Robin) οδηγεί σε υπερωιοφαρυγγική (velopharyngeal) ανεπάρκεια και πιθανόν σε αντισταθμιστικές αρθρωτικές αντικαταστάσεις.

Διαταραχές Σίτισης: Στην νεογνική περίοδο, η σίτιση είναι συχνά προβληματική, διότι ο ανώτερος αεραγωγός οδός εμποδίζεται και παρατηρείται γλωσσόπτωση σας δευτερεύον σύμπτωμα της ακολουθίας Robin και της μικρογναθίας. Καθώς ο αεραγωγός οδός αποφράζεται η σίτιση γίνεται αποτελεσματική.

Διαταραχές Ακοής: Η αγώγιμη απώλεια ακοής προκαλείται από μολύνσεις του μέσου ους σαν συνοδό σύμπτωμα της υπερωιοσχιστίας, παραμορφωμένα πτερύγια με μικρό ακουστικό κανάλι. (*D.B.Pitt, I.I.Findlay, W.G.Cole, J. G. Rogers, 1982*).

Διαταραχές Φώνησης: Οι διαταραχές φώνησης δεν είναι μέρος του φαινοτύπου αυτού του συνδρόμου.

Διαταραχές Αντήχησης: Έχουν παρατηρηθεί δυο τύποι διαταραχών αντήχησης. Υπερρινική αντήχηση παρουσιάζεται συχνά σαν συνοδό σύμπτωμα της υπερωιοσχιστίας και της υπερωιοφαρυγγικής ανεπάρκειας. Η στοματική αντήχηση είναι επίσης διαταραγμένη λόγω της μικρογναθίας και της γλωσσόπτωσης με τη διαρκή οπίσθια τοποθέτηση της γλώσσας με αποτέλεσμα μια καλυμμένη στοματική αντήχηση.

Γλωσσικές Διαταραχές: Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: άκρα, γενετικά όργανα, σκελετικό, κраниοπροσωπικό, νεφρικό, οφθαλμικό, γαστρεντερικό, καρδιοπνευμονικό.

- **Άκρα:** Μηριαία υποπλασία ή απλασία, πολυδακτυλία, διάσχιση του μεγάλου δακτύλου του ποδιού, χαμηλοί αντίχειρες, πρόσθετες γενετικές ανωμαλίες που μπορούν να παρατηρηθούν στο FFC είναι συνοστέωση βραχιονίου οστού και ακτίνας, μειωμένος πρηνισμός και υπτιασμός των αγκώνων(δεν είναι εφικτή η κάμψη ή η επέκταση αυτών), συνδακτυλία, αγκύλωση αντιχείρων, ασυμμετρία οστών των ποδιών.(*M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010*), 2μερής κλινοδακτυλία στο 4ο δάκτυλο του ποδιού, πόδια συνδεδεμένα απευθείας με τον κορμό.(*Daniel Hurst and Donald F. Johnson, 1980*), βαθιά δερματικά λακκάκια πάνω από τον μεσαίο κόνδυλο του αγκώνα, σημαντική δυσκολία λυγίσματος των κάτω δακτύλων, εξάρθρωση ισχίων, σοβαρή διμερής ραιβοιπποποδία παραμόρφωση, συνοστέωση του βραχιονίου οστού διμερώς.(*Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo, 1978*), περιορισμένη κίνηση των ώμων.(*D.B.Pitt, I.I.Findlay, W.G.Cole, J. G. Rogers, 1982*).
- **Γεννητικά Όργανα:** Απουσία των εξωτερικών χειλών του αιδοίου, δυσλειτουργία ουροποιητικού συστήματος, κρυφορχιδία, μικρό πέος, απουσία μήτρας και κόλπου.(*M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010*), ανωμαλίες πρωκτού.(*Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo, 1978*).

- **Σκελετικό Σύστημα:** Δισχιδής απόκρυφη ράχη, σκολίωση, λόρδωση, μικρές πλευρικές ανωμαλίες, ακτινογραφίες έδειξαν 11 ζεύγη πλευρών, ιερό οστό κυρτό προς τα δεξιά με μόνο 3 σπονδύλους.(M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, and P.T. Mohide, 2010), μηνιγγομυελοκήλη ή δισχιδής ράχη.(Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo, 1978), εξάρθρωση της κεφαλής από την ακτίνα σε διμερές επίπεδο.(Gabriella Iohom, Fcarcsi, Barry Lyons, Fcarcsi, William Casey, Fcarcsi, 2002).
- **Κρανιοπροσωπικά Χαρακτηριστικά:** Μικρογναθία, μικρό κάτω χείλος, μακρύ φύμα, κοντή μύτη, μακρύ philtrum, λεπτό άνω χείλος, πιθανή ύπαρξη υπερωιοσχιστίας ή σχιστία χείλους, ανοδικής κλίσης μεσοβλεφάριας ραγάδας, δυσπλαστικά αυτιά ή χαμηλά τοποθετημένα, γλωσσόπτωση, κοντός λαιμός.(M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming P.T. Mohide, 2010), τυπικό προσωπείο, ευρεία ρινική άκρη.(Daniel Hurst and Donald F. Johnson, 1980), λεπτό vermilion. (Meinhard Robinow, Jiri Sonek, Louis Buttino, Anne Veghte, 1995), υποπλαστικά πτερύγια μύτης, κήλιδες στη μύτη, μικροκεφαλία.(Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo, 1978).
- **Νεφρικό Σύστημα:** Πρόσθετες γενετικές ανωμαλίες που μπορούν να παρατηρηθούν στο FFS είναι νεφρικές ανωμαλίες όπως νεφρική αγενεσία ή δυσπλασία, πολυκυστικά νεφρά, δισκοειδείς επινεφρίδια.(M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010).
- **Οφθαλμικό Σύστημα:** Μυωπία.(Richard P. Lampert, 1980).
- **Γαστρεντερικό Σύστημα:** Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. (D.B.Pitt, I.I.Findlay, W.G.Cole and J. G. Rogers, 1982), γαστρεντερικές ανωμαλίες.(Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo, 1978).
- **Καρδιοπνευμονικό Σύστημα:** Καρδιακό φύσημα.(Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols and Marilyn Escobedo, 1978), υποπλασία πνευμόνων.(Gabriella Iohom, Fcarcsi, Barry Lyons, Fcarcsi And William Casey, Fcarcsi, 2002). Δίλοβοι πνεύμονες.(M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Οι ανωμαλίες στο σύνδρομο της μηριαίας υποπλασίας με τα ασυνήθιστα προσωπεία (femoral hypoplasia unusual facies syndrome) είναι στατιστικά μη εξελικτικού τύπου. Ακόμα και σε σοβαρή δυσμορφία των άκρων, οι ασθενείς μπορεί να μάθουν να βαδίζουν, συνήθως με υποβοήθηση (όπως πατερίτσες). Η νοημοσύνη είναι φυσιολογική. Η πρόγνωση είναι εξαιρετική. Οι διαταραχές λόγου μπορεί να επιλυθούν θεραπευτικά μετά τη διόρθωση των φυσικών ανωμαλιών. Η

χρησιμότητα της υπερηχογραφικής αξιολόγησης στη διάγνωση κраниοπροσωπικών καθώς και οστικών ανωμαλιών θεωρείται εξαιρετικά ιδιαίζουσα. Η προγεννητική διάγνωση των ανωμαλιών του μηριαίου οστού κυμαίνεται από τις 19 έως τις 32 εβδομάδες της κύησης.(M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide, 2010). Οι πρόσθετες ανωμαλίες που προαναφέρθηκαν (περιορισμένη κίνηση των ώμων, μικρό ακουστικό κανάλι με αγώγιμη απώλεια ακοής, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση καθώς και η απουσία αιδοίου) διευρύνουν το φάσμα των χαρακτηριστικών που αναφέρθηκαν στο σύνδρομο. Τα υφιστάμενα στοιχεία ευνοούν μια κυρίαρχη μετάλλαξη ως αιτία του συνδρόμου αυτού.(D.B.Pitt, I.I.Findlay, W.G.Cole, J. G. Rogers, 1982).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Το σύνδρομο της ουραίας υποστροφής (caudal regression syndrome), συνδέεται με το μητρικό διαβήτη (martenal diabetes) που μπορεί να πάσχει η μητέρα και αναμένονται αγγειακές ανωμαλίες. Οι ασθενείς με ουραία υποστροφή ενδέχεται να παρουσιάσουν γνωστικές δυσχέρειες, ένα εύρημα το οποίο δε σχετίζεται με το σύνδρομο της μηριαίας υποπλασίας με τα ασυνήθιστα προσωπεία (femoral hyoplasia unusual facies syndrome). Υπάρχει μεγάλη ομοιότητα μεταξύ αυτών των συνδρόμων και των ασθενών. Έτσι κυριαρχεί η αίσθηση ότι οι 2 συνθήκες είναι δύσκολο να διαχωριστούν σε κλινικό επίπεδο και πιθανών αποτελούν την ίδια παθογένεια.(Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo,1978).

ONOMA: *Fetal Alcohol Syndrome*

Επίσης γνωστό ως : Επίδραση εμβρυϊκής αλκοόλης (Fetal alcohol effect), εμβρυοπάθεια αιθυλικής αλκοόλης (αιθανόλης - ethyl alcohol embryopathy).

Παρόλο που στο σύνδρομο εμβρυϊκής αλκοόλης (Fetal Alcohol Syndrome) δεν έγινε καλή σκιαγράφηση διαγνωστικής οντότητας μέχρι το 1970 η αναγνώριση των τερατογεννητικών επιδράσεων που οφείλεται στο αλκοόλ είχαν γίνει προφανώς αντιληπτά εκατοντάδες χρόνια πριν. Παρόλο που οι κλινικοί συχνά διδάσκουν το πώς να αναγνωρίζονται τα 'τυπικά' χαρακτηριστικά των συνεπειών των τερατογεννητικών επιδράσεων, η πραγματικότητα είναι ότι ο φαινότυπος είναι ποικιλόμορφος διότι η έκφραση της διαταραχής εξαρτάται από έναν αριθμό διαφορετικών μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων :

1. Το ποσοστό που καταναλώνεται από τη μητέρα
2. Η ικανότητα της μητέρας να μεταβολίζει το αλκοόλ που καταναλώνεται, πριν φτάσει στον πλακούντα και στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.
3. Το στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου και το ποσοστό επιτυχίας των συγκεκριμένων ιστών να αναπτύξουν τις περισσότερες δυναμικά προς τη παρούσα κατανάλωση αλκοόλ. Για παράδειγμα, τερατογένεση που οφείλεται στο αλκοόλ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου θα επηρεάσει δομικού τύπου ανωμαλίες, αλλά στο τελευταίο τρίμηνο τα πρόωρα αποτελέσματα θα έχουν εντόπιση στον εγκέφαλο, ο οποίος θα έχει ενεργή ανάπτυξη εκείνο το τρίμηνο, παρόλο που τα περισσότερα όργανα έχουν ήδη ολοκληρώσει την διάπλαση.
4. Η διάρκεια που είναι εκτεθειμένο στο αλκοόλ.

Συνεξετάσεις για την ποσότητα αλκοόλ που ενδεχομένως να είναι ασφαλής στο να καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τυπικά υπολογιστεί αυτές οι τέσσερις μεταβλητές, τμηματικά επειδή δεν μπορούν να αξιολογηθούν σωστά σε μεμονωμένες περιπτώσεις με συστηματικό τρόπο. Η διάγνωση του συνδρόμου της εμβρυϊκής αλκοόλης έχει γίνει βασισμένη στο ιστορικό της μητέρας που κατανάλωνε αλκοόλ (η πατρική (paternal) κατανάλωση δεν είναι τερατογεννητική) ώστε τα αποτελέσματα που έχουν αξιολογηθεί αναδρομικά σε άτομα και στα ιστορικά που έχουν παρασχεθεί από τις αλκοολικές μητέρες μπορεί να μην είναι εντελώς ακριβή, παρόλο που τα αποτελέσματα της χρήσης αλκοόλ μπορούν να αξιολογηθούν αποτελεσματικά σε ζώα, μπορεί να μην είναι εντελώς προσαρμόσιμα στην ανθρώπινη ανάπτυξη. Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του IOM(International Organization for Migration) για τη διάγνωση ενός παιδιού με FAS απαιτούνται:

1) στοιχεία ενός χαρακτηριστικού μοτίβου του ανήλικου προσώπου, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 2 ή περισσότερα από τα βασικά χαρακτηριστικά του προσώπου FAS,

2) στοιχεία προγεννητικής ή/ και μεταγεννητικής καθυστέρησης της ανάπτυξης,

3) απόδειξη ανεπαρκούς ανάπτυξης του εγκεφάλου

4) και αν είναι δυνατόν την επιβεβαίωση της κατανάλωσης αλκοόλ από τη μητέρα (Philip A. May, J. Phillip Gossage, Wendy O. Kalberg, Luther K. Robinson, David Buckley, Melanie Manning, H. Eugene Hoyme, 2009).

Αιτιολογία : Κατανάλωση οινοπνεύματος από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ορισμένα άτομα με προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ, δεν πληρούν τα κριτήρια για το fetal alcohol syndrome. Αντιθέτως, έχουν διαγνωσθεί με μερικό FAS, καθ' ότι το αλκοόλ σχετίζεται με νευροαναπτυξιακή διαταραχή(ARND) ή ακόμη με γεννητικές ανωμαλίες.(Blair Paley and Mary J. O'Connor, 2009).

Διαταραχές Λόγου : Στην έναρξη του λόγου παρατηρείται μια καθυστέρηση ανάλογα με τον βαθμό των γνωστικών ελλειμμάτων. Η άρθρωση είναι συχνά εξασθετισμένη λόγω νευρολογικής έλλειψης συντονισμού. Τα προβλήματα των οδοντικών διαστημάτων λόγω των μικρών δοντιών και η προεξοχή των σαγονιών με την υπερτροφία των κορυφογραμμών των φατνίων, μπορεί να προσκαλέσουν αλλοίωση στην ομιλία. Σα δευτερεύον σύμπτωμα της υποτονίας μπορεί να εμφανιστεί επίμονο ανοιχτό στόμα. Αντισταθμιστικά αρθρωτικά πρότυπα συνοδεύουν την υπερωισχιστία και μπορεί να προκύψει υπερωιο – φαρυγγική ανεπάρκεια.

Διαταραχές σίτισης : Παρουσιάζονται προβλήματα στη λήψη τροφής σε πρώιμα στάδια που είναι συχνό σύμπτωμα της ατονίας, της αφιθυμίας(irritability), της έμφραξης του αεραγωγού οδού και της μικρογναθίας.

Διαταραχές Ακοής : Παρατηρείται συχνά αγωγήμη απώλεια ακοής λόγω της χρόνιας διάχυσης του μέσου ους. Ανωμαλίες του μέσου και έξω ους μπορεί επίσης να προκύψουν σε συνέπεια του πιο σοβαρού βαθμού αγωγήμη απώλειας ακοής.

Διαταραχές φώνησης : Συχνά υπάρχει βραχνάδα λόγω της κακής χρήσης φωνής στη βρεφική ηλικία από το έντονο και επίμονο κλάμα.

Διαταραχές Αντήχησης : Η υπερρινική αντήχηση συνοδεύει την υπερωιο-φαρυγγική ανεπάρκεια η οποία είναι συχνή σε περιπτώσεις με υπερωιοσχιστία.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική εξασθένηση είναι σχεδόν πάντα παρούσα. Και η δεκτική και η εκφραστική γλώσσας έχουν επηρεαστεί στον ίδιο βαθμό, εκτός αν η γνωστική εξασθένηση είναι σοβαρή, όπου τότε τα περισσότερα άτομα με αυτό το σύνδρομο αναπτύσσουν λειτουργικό γλώσσα.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κεντρικό νευρικό σύστημα, ανάπτυξη, καρδιακό, κρανιοπροσωπικό, ανοσοποιητικό, οφθαλμικό, γενετικό, επιδερμίδα, μυοσκελετικό, άκρα.

- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα :** Νοητική καθυστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες (σε ηπιότερες περιπτώσεις), νεογνική ευερεθιστότητα, ετεροτοπία της φαιάς ουσίας (gray matter heterotopia).
- **Ανάπτυξη :** Χαμηλό βάρος γέννησης και κοντό ανάστημα.
- **Καρδιακό Σύστημα :** Ανεπάρκεια κολπικής και κοιλιακής μεμβράνης, τετραλογία του Fallot, πνευμονική στένωση, αορτικό τόξο δεξιά τοποθετημένο, αμφίπλευρη εκροή δεξιάς, αμφίπλευρη εκροή δεξιάς κάθετης, ενδοκαρδιακό μέτριο ελάττωμα.
- **Κρανιοπροσωπικό :** Μικροκεφαλία, προβολή γνάθου, χειλοσχιστία, υπερωιοσχιστία, μικρογναθία, ακολουθία Robin, επίπεδο φύμα (philtrum), κοντή μύτη, κοντές βλεφαρικές σχισμές, επικανθική σχισμή.
- **Ανοσοποιητικό :** Ακολουθία D. George, ανοσοποιητική ανεπάρκεια.
- **Οφθαλμικό :** Μικρά μάτια, μικροί οφθαλμικοί δίσκοι.
- **Γεννητικό – ουροποιητικό :** Χειλική υποπλασία, υποσπαδίας (hypospadias), κρυψορχιδία, ανώμαλα νεφρά.
- **Επιδερμίδα :** Τριχοφυΐα (κυρίως στην πλάτη), αιμαγγειώματα.
- **Μυοσκελετικό :** Σκολίωση, δισχιδής ξιφοειδής, σκαφοειδής θώρακας ή θώρακας με τροπιδοειδή μορφή (excavatum ή corinatum).
- **Άκρα :** Υποπλασία νυχιών, χαρακτηριστική παλαμική αύξηση, περιορισμένη ευκινησία των αρθρώσεων, πολυδακτυλία, μικρά πόδια και χέρια.

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Τα μωρά με σύνδρομο Fetal alcohol είναι τυπικά μικρά στη γέννα. Η ανάπτυξη ακολουθεί ένα σταθερό αλλά κάτω από το κανονικό ρυθμό. Τα μωρά με το σύνδρομο Fetal alcohol συχνά είναι ευερέθιστα και μπορεί να είναι δύσκολο να τα ταΐσεις. Το αναπτυξιακό

ορόσημο παρουσιάζεται γενικά είναι αργό, συμπεριλαμβανομένου του λόγου και της ομιλίας. Οι χρόνιες μολύνσεις του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι συχνές. Η βρεφική ευερεθιστότητα δεν διαρκεί και στη παιδική ηλικία στις περισσότερες των περιπτώσεων. Η πρόγνωση εξαρτάται στη σοβαρότητα των ελλειμμάτων γνωστικών ικανοτήτων και στην εγκεφαλική δυσμορφία. Σε πιο ήπιες περιπτώσεις η πρόγνωση είναι εξαιρετική. Παρ' ότι το FAS έχει εντοπιστεί στις Η.Π.Α ήδη 35 χρόνια πριν, η ανάπτυξη, η αξιολόγηση και η παρέμβαση για ασθενείς με FAS έχει καθυστερήσει σημαντικά. Ωστόσο, ενθαρρυντικό αποτελεί το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχουν σημειωθεί αξιόλογες προσπάθειες σχεδιασμού και δοκιμαστικών παρεμβάσεων για την απόκτηση κατάλληλης και ορθής συμπεριφοράς, δεδομένου ότι τα παιδιά με FAS απαιτούν περισσότερη πρακτική εξάσκηση για την απόκτηση μιας δεξιότητας χρησιμοποιώντας οπτικά ερεθίσματα κατά τις προφορικές οδηγίες καθιστώντας απρόβλεπτη ρητή που πιθανώς να βοηθήσει να αντισταθμίσει τις δυσκολίες των παιδιών αυτών για την κατανόηση σχέσεων αιτίου και αιτιατού.(Blair Paley and Mary J. O'Connor, 2009). Όσον αφορά τη γενικότερη ψυχοσυναισθηματική ανάπτυξη συνήθεις εκδηλώσεις στην ενήλικη ζωή μπορεί να περιλαμβάνουν: κατάθλιψη, άγχος ή ψύχωση, σεξουαλική ασυδοσία, κακή κρίση, ελαττωματικός έλεγχος παρορμήσεων, ανησυχία, φτωχές δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων, αντίσταση στην αλλαγή, δυσκολία διαμόρφωσης σταθερών- ουσιαστικών σχέσεων, ευπιστία και θυματοποίηση (Albert E. Chudley, Andrea R. Kilgour, Meghan Cranston and Michelle Edwards, 2007).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η καρδιά, η υπερώα, το ανοσοποιητικό και οι μαθησιακές διαταραχές στο σύνδρομο Fetal alcohol είναι αρκετά όμοια με τις διαταραχές που παρουσιάζονται στο υπερωιο-καρδιο –προσωπικό σύνδρομο(velo – cardio – facial syndrome). Το σύνδρομο Fetal hydantoin μοιράζεται επίσης πολλά από τα κλινικά ευρήματα που αφορούν την ανάπτυξη, τα άκρα και τα καρδιακά ευρήματα.

ONOMA: FG Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο *Opitz- Kaneggia*.

Το σύνδρομο *FG* είναι ένα φυλοσύνδετο σύνδρομο της νοητικής καθυστέρησης με κλινικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τις λειτουργίες λόγου, της ομιλίας, και της ακοής. Το σύνδρομο είναι σπάνιο, αλλά είναι προφανώς άξιο αναφοράς. Οφείλει το όνομα του στα αρχικά της οικογενείας στην οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1974.(Robert L. Smith, Matthew J. Edwards, Elizabeth Notaras, Edward V. O'Loughlin, 2000), εμφανίζεται μόνο στους άνδρες(John M. Opitz, 2003).

Αιτιολογία : Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει εντοπιστεί στο *Xq12-q21.31*, αλλά δεν έχει αναγνωριστεί. Μια μετάλλαξη *p.R961W* έχει βρεθεί στο *MED12* γονίδιο. (John M. Graham Jr., Jeannie Visootsak, Elisabeth Dykens, Lillie Huddleston, Robin D. Clark, Kenneth L. Jones, John B. Moeschler, John M. Opitz, Jackie Morford, Richard Simensen, R. Curtis Rogers, Charles E. Schwartz, Michael J. Friez, Roger E. Stevenson, 2008).

Διαταραχές Λόγου : Ένα μικρό ποσοστό ασθενών με σύνδρομο *FG* έχουν σοβαρή καθυστέρηση και δεν αναπτύσσουν καθόλου λόγο, αλλά τα περισσότερα είναι με μέτρια ή ήπια καθυστέρηση και αναπτύσσουν ένα χαρακτηριστικό ομιλητικό πρότυπο το οποίο είναι προφανώς σχετιζόμενο με την όλη τους την ιδιοσυγκρασία. Οι ασθενείς με σύνδρομο *FG* είναι συχνά υπερβολικά τρυφεροί και φιλικοί τις περισσότερες φορές, αλλά ξαφνικά μπορεί να ξεσπάσουν με εκδηλώσεις οργής και παρορμητικές απροσάρμοστες συμπεριφορές με περιστασιακά βίαια ξεσπάσματα. Ο λόγος τους μπορεί να παρουσιάσει εν μέρη ψυχικές διαταραχές που περιλαμβάνουν εξάρσεις ιδεών που καταλήγουν σε μακρόσυρτο συναισθηματικό λόγο. Η υπερωισχιστία είναι ασυνήθιστο εύρημα σε αυτό το σύνδρομο αλλά όταν εμφανίζεται μπορεί να προκαλέσει αντισταθμιστικές τεχνικές άρθρωσης.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση στα πρώτα στάδια είναι συχνά διαταραγμένη και οφείλεται στην υποτονία. Η έμφραξη των αεραγωγών οδών ή η πνευμονική ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσει επιπλοκές στη λήψη τροφής. Επίσης παρατηρείται, *γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και οισοφαγίαία στένωση.*(Robert L. Smith, Matthew J. Edwards, Elizabeth Notaras, Edward V. O'Loughlin, 2000).

Διαταραχές Ακοής : Η νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής εμφανίζεται κατά προσέγγιση στο 1/3 των περιπτώσεων.

Διαταραχές φώνησης : Η συμφόρηση του κατώτερου αναπνευστικού μπορεί να προκαλέσει υγρή βραχνάδα.

Διαταραχές Αντήρησης : Παρόλο που η υπερρινικότητα μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα με σχιστίες, η υπορρινικότητα παρουσιάζεται πιο συχνά. Η έμφραξη του κατώτερου αναπνευστικού από υπερτροφία του λεμφοειδούς ιστού είναι συχνή και μπορεί να καταλήξει σε υπορρινικότητα. Η χρόνια ανοιχτή στάση του στόματος και η αναπτυξιακή μορφή της κάθετης προβολής της γνάθου συνδυάζονται με τη ρινική φραγή και την υποτονία του προσώπου.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλώσσα παρουσιάζεται βασικά πάντα με καθυστέρηση ανάλογα με τη γνωστική φθορά.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κεντρικό νευρικό σύστημα, ανάπτυξη, κρανιοπροσωπικό, γαστρο-εντερικό, άκρα, καρδιακό, Επιδερμίδα οπτικό, αναπαραγωγικό, ανοσοποιητικό, αναπνευστικό, αισθητηριακό.

- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα :** Νοητική καθυστέρηση, ADD και ADHD, απουσία ή υποπλασία του μεσολόβιου σώματος διαφάνεια κοιλιακού διαφράγματος, υποτονία, περιστασιακοί παροξυσμοί. , η εκ γενετής υποτονία με κοινή υπερχαλαρότητα εξελίσσεται σε σπαστικότητα με κοινές συσπάσεις και αστάθεια κατά το περπάτημα στην μετέπειτα ζωή.(John M. Graham, Jr., Darci Tackels,, Kurt Dibbern, Duane Superneau, Curtis Rogers, Ken Corning, Charles E. Schwartz, 1998).
- **Ανάπτυξη :** Σε ορισμένες περιπτώσεις κοντό ανάστημα.
- **Κρανιοπροσωπικό :** Μικροκεφαλία, πλαγιοκεφαλία, καθυστερημένη σύγκλιση των πρόσθιων ραφών (fontanel), ανασηκωμένο τριχωτό της κεφαλής, υπερτελορισμός (hypertelorism), περιστασιακές υπερωιοσχιστίες, κάθετος προγναθισμός, προεξέχοντα -μικρά-στρογγυλά(John M. Graham, Jr., Darci Tackels,, Kurt Dibbern, Duane Superneau, Curtis Rogers, Ken Corning, Charles E. Schwartz, 1998) αυτιά, υπερ – αναπτυγμένες έλικες (over-folded helices), υποκινητικότητα οισοφάγου.(Robert L. Smith, Matthew J. Edwards, Elizabeth Notaras, Edward V. O’Loughlin, 2000).
- **Γαστρο-εντερικά :** Χρόνια δυσκοιλιότητα, πρωκτική ατρησία ή στένωση, υπερμεγέθεις παχύ έντερο.

- **Άκρα** : Υπερτροφικά δάχτυλα ποδιού, φαρδιοί αντιχείρες και φαρδιά μεγάλα δάκτυλα στα άκρα του ποδιού, σπαστική διπληγία (John M. Opitz, 2003).
- **Καρδιακό Σύστημα** : Έλλειμμα κοιλιακής μεμβράνης, κωνοκορμικές (conotruncal) καρδιακές ανωμαλίες.
- **Επιδερμίδα:** Αποχρωματισμένες και υπέρ-χρωματισμένες περιοχές του δέρματος τοποθετημένες σε γραμμική διάταξη.
- **Οπτικό Σύστημα** : Διαστολή κερατοειδούς, εξωτροπία (exotropia).
- **Σύστημα Αναπαραγωγής:** Υποσπαδία (hypospadias), κρυφορχιδία.
- **Αναπνευστικό σύστημα:** ευαισθησία σε αναπνευστικές λοιμώξεις που συνδέεται με υψηλή παιδική θνησιμότητα (Robert L. Smith, Matthew J. Edwards, Elizabeth Notaras, Edward V. O’Loughlin, 2000).
- **Αισθητηριακή ολοκλήρωση:** υπερβολική αντίδραση στα αισθητήρια ερεθίσματα όπως αφή, ήχος, φως, πλήθη, παραλλαγές θερμοκρασίας, συναισθηματική πίεση, από του στόματος αποστροφή των υφών των τροφίμων, έτσι συχνά διαγιγνώσκονται ως άτομα με αυτισμό ή με σύνδρομο Asperger ή διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή.(John M. Opitz, 2003).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Οι ανωμαλίες που παρουσιάζονται είναι στάσιμες και εμφανίζονται στη γέννηση. Παρατηρείται μια ολική αναπτυξιακή νωθρότητα σε σχέση με τα φυσιολογικά πρότυπα. Η ομιλία συνήθως θα ανθίσει στο ξέσπασμα της δραστηριότητας της πρώτης παιδικής ηλικίας. Η πρόγνωση των επικοινωνιακών ελλειμμάτων είναι τυπικά καλή. Ωστόσο οι διαταραχές της συμπεριφοράς τείνουν να χειροτερέψουν εξελικτικά με τη πάροδο της ηλικίας. Η μετάλλαξη p.R961W στο MED12 στους άνδρες τους κάνει λιγότερο λειτουργικούς στον επικοινωνιακό τομέα σε σχέση με την κοινωνικοποίηση και τις καθημερινές δεξιότητες στην ζωής τους και βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για προβλήματα προσοχής και άγχους. Αυτά τα ελλείμματα επιμένουν στην ενήλικη ζωή τους και οδηγούν στην απογοήτευση, στα ξεσπάσματα και στην απομόνωση. Η απροσεξία και τα κοινωνικά ελλείμματα ενισχύονται από τις αλλαγές στην ρουτίνα, για αυτό τον λόγο είναι σημαντικό να παρέχεται ένα δομημένο περιβάλλον για τους άνδρες με αυτή την μετάλλαξη. Παρέχοντας επαρκείς προειδοποιήσεις των αλλαγών στις ρουτίνες είναι σημαντικό για να ελαττώσουν το άγχος τους. Η απογοήτευση και τα προβλήματα προσοχής μπορεί επίσης να αποδοθούν στις φτωχές εκφραστικές τους δεξιότητες ,έτσι η έγκαιρη και συνεχής λογοθεραπεία είναι απαραίτητη, περιλαμβάνοντας στοματοκινητικές ασκήσεις για την βελτίωση του τόνου, της δύναμης και του συντονισμού. Θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν φυσικοθεραπεία, λογοθεραπεία , εργοθεραπεία και συμπεριφορική τροποποίηση. (John M. Graham Jr.,Jeannie Visootsak,

Elisabeth Dykens, Lillie Huddleston, Robin D. Clark, Kenneth L. Jones, John B. Moeschler, John M. Opitz, Jackie Morford, Richard Simensen, R. Curtis Rogers, Charles E. Schwartz, Michael J. Friez, Roger E. Stevenson, 2008).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Πολλές από τις ανωμαλίες του συνδρόμου αυτού είναι όμοιες με αυτές που παρουσιάζονται στο υπερωιο – καρδιο – προσωπικό σύνδρομο (velo – cardio – facial), συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών ανωμαλιών, τα συμπεριφορικά πρότυπα, τη δυσκοιλιότητα, και τις γενετικές ανωμαλίες. Ωστόσο τα κληρονομικά στοιχεία του συνδρόμου FG είναι ξεκάθαρα. Πρόκειται για φυλοσύνδετη κληρονομικότητα σε αντίθεση με την αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομικότητα που παρουσιάζεται στο υπερωιο – καρδιο – προσωπικό σύνδρομο (velo – cardio – facial).

ONOMA: Filiform Adhesions and Cleft Lip - Palate

Επίσης γνωστό ως : Νηματοειδής προσκόλληση (*Filiform adhesions*) των βλεφάρων και σχιστία.

Αυτό το σύνδρομο είναι φαινομενικά διαταραχή ενός γονιδίου που προκαλεί υπερωισχιστία με ή χωρίς χειλεοσχιστία, με σχετικά λίγες επιπρόσθετες επιπλοκές. Το σύνδρομο μπορεί να είναι υπό παρατήρηση λόγω των βλεφαρικών επιπλοκών, λεπτές προσκολλήσεις ανάμεσα στο κάτω και άνω βλέφαρο και μπορεί αυτογενώς να διασπαστούν ή να είναι διαχωρισμένα στη γέννα και γι' αυτό το λόγο να είναι μη ανιχνεύσιμο από τους κλινικούς. Συνεπώς τα άτομα με το σύνδρομο αυτό μπορεί να ταξινομούνται σαν να έχουν απομονωμένη σχιστία. Εντούτοις, ο συνδυασμός των τύπων σχιστίας εμφανίζεται σε αυτό το σύνδρομο. Με άλλα λόγια, σε μία μόνο γενιά μπορεί να υπάρξουν άτομα με μόνο υπερωισχιστία και άλλοι που να έχουν απομονωμένη χειλεοσχιστία. Αυτός ο συνδυασμός των διαφορετικών τύπων σχιστίας δεν εμφανίζεται σε μη συνδρομικές σχιστίες.

Αιτιολογία : Αυτοσωμική επικρατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει ακόμα χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί.

Διαταραχές Λόγου : Η έναρξη του λόγου παρουσιάζεται φυσιολογική, αλλά μπορεί να αναπτύξει αντισταθμιστικά αρθρωτικά πρότυπα λόγω της σχιστίας. Τα αναγκαστικά λάθη τοποθέτησης μπορεί να προκύψουν σε άτομα με χειλεοσχιστία και με σχιστίες των φατνίων, με συνέπεια τη παραφθορά των ουρανικών ήχων.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση στα πρώτα στάδια παρουσιάζει αρχικά κάποια προβλήματα σε σχέση με τη υπερωισχιστία, αλλά δε προκύπτουν άλλα σοβαρά προβλήματα διατροφής.

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγή απώλεια ακοής εμφανίζεται σαν συνοδό σύμπτωμα των συχνών μολύνσεων του μέσου ους.

Διαταραχές φώνησης : Η φώνηση παρουσιάζεται φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήχησης : Η αντήχηση μπορεί να είναι υπερρινική λόγω της υπερωισχιστίας και στην ενδεχόμενης υπερώιο-φαρυγγική ανεπάρκεια.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη παρουσιάζεται φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, οφθαλμικό

- **Οφθαλμικό :** Νηματοειδής προσκόλληση που ενώνει τα κάτω και άνω βλέφαρα.
- **Κρανιοπροσωπικό :** Υπερωιοσχιστία συν /πλην χειλεοσχιστία, πτερύγια του ωτός που είναι προσκολλημένα στη περιοχή του κροτάφου.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Το αναπτυξιακό μοντέλο των παιδιών με αυτό το σύνδρομο δεν διαφέρει από το φυσιολογικό και επίσης δε παρατηρείται καμία διαφορά από τα παιδιά που δεν ανήκουν σε κάποιο σύνδρομο αλλά έχουν υπερωιοσχιστία και χειλεοσχιστία. Οι μικρής σημασίας οφθαλμικές ανωμαλίες μπορεί να αποκατασταθούν πλήρως και μπορεί να αντικαταστηθούν η σχιστία της υπερώας και χείλους.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η νηματοειδής προσκόλληση έχει αναφερθεί και στο σύνδρομο *AEC (Hay-Wells σύνδρομο)*. Παρόλα αυτά το σύνδρομο *AEC* περιλαμβάνει και την εξωδερμική δυσπλασία.

ONOMA: Freeman - Sheldon Syndrome

Επίσης γνωστό ως: Σύνδρομο σφύριγμα πρόσωπου (Whistling face syndrome), κρανιοκαρποταρσική δυσπλασία (cranioacropotarsal dysplasia), περιφερική αρθρωγρύπωση, τύπου 2B (Distal arthrogryposis, type 2B), συγγενής πολλαπλή αρθρωγρύπωση, περιφερική, τύπου 2B (arthrogryposis multiplex congenita, distal, type 2B).

Το σύνδρομο Freeman – Sheldon είναι από τα σύνδρομα περιφερικής αρθρωγρύπωσης(αρθρωκύρτωσης) το οποίο συνδέεται με την ακολουθία Robin και με πολλαπλές αρθρωτικές δομές με χαρακτηριστικά ευρήματα στα χέρια. Το σύνδρομο είναι προφανώς εύκολα παρατηρήσιμο κατά την διάγνωση από τα ορατά χαρακτηριστικά προσώπου. Η διαφορετική παθογένεια μαζί με τη γενετική ετερογένεια και το ευρύ φάσμα των κλινικών συμπτωμάτων, υποδεικνύουν ότι είναι πιο ορθό να αναφερόμαστε σε φάσμα παρά σε σύνδρομο Freeman- Sheldon. (Giuseppe Zamprino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo, 1996). Το 1969 οι Weinstein και Gorlin πρότειναν ότι ο όρος 'δυσπλασία' ήταν καταλληλότερος από τον όρο 'δυστροφία', δεδομένου ότι οι ανωμαλίες των οστών που παρουσιάζονται στο σύνδρομο αυτό, οφείλονται στη διαταραχή ανάπτυξης των εγγενή οστών. (Jose Maria Sanchez and Catalina Patricia Kaminker, 1986).

Αιτιολογία: Η αυτοσωμική επικρατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει εντοπιστεί στο 11q15.5. Μια αξονική τομογραφία του εγκεφάλου αποκαλύπτει ατροφία της παρεγκεφαλίδας και του εγκεφαλικού στελέχους. Λαμβάνοντας υπόψη τις πιο σοβαρές μορφές του συνδρόμου, πιθανολογείται ότι ανωμαλίες του εγκεφάλου μπορεί να είναι υπεύθυνες για μερικές από τις κλινικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένων: αναπνευστικά προβλήματα, δυσκολίες στην κατάποση και υποτονία. (Giuseppe Zamprino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo, 1996).

Διαταραχές Λόγου: Η άρθρωση παρουσιάζει συχνά προβλήματα που οφείλονται στη περιορισμένη στοματική κίνηση, που περιλαμβάνει τον περιορισμό των χειλιών, της γλώσσας, και της κινητικότητας των σαγονιών. Η υπερωιοσχιστία είναι συχνό εύρημα και μπορεί να συνδέεται με την ακολουθία Robin, όπου έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντισταθμιστικών αρθρωτικών αντικαταστάσεων. Η ολίσθηση της γλώσσας (η οπίσθια τοποθέτηση της) είναι κοινή. Επίσης η μικρή γλωσσική προσκόλληση είναι επίσης ένα κλινικό χαρακτηριστικό του

συνδρόμου, το οποίο μπορεί να προκαλέσει μια πέραν του φυσιολογικού κινητικότητα της γλώσσας.

Διαταραχές Σίτισης: Η σίτιση στα πρώτα στάδια παρουσιάζει συνήθως κάποια προβλήματα που οφείλονται στην έμφραξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, στην ακολουθία Robin και στο περιορισμένο άνοιγμα του στόματος. Το κινητικό εύρος των χειλιών και της γλώσσας συχνά είναι σοβαρά περιορισμένο προκαλώντας τη φτωχή ικανότητα θηλασμού και την αποτυχία της σίτισης.

Διαταραχές Ακοής: Συχνά παρουσιάζεται αγωγή απώλεια της ακοής σαν συνοδό σύμπτωμα των χρόνιων μολύνσεων του μέσου ους. Ειδικότερα σε περιπτώσεις που συνυπάρχει η ακολουθία Robin και οι σχιστίες.

Διαταραχές Φώνησης: Η φωνή παρουσιάζεται φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήρησης: Διαταραχές παρουσιάζονται στη στοματική αλλά και στη ρινική αντήρηση. Η υπερρινική αντήρηση μπορεί να προκύψει σαν συνοδό σύμπτωμα της υπερωιοσχιστίας και της ενδεχόμενης υπερωιοφαρυγγικής ανεπάρκειας, συνδυασμένη με την περιορισμένη κινητικότητα των χειλιών που μπορεί να οδηγήσουν στην απευθείας ρινική αντήρηση λόγω της αυξημένης στοματικής αντίστασης. Η στοματοφαρυγγική αντήρηση μπορεί να έχει υποστεί βλάβη που οφείλεται στο περιορισμένο εύρος διάνοιξης της στοματικής κοιλότητας και των συνεπειών της μικρογναθίας που καταλήγει σε μία πνιγμένη στοματική αντήρηση.

Γλωσσικές Διαταραχές: Η γλωσσική ανάπτυξη παρουσιάζεται φυσιολογική στο σύνδρομο Freeman – Sheldon. Σε ένα μικρό αριθμό περιστατικών έχουν αναφερθεί επιπλοκές στις γνωστικές λειτουργίες, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς με αυτό το σύνδρομο έχουν φυσιολογική νοημοσύνη.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: κраниοπροσωπικό, ανάπτυξη, μυοσκελετικό, καρδιοπνευμονικό, γεννητικό- ουροποιητικό

- **Κраниοπροσωπικά :** Ραβδωτό στόμα, σχηματισμού καρίνας (“keel - shaped”), μέτωπο (προεξέχουσα μετωπιαία κροταφική ραφή), μακρύ φύμα (philtrum), μικροστομία, μικρογναθία, προεξέχουσα υπερτροχιακά κορυφογραμμή, στενά ρουθούνια, παραμορφωμένο πηγούνι σε σχήμα Η, υπερτελορισμός οφθαλμού, υποπλασία πτερυγίου, υποπλασία κάτω γνάθου, στένεμα ανοίγματος ματιού (blepharorhimosi), κάθετη πτυχή δέρματος πάνω από την οπτική

γωνία του εσωτερικού του ματιού (epicanthus).(Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo, 1996), υποανάπτυξη ρινικού χόνδρου (Antonella Vimercati, Marco Scioscia, Maria Gabriella Burattini, Giovanni Pontrelli, Luigi E. Selvaqqi,2006), υψηλή υπερώα, κοντές μεσοβλεφάρειες σχισμές διμερώς με βλεφαρόπτωση, χαμηλή ρινική γέφυρα, λεπτά χείλη, αντιστροφή των 2 χειλιών, μικρή γλώσσα, πεταχτά αυτιά, λεπτός λαιμός, βραχυκεφαλία, μικρά δόντια (Tso-Rep Wang and Shio-Jean Lin, 1987) βαθουλωτά μάτια. (Aysin Agritmis, Ozlem Unlusoy ,Saffet Karaca, 2004).

- **Ανάπτυξη :** Κοντό ανάστημα, διαταραγμένη αύξηση σωματικού βάρους. (Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo, 1996).
- **Μυοσκελετικό :** Εκτροπή της ωλένης των δακτύλων (γί' αυτό και αποκαλούνται "στριφογυριστά" δάχτυλα), ισομερής στρεβλοποδία (συγγενής παραμόρφωση των ποδιών), κυφωτική σκολίωση, περιορισμός των αρθρώσεων, παραμορφωμένη κάμψη των φαλάγγων, μερική συνδακτυλία, ελαφρά προσαγωγή του μεταταρσίου οστού (Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo,1996), κοινές συσπάσεις που συνήθως αφορούν τα δάχτυλα και τα χέρια (Antonella Vimercati, Marco Scioscia, Maria Gabriella Burattini, Giovanni Pontrelli, Luigi E. Selvaqqi, 2006), ραχιαισκολίωση, μακριά επικαλυπτόμενα δάχτυλα, χαμηλή αυχενική γραμμή των μαλλιών. (Jose Maria Sanchez and Catalina Patricia Kaminker, 1986).
- **Καρδιοπνευμονικό:** Πολλαπλά επεισόδια πνευμονίας, που οφείλονται τόσο σε δυσκολία εκκαθάρισης των άνω αεραγωγών από βλέννα, όσο και σε μειωμένη θωρακική επέκταση . (Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo, 1996).
- **Γεννητικό- ουροποιητικό:** Κρυσορχιδία, βουβωνοκήλη. (Jose Maria Sanchez and Catalina Patricia Kaminker,1986).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Είναι εμφανής από τη γέννα και δεν χειροτερεύουν εξελικτικά με το πέρασμα της ηλικίας. Η κινητική ανάπτυξη παρουσιάζεται φυσιολογική αν εξαιρέσουμε τον περιορισμό που παρουσιάζεται στις αρθρωτικές δομές. Η πρώιμη αποτυχία στη λήψη τροφής είναι τυπικά συνυφασμένη με την έμφραξη αεραγωγού. Οι συσπάσεις δεν ανταποκρίνονται τελείως σε μια σωματική θεραπεία, αλλά μπορεί να βελτιωθούν. Περιστασιακά κρίνεται απαραίτητη η χειρουργική παρέμβαση με σκοπό να βελτιωθεί το εύρος των κινήσεων. Γενικά η πρόγνωση είναι καλή. Η κλινική σοβαρότητα καθώς και οι φαινοτυπικές

ανωμαλίες μπορεί να είναι μεταβλητές: π.χ τα χέρια πιθανών να μην παρουσιάζουν δυσμορφία. (Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo,1996). Η ανίχνευση και ο προσδιορισμός των περιπτώσεων αυτών σε πρώιμη ηλικία κύησης (22 εβδομάδες), μπορεί να επιτρέψει μια καλύτερη συμβουλευτική γονέων, οι οποίοι είναι σε θέση να επιλέξουν τον τερματισμό της εγκυμοσύνης. (Antonella Vimercati, Marco Scioscia, Maria Gabriella Burattini, Giovanni Pontrelli, Luigi E. Selvaqgi,2006).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Συγγενής παραμόρφωση των ποδιών(στραβλεποδία), η υπερωισχιστία και ακολουθία Robin εμφανίζονται συχνά στη περιφερική αρθρωγρύπωση τύπου 1, στο σύνδρομο Stickler και στο υπερωιο – καρδιο – προσωπικό σύνδρομο (velo – cardio – facial syndrome). Οι ανωμαλίες των αρθρώσεων έχουν παρατηρηθεί και στο σύνδρομο Kniest. Ωστόσο η όψη του προσώπου που εμφανίζεται στο σύνδρομο Freeman – Sheldon είναι χαρακτηριστική και διαφέρει από τα άλλα σύνδρομα με παρόμοιες διαταραχές

ΟΝΟΜΑ: *Frontometaphyseal Dysplasia*

Γνωστή επίσης και ως: -----

Η Frontometaphyseal δυσπλασία είναι ένα σπάνιο σύνδρομο της κρανιοπροσωπικής σκελετικής υπερανάπτυξης που σχετίζεται με μια γενική γενικευμένη σκελετική δυσπλασία.

Αιτιολογία: Χ – σύνδεση υπολειπόμενης κληρονομικότητας. Το γονίδιο δεν έχει διευκρινιστεί ή χαρτογραφηθεί.

Διαταραχές λόγου: η παραγωγή του λόγου είναι μειωμένη και στην άρθρωση και στη διάρκεια. Τα δευτερεύοντα δόντια τυπικά εκ γενετής λείπουν με αποτέλεσμα να διατηρούνται τα πρωτογενή δόντια και προβλήματα απόστασης τα οποία οδηγούν σε πρόσθιες στρεβλώσεις. Η υποστήριξη της αναπνοής είναι αδύναμη οδηγώντας σε αδύναμη ακουστική παραγωγή και σύντομο μήκος φράσης.

Διαταραχές σίτισης: η σίτιση είναι τυπικά φυσιολογική στη νηπιακή ηλικία, αλλά με την ηλικία, ο συμβιβασμός των αεραγωγών γίνεται πιο σοβαρός οδηγώντας σε δυσκολίες μάσησης με μεγάλα, δύσκολα κομμάτια τροφής. Οι επακόλουθες οδοντικές ανωμαλίες (έλλειψη της μόνιμης οδοντοφυΐας) μπορεί να βλάψει την ικανότητα μάσησης ορισμένων τροφών, έτσι παρατείνεται το ποσό του χρόνου που χρειάζεται στην τροφή

Διαταραχές ακοής: μεικτή απώλεια ακοής είναι ένα σταθερό εύρημα που προκύπτει από τον συνδυασμό των σκελετικών ανωμαλιών και των ανωμαλιών των μαστοειδών οστών .

Διαταραχές φώνησης: η βραχνάδα και το ψιθύρισμα είναι ίδια.

Διαταραχές αντήχησης: η αντήχηση μπορεί να είναι φυσιολογική , ή περιστασιακά υπορρινική δευτερεύουσα στη ρινική παρεμπόδιση.

Γλωσσικές διαταραχές: η γλώσσα και η νόηση είναι τυπικά φυσιολογικές.

Σημαντικά συστήματα που επηρεάζονται: κρανιοπροσωπικό, σκελετικό, οδοντικό, αναπνευστικό, ουροποιογεννητικό:

- **Κρανιοπροσωπικό:** προεξοχή του μετώπου και της υπερκόγχιας κορυφογραμμής, κοντό ύψος του προσώπου με ένα προεξέχων πηγούνι, πολλαπλή σκελετική υπερόστωση, σκλήρωση των κρανιακών οστών
- **Σκελετικό:** μεταφυσιακή (metaphyseal)δυσπλασία, κυφοσκολίωση, προοδευτικός κοινός περιορισμός και συστολές, στήθος carinatum
- **Οδοντικό:**εκ γενετής έλλειψη μόνιμης οδοντοφυΐας, υπερδιατηρημένα νεογιλά δόντια
- **Αναπνευστικό:** πνευμονικός περιορισμός, στένωση της τραχείας, υπογλωττιδική στένωση, αποφρακτική άπνοια ύπνου.
- **Ουροποιογεννητικό:** κρυψορχία και υδρονέφρωση

Εξέλιξη και πρόγνωση: ο πνευμονικός περιορισμός, και η επακόλουθη φτωχή υποστήριξη της αναπνοής είναι προοδευτική και σχετίζεται με σοβαρή δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης και των πλευρών από την προοδευτική σκελετική δυσπλασία. Απώλεια ακοής είναι προοδευτική. Χρόνιες παθήσεις του μέσου αυτιού μπορούν επίσης να συμβούν. Τραχειακή και υπογλωττιδική στένωση ξεκινάνε στην δεύτερη δεκαετία της ζωής και γίνονται σταδιακά χειρότερες. Αποφρακτική άπνοια ύπνου μπορεί επίσης να ξεκινάει στην δεύτερη δεκαετία της ζωής και αφορά και στις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και στις ανωμαλίες του κατώτερου αναπνευστικού. Συμπτωματική θεραπεία και η πραϋντική θεραπεία μπορεί να είναι ωφέλιμη επειδή η εξέλιξη της διαταραχής δεν είναι τόσο γρήγορη όπως σε κάποια άλλα οστεώδη υπερανεπτυγμένα σύνδρομα. Πρωταρχικής σημασίας είναι η καλή αναπνευστική υποστήριξη. Επίσης, προσπάθειες να περιοριστεί η κυφοσκολίωση μπορεί να γίνουν.

Διαφοροδιάγνωση: κρανιομεταφυσιακή(craniometaphyseal) δυσπλασία είναι ίδια,αλλά τα εξωκρανιακά σκελετικά ευρήματα περιλαμβάνουν περισσότερη μεταφυσιακή(metaphyseal) καύση.Στην μετωπομεταφυσιακή (Frontometaphyseal) δυσπλασία , η προεξοχή της υπερκόγχιας κορυφογραμμής είναι ένα εκπληκτικό και διακριτικό εύρημα. Τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά της μετωπο- μεταφυσιακής δυσπλασίας είναι τόσο έντονα που δεν μπορούν να προκαλέσουν σύγχυση στην διάγνωση.(E. Ullrich, R. Witkowski R. Kozlowski,1979).

Alves, A.F.P., and E.S. Azevedo. (1977). «Recessive form of Freeman-Sheldon's syndrome or `whistling face'». *Journal of Medical Genetics.*, 14: 139-141.

Antley, Ray M., Naoki, Uga, Norbert, J. Burzynski, Richard S. Baum, and David, Bixler. (1975). «Diagnostic Criteria for the Whistling Face Syndrome». *Birth Defects Origin Article Series.*, 11: 161-168.

Blanco-Davila, F., Olveda-Rodriguez, JA.(2001). «Cleft palate in a patient with Williams' syndrome». *J Craniofac Surg.*, 12(2):145-7.

Burd, L., Cotsonas-Hassler, TM., Martsolf, JT., Kerbeshian, J.(2003). «Recognition and management of fetal alcohol syndrome». *Neurotoxicol Teratol.*, 25(6):681-8.

Burn, J., Winter, RM., Baraitser, M., Hall, CM. and Fixsen, J. (1984). «The femoral hypoplasia-unusual facies syndrome». *Journal of Medical Genetics.*, Vol 21, 331-340.

Church, MW., Kaltenbach, JA. (1997). «Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: a literature review». *Alcohol Clin Exp Res.*, 21(3):495-512.

Cone-Wesson, B. (2005). «Prenatal alcohol and cocaine exposure: influences on cognition, speech, language, and hearing». *J Commun Disord.*,38(4):279-302.

Daentl, DL., Smith, DW., Scott, Cl., Hall, BD., Gooding, CA.(1975). «Femoral hypoplasia--unusual facies syndrome». *J Pediatr.*,86(1):107-11.

Denden, A., Pilz, H.(1972). «[Cornea verticillata (Fabry syndrome) and glycolipid excretion in the urine]». *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.*,71:126-30.

Eastman, J. R., Bixler, D. (1977). «Facio-cardio-renal syndrome: a newly delineated recessive disorder». *Clin. Genet.* 11: 424-430.

Gabellini, D., D'Antona, G., Moggio, M., Prella, A., Zecca, C., Adami, R., Angeletti, B., Ciscato, P., Pellegrino, MA., Bottinelli, R., Green, MR., Tupler R. (2005). «Facioscapulohumeral muscular dystrophy in mice overexpressing FRG1». *Nature.*, 23;439(7079):973-7.

Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Jr. (1969).«Frontometaphyseal dysplasia: a new syndrome». *Am. J. Dis. Child.*, 118: 487-494.

Holt, J. F., Thompson, G. R., Arenberg, I.K. (1972). «Frontometaphyseal dysplasia. *Radiol.*». *Clin. N. Am.*, 10: 225-243.

Johnson, JP., Carey, JC., Gooch, WM. 3rd., Petersen, J., Beattie, JF. (1983). «Femoral hypoplasia-unusual facies syndrome in infants of diabetic mothers». *J Pediatr.*, 102(6):866-72

Mitsias, P., Levine, SR. (1996). «Cerebrovascular complications of Fabry's disease». *Ann Neurol.*, 40:8-17.

Morton, N. E., Chung, C. S. (1959). «Formal genetics of muscular dystrophy». *Am. J. Hum. Genet.*, 11: 360-379.

Nevin, N. C., Hill, A. E., Carson, D. J.(1991). «Facio-cardio-renal (Eastman-Bixler) syndrome». *Am. J. Med. Genet.*, 40: 31-33.

Opitz, J. M., Kaveggia, E. G. (1974). «The FG syndrome: an X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation». *Z. Kinderheilk.*, 117: 1-18.

Padberg, GW., Adams C (2000). «Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In Pulst S-M (ed) *Neurogenetics*». New York: Oxford University Press., pp. 105-115.

Robertson, S. P., Jenkins, Z. A., Morgan, T., Ades, L., Aftimos, S., Boute, O., Fiskerstrand, T., Garcia-Minaur, S., Grix, A., Green, A., Der Kaloustian, V., Lewkonia, R., and 16 others (2006). «Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity». *Am. J. Med. Genet.* 140A: 1726-1736.

Song, Hae-Ryong, John, F. Sarwark, Sarah Sauntry, and John, Grant. (1996). «Freeman-Sheldon Syndrome (Whistling Face Syndrome) and Cranio-Vertebral Junction Malformation Producing Dysphagia and Weight Loss». *Pediatric Neurosurgery.*, 24: 272-274.

Trabelsi, M., Monastiri, K., Hammami, A., Touzi, C., Ben Hariz, M., Gharbi, HA., Bennaceur, B.(1989). «[Femoral hypoplasia--unusual facies syndrome]». *Ann Pediatr (Paris)*.,36(10):693-6.

Young, WG., Pihlstrom, BL.,Sauk JJ, Jr. (1980)«Granulomatous gingivitis in Anderson-Fabry disease». *J Periodontol.*,51(2):95-101.

Zatz, M., Marie, S. K., Cerqueira, A., Vainzof, M., Pavanello, R. C. M., Passos-Bueno, M. R. (1998). «The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females». *Am. J. Med. Genet.*, 77: 155-161.

Zwamborn-Hanssen, A. M. N., Schrandt-Stumpel, C. T. R. M., Smeets, E., Decock, P., Fryns, J. P. (1995). «FG syndrome: the trias mental retardation, hypotonia and constipation reviewed». *Genet. Counsel.*, 6: 313-319.

A. Mehta, R. Ricci , U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann,A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, M. Ries, M. Beck. (2004). «BlFabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey»., *European Journal of Clinical Investigation*, 34, 236–242.

O.Lidove, M.-P. Chauveheid, C. Caillaud, R. Froissart, L. Benoist,S. Alamowitch, S. Doan,R. Szalat, N. Baumann,J.-F. Alexandra, P. Lavallo' e, I. Klein, F. Vuillemet, F. Sedel,K. Sacre' , Y.Samson, E. Rouillet, T. Papo. (2009). «Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease». *The International Journal of Clinical Practice*, 63, 11.

N.C. Nevin, A.E. Hill, D.J. Carson. (1991). «Brief Clinical Report :Facio - Cardio - Renal (Eastman-Bixler) Syndrome». *American Journal of Medical Genetics*, 40:31-33.

John Russell Eastman , David Bixler. (1977). «Facio-cardio-renal syndrome:a newly delineated recessive disorder». *Clinical Genetics*, 11: 424-430.

Jeffrey M. Statland, Rabi Tawil,(2011). « Facioscapulohumeral muscular dystrophy: molecular pathological advances and future directions». *Current Opinion in Neurology*, 24:423–428.

Rabi Tawi, Silve`re M. Van der Maarel. (2006). «facioscapulohumeral muscular dystrophy». *Muscle & Nerve*, 34: 1–15.

Silvère M. van der Maarel , Rune R. Frants George W. Padberg. (2007). «Facioscapulohumeral muscular dystrophy». *Biochimica et Biophysica Acta*, 186–194.

M.J.M. Nowaczyk, M.J. Huggins, A. Fleming, P.T. Mohide.(2010). «Femoral–Facial Syndrome: Prenatal Diagnosis and Clinical Features. Report of Three Cases ». *American Journal of Medical Genetics*.

Daniel Hurst and Donald F. Johnson. (1980). « Brief Clinical Report: Femoral Hypoplasia -Unusual Facies Syndrome». *American Journal of Medical Genetics*, 5:255-258.

Sonia Gleiser, David D. Weaver, Victor Escobar, Gary Nichols, Marilyn Escobedo. (1978). « Femoral Hypoplasia-Unusual Facies Syndrome, from Another Viewpoint». *European Journal of Pediatrics*, 128, 1-5.

D.B.Pitt, I.I.Findlay, W.G.Cole , J. G. Rogers. (1982). « Case Report: Femoral hypoplasia - unusual facies syndrome». *Aust.Paediatr. J.*, 18 63-66.

Richard P . Lampert. (1980). « Dominant inheritance of femoral hypoplasia-unusual facies syndrome». *Clinical Genetics*, 17: 255-258.

Gabriella Iohom, Fcarcsi, Barry Lyons, Fcarcsi And William Casey, Fcarcsi. (2002). « Case report :Airway management in a baby with femoral hypoplasia–unusual facies syndrome». *Paediatric Anaesthesia*, 12: 461-464.

Meinhard Robinow, Jiri Sonek, Louis Buttino, Anne Veghte.(1995). «Femoral-Facial Syndrome - Prenatal Diagnosis -Autosomal Dominant Inheritance». *American Journal of Medical Genetics*, 57:397399.

Blair Paley and Mary J. O’Connor. (2009). «Intervention For Individuals With Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Treatment Approaches And Case Management». *Developmental Disabilities Research Reviews*,15: 258 – 267.

Philip A. May, J. Phillip Gossage, Wendy O. Kalberg, Luther K. Robinson, David Buckley, Melanie Manning, H. Eugene Hoyme. (2009). «Prevalence And Epidemiologic Characteristics Of Fasd From Various Research Methods With An Empasis On Recent In-School Studies». *Developmental Disabilities Research Reviews*,15:176 – 192.

Albert E. Chudley, Andrea R. Kilgour, Meghan Cranston, Michelle Edwards. (2007). «Challenges of Diagnosis in Fetal Alcohol Syndrome and Fetal

Alcohol Spectrum Disorder in the Adult». American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics), 145C:261–272.

Michael W. Church, James A. Kaltenbach. (1997). «Hearing, Speech, Language, and Vestibular Disorders in the Fetal Alcohol Syndrome: A Literature Review». Alcoholism: Clinical And Experimental Research.

Robert L. Smith, Matthew J. Edwards, Elizabeth Notaras, Edward V. O'Loughlin. (2000). «Esophageal Dysmotility in Brothers With an FG-Like Syndrome». American Journal of Medical Genetics, 91:185–189.

John M. Opitz. (2003). «FG syndrome». Orphaned.

John M. Graham, Jr., Darci Tackels,, Kurt Dibbern, Duane Superneau, Curtis Rogers, Ken Corning, Charles E. Schwartz. (1998). «FG Syndrome: Report of Three New Families With Linkage to Xq12-q22.1». American Journal of Medical Genetics, 80:145–156.

John M. Graham Jr., Jeannie Visootsak, Elisabeth Dykens, Lillie Huddleston, Robin D. Clark, Kenneth L. Jones, John B. Moeschler, John M. Opitz, Jackie Morford, Richard Simensen, R. Curtis Rogers, Charles E. Schwartz, Michael J. Friez, Roger E. Stevenson. (2008). «Behavior of 10 Patients With FG Syndrome (Opitz–Kaveggia Syndrome) and the p.R961W Mutation in the MED12 Gene». American Journal of Medical Genetics, Part A 146A:3011–3017.

Giuseppe Zampino, Guido Conti, Francesca Balducci, Massimo Moschini, Marina Macchiaiolo, Pierpaolo Mastroiacovo. (1996). «Severe Form of Freeman-Sheldon Syndrome Associated With Brain Anomalies and Hearing Loss». American Journal of Medical Genetics, 62:293-296.

Antonella Vimercati, Marco Scioscia, Maria Gabriella Burattini, Giovanni Pontrelli, Luigi E. Selvaqgi. (2006). «Prenatal diagnosis of Freeman–Sheldon syndrome and usefulness of an ultrasound fetal lip width normogram». Prenatal Diagnosis, 26: 679–683.

Jose Maria Sanchez and Catalina Patricia Kaminker. (1986). «New Evidence for Genetic Heterogeneity of the Freeman-Sheldon Syndrome». American Journal of Medical Genetics, 25507-511.

Tso-Ren Wang and Shio-Jean Lin. (1987). «Further Evidence for Genetic Heterogeneity of Whistling Face or Freeman-Sheldon Syndrome in a Chinese Family». American Journal of Medical Genetics, 28:471-475.

Aysin Agritmis, Ozlem Unlusoy, Saffet Karaca. (2004). «Case report Anesthetic management of a patient with Freeman-Sheldon syndrome». Pediatric Anesthesia, 14: 874–877.

E. ullrich, R. witkowski R. kozlowski. (1979). «Fronto-Metaphyseal Dysplasia (Report of Two Familial Cases)». Australasian Radiology, Vol. XXIII, No.3.

ΟΝΟΜΑ: GAPO Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Καθυστερημένη ανάπτυξη(*Growth retardation*), αλωπεκία (*Alopecia*), ψευδοαναδοντία (*Pseudoanodontia*) και οπτική ατροφία ()

Αυτό το αυτόσωμικό υπολειπόμενο σύνδρομο έχει έναν διακριτικό φαινότυπο με τα ασυνήθιστα οδοντικά ευρήματα. Η ομιλία επηρεάζεται από την αποτυχία των δοντιών να εκραγούν(να εμφανιστούν). Η κατάσταση αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Anderson και τον Pinborg το 1947, αλλά το ακρωνύμιο GAPO, καθυστερημένη ανάπτυξη (G) (*growth retardation*), αλωπεκία (A) (*alopecia*), ψευδοαναδοντία (P) (*pseudoanodontia*), και οπτική ατροφία (O) (*Optic atrophy*) περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Tripton και Gorlin το 1984. (Elif F. Demirgüne, S, Sibel Ersoy-Evans, and Ay, sen Karaduman, 2008).

Αιτιολογία : Αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή προσδιοριστεί. Με βάση την ιστογένεση, όλες οι εκδηλώσεις που υπάρχουν στο GAPO σύνδρομο σχετίζονται με περίσσεια του εξωκυττάριου συνδετικού ιστού που συσσωρεύεται κατά την διάρκεια της ζωής και παρεμβαίνει στις φυσιολογικές λειτουργίες των ιστών και των οργάνων και αυτές τείνουν να έχουν προοδευτική επιδείνωση κατά την διάρκεια των χρόνων. Μια ανώμαλη κατανομή του εξωκυττάριου συστατικού η οποία εμπλέκεται στην ανάλυση των εξωκυττάριων συστατικών προτάθηκε να είναι μια υποκείμενη μοριακή βλάβη.(Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010).

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση διαστρεβλώνεται από τα συνδυασμένα αποτελέσματα των δοντιών, της υποπλασίας άνω γνάθου και της υπερ – περιστροφής της κάτω γνάθου που κονταίνει το μήκος του κάτω μέρους του προσώπου. Οι διαστρεβλώσεις είναι υποχρεωτικές λόγω της απουσίας της οδοντικής σύγκλησης.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση μπορεί να είναι εξασθετισμένη στην παιδική ηλικία από την παρεμπόδιση του ανώτερου αεραγωγού οδού που σχετίζεται με τη στένωση της χοάνης. Αργότερα, η διατροφή μπορεί να περιοριστεί λόγω της έλλειψης της οδοντικής έκρηξης εκτός αν εφαρμόζεται η κατάλληλη οδοντική θεραπεία ή οι προσθέσεις(μοσχεύματα).

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήχησης : Η αντήχηση είναι φυσιολογική.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : κраниοπροσωπικό, ανάπτυξη, γεννητικό- ουροποιητικό, οφθαλμικό, δερματικό, οδοντικό, σκελετικό, ανοσολογικό, αγγειακό, ενδοκρινολογικό.

- **Κраниοπροσωπικό :**Υψηλό, προεξέχον μέτωπο, άνω γναθιαία υποπλασία, κοντό το χαμηλότερο τρίτο του προσώπου σχετικό με το κάτω γναθιαίο υπερκλείσιμο , στένωση ρινικής χοάνης (choanal stenosis), καθυστέρηση της περάτωσης(closure) του πρόσθιου fontanel, προεξέχοντα παχιά χείλη, κοντά αυτιά(Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010), προγναθισμό και αγκυλογλωσσία (Elif F. Demirgüneş, Sibel Ersoy-Evans, and Ayşen Karaduman, 2008).
- **Ανάπτυξη :**Κοντό ανάστημα.
- **Γεννητικό –ουροποιητικό :**Υπογοναδισμός (hyrogonadism).
- **Οφθαλμικό :**Οπτική ατροφία, γλαύκωμα, κερατόκωνος (keratoconus), διμερής ωχρότητα των οπτικών δίσκων(Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D.,Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010).
- **Δερματικό :**Αλωπεκία (απώλεια μαλλιών) των φρυδιών και των βλεφαρίδων. (Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010).
- **Οδοντικό :**Έλλειψη έκρηξης και της πρώιμης και της δευτερεύουσας οδοντοστοιχίας.
- **Σκελετικό:**Καθυστερημένη ηλικία κόκαλων.
- **Ανοσοποιητικό :**Επαναλαμβανόμενες μολύνσεις.
- **Αγγειακό :**Ανωμαλίες της φλεβικής (veinous) διασωλήνωσης στον εγκέφαλο, προεξέχουσες φλέβες κρανίων.
- **Ενδοκρινολογικό:** καθυστερημένη εφηβεία, εμμηνορρυσιακές ανωμαλίες, πρώιμη εμμηνόπαυση σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας(Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H.,

M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Το βάρος γέννησης είναι κανονικό αν και το μήκος τείνει να είναι μικρό παρά κανονικό. Τα μαλλιά είναι παρόν στη γέννηση και κατόπιν χάνονται στους περισσότερους ασθενείς που παρουσιάζουν συνολική αλωπεκία στην πρόωρη παιδική ηλικία. Η οδοντοστοιχία δεν εμφανίζεται, ούτε η αρχική ούτε η δευτερογενής και αυτό παρατηρείται και στην άνω και στην κάτω γνάθο. Η πρόσθια fontanel παραμένει πρωτότυπη(*patent*). Το κοντό ανάστημα γίνεται εμφανές στην παιδική ηλικία με την καθυστερημένη γραμμική ανάπτυξη. Η οδοντική θεραπεία συστήνεται για την αντικατάσταση των δοντιών. Οι ασθενείς με αυτό το σύνδρομο έχουν μειωμένη διάρκεια ζωής και οι περρισσότεροι πεθαίνουν στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους.(Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., Jeoram T. Anim, F.R.C.Path, 2010).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η αλωπεκία είναι μια κοινή εύρεση στην προγερία (*progeria*), το σύνδρομο *AEC*, στο σύνδρομο *Hallerman – Streiff* και το σύνδρομο *Rapp – Hodgkin* . Εντούτοις, το υπόλοιπο των φαινότυπων σε αυτά τα σύνδρομα διαφέρει σημαντικά από το σύνδρομο *GAPO*.

ONOMA: *Golabi – Rosen Syndrome*

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο δυσμορφίας Simpson (Simpson dysmorphia syndrome), σύνδρομο Simpson – Golabi – Behmel, σύνδρομο bulldog(μπουλντόγκ). Το σύνδρομο Golabi – Rosen είναι ένα σπάνιο υπεραναπτυξιακό σύνδρομο με τη χονδροειδή εμφάνιση του προσώπου και τη μεταβλητή γνωστική θέση, που κυμαίνεται από τη φυσιολογική διάνοια ως την σοβαρή καθυστέρηση. Περιγράφεται ως μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από προ-και μετα-γεννητική υπερανάπτυξη και δυσπλαστικές αλλαγές σε διάφορους τομείς. (Elizabeth Cureton, Hua Guo, Olajire Idowu, Sunghoon Kim,2007).

Αιτιολογία : Φυλοσύνδετη κληρονομική ασθένεια. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο Xq26 και χαρακτηρίζεται GPC3 για το glypican – 3, ένα γονίδιο που ελέγχει την ανάπτυξη του εμβρυϊκού μεσοδέρματος. Xq24-q28. Το γονίδιο ενεργεί σε συνεργασία με το IGF2 (παράγοντας ανάπτυξης ινσουλίνης 2) που είναι ο παράγοντας έκφρασης του συνδρόμου Beckwith – Wiedemann, μια άλλη υπεραναπτυξιακή διαταραχή. Συγκεκριμένα, προκαλείται από τη διαγραφή ή μετάλλαξη στο glypican-3 γονίδιο GPC3 στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X (Xq26). (Isabelle Penisson-Besnier, Thibaud Lebouvier, Marie-Pierre Moizard, Marc Ferre, Magalie Barth, Guillaume Marc, Martine Raynaud, Dominique Bonneau.,2008).

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση είναι συχνά διαταραγμένη και σχετίζεται με την υποτονία και τη μακρογλωσσία (macroglossia).

Διαταραχές σίτισης : Η πρόωρη σίτιση μπορεί να είναι προβληματική και σχετίζεται με την υποτονία, την παρεμπόδιση των αεραγωγών οδών, τη πνευμονική ανεπάρκεια, και μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν εντερικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένου της κακής περιστροφής(malrotation).

Διαταραχές Ακοής : Η ακρόαση είναι φυσιολογική.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή έχει χαμηλό τόνο και συχνά είναι βραχνή (γεροδεμένη φωνή). Η βραχνάδα είναι χαρακτηριστικά υγρή.

Διαταραχές Αντήρησης : Η υπερρινικότητα εμφανίζεται σε περιπτώσεις με υπερωιοσχιστία ή βλενωγόνια υπερωιοσχιστία, ή στους ασθενείς με βαριά υποτονία.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλώσσα καθυστερεί χαρακτηριστικά και είναι εξασθενημένη. Η ομιλία και η γλώσσα αναπτύσσονται στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών και η γλωσσική εξασθένιση είναι συνήθως ισόμετρη με τη γνωστική ανάπτυξη.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : κраниοπροσωπικό, άκρα, ανάπτυξη, γεννητικό – ουροποιητικό, μυοσκελετικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, οφθαλμικό, μεταβολικό, καρδιοπνευμονικό, γαστροεντερικό, άλλα

- **Κраниοπροσωπικό :** Κάτω γναθιαίος προγναθισμός, μεγάλο στόμα, μακροκεφαλία με χαρακτηριστικό προσωπίο, ήπιο υπερτελορισμό (hypertelorism), μακρογλωσσία, πρόσθιο σκελετικό ανοικτό- δάγκωμα, υπερωιοσχιστία (συχνά βλενωδής), περιστασιακή χειλεοσχιστία, εγκοπή (αυλάκωση) στη μασαία γραμμή του κάτω χείλους, αγκυλογλωσσία (ankyloglossia), μακρογλωσσία με βραχύ χαλινό, λανθασμένη θέση δοντιών. Επίπεδη ρινική γέφυρα. (Elizabeth Cureton, Hua Guo, Olajire Idowu, Sunghoon Kim, 2007), αγενεσία μεσολοβίου οστού. (Isabelle Penisson-Besnier, Thibaud Lebouvier, Marie-Pierre Moizard, Marc Ferre, Magalie Barth, Guillaume Marc, Martine Raynaud, Dominique Bonneau, 2008). Γλώσσα με ραβδώσεις ή πηγούνι με ραβδώσεις, ευρεία μύτη. (Christopher B. Griffith, Richard C. Probert, Gail H. Vance, 2009) Στενός τοξωτός ουρανίσκος. (G. Neri, R. Marini, M. Cappa, P. Borrelli, J.M. Opitz, 1988).
- **Άκρα :** Πλατιά χέρια, μεταξονική πολυδακτυλία, συνδακτυλία των δεικτών και των μεσαίων δάχτυλων
- **Ανάπτυξη :** Υπερανάπτυξη και μεγάλο ανάστημα, μεγάλο βάρος γέννησης, αυξημένο μήκος γέννησης, ήπια παχυσαρκία.
- **Γεννητικό – ουροποιητικό :** Μεγάλα νεφρά, κρυφορχιδία, υποσπαδίαση (hypospadias). Νεφρικές κύστες διμερώς. (Elizabeth Cureton, Hua Guo, Olajire Idowu, Sunghoon Kim, 2007) Υπεράριθμα ζεύγη πλευρών, ανωμαλίες ιερού και κόκκυγα οστού. (John M. Opitz, 1984) Υποσπαδία. (Rhiannon M. Hughes-Benzie, Alasdair G.W. Hunter, Judith E. Allanson, Alex E. Mackenzie, 1992).
- **Μυοσκελετικό :** Φτερωτές ωμοπλάτες, κοντός λαιμός, σκαμμένος (excavatum) θώρακας, υπεράριθμα πλευρά, προοδευμένη ηλικία οστών, αδεξιότητα και περιστασιακά δύσκαμπτος, πλατύς βηματισμός. Ανωμαλίες σπονδυλικής στήλης. (Satoru Sakazume, Nobuhiko Okamoto, Toshiyuki Yamamoto, Kenji Kurosawa Hironao Numabe, Yuko Ohashi, Yuko Kako, Toshiro Nagai, Hirohumi Ohashi, 2007) Επικλινείς ώμοι, οσφυϊκή λόρδωση. (G. Neri, R. Marini, M. Cappa, P. Borrelli, J.M. Opitz, 1988).

- **Κεντρικό νευρικό σύστημα** : Υποτονία, μεταβλητή γνωστική εξασθένιση, περιστασιακοί παροξυσμοί, αδέξιος (άγαρμπος) βηματισμός.
- **Οφθαλμικό** :Αμφιβληστροειδικό κολόβωμα, καταρράκτης, στραβισμός, αμφιβληστροειδιτιδα (retinopathy). Οφθαλμικός υπερτελορισμός. (Isabelle Penisson-Besnier, Thibaud Lebouvier, Marie-Pierre Moizard, Marc Ferre, Magalie Barth, Guillaume Marc, Martine Raynaud, Dominique Bonneau, 2008).
- **Μεταβολικό** : Νεογνική υπογλυκαιμία λόγω υπερινσουλιναϊμίας. (G. Neri, R. Marini, M. Carrà, P. Borrelli, J.M. Opitz, 1988).
- **Καρδιοπνευμονικό** : Πνευμονική υπέρταση, κοιλιοδιαφραγματική (ventriculoseptal) ατέλεια, πνευμονική στένωση, αγενεσία διαφανούς διαφράγματος. (Isabelle Penisson-Besnier, Thibaud Lebouvier, Marie-Pierre Moizard, Marc Ferre, Magalie Barth, Guillaume Marc, Martine Raynaud, Dominique Bonneau., 2008), συγγενή καρδιακά ελαττώματα, αρρυθμίες. (Rhiannon M. Hughes-Benzie, Alasdair G.W. Hunter, Judith E. Allanson, Alex E. Mackenzie, 1992).
- **Γαστροεντερικό** : Διαφραγματική κήλη, κυστίδιο Meckel, κακή περιστροφή (malrotation) του εντέρου, διευρυμένη σπλήνα, ηπατομεγαλία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός. (G. Neri, R. Marini, M. Carrà, P. Borrelli, J.M. Opitz, 1988) Ομφαλοκήλη, δυσπλασίες γαστρεντερικού σωλήνα. (Cheryl L. Garganta and Joann N. Bodurtha, 1992).
- **Άλλα** : Υπεράριθμες θηλές, υποπλαστικά νύχια στα δάχτυλα του δείκτη. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυικής νεοπλασίας, όπως όγκος Wilms, νευροβλάστωμα, ηπατοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας. Εκτός από την ανάπτυξη σπλαχνικών συμπαγών όγκων, οι ασθενείς διατρέχουν επίσης κίνδυνο για την ανάπτυξη αγγειακών δυσπλασιών. (Elizabeth Cureton, Hua Guo, Olajire Idowu, Sunghoon Kim, 2007).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Το βάρος και το μήκος γέννησης είναι μεγαλύτερα απ' ό τι τα φυσιολογικά και η αυξανόμενη ανάπτυξη συνεχίζεται στην εφηβεία. Η υποτονία είναι πιο βαριάς μορφής κατά τη νηπιακή και τη πρώιμη παιδική ηλικία και ο μυϊκός τόνος βελτιώνεται με την ηλικία. Η πρόγνωση για την φυσιολογική ομιλία είναι καλή εάν η γνωστική εξασθένιση δεν είναι πολύ σοβαρή. Η πλήρης περιβολή μπορεί να περιλαμβάνει και τη λεκτική θεραπεία και τη χειρουργική διαχείριση της υπερώας και της αγκυλογλωσσίας. Η ορθοδοντική ή η ορθογναθική χειρουργική επέμβαση μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη. Υπάρχει μεταβλητότητα της έκφρασης του συνδρόμου, που κυμαίνεται από ήπιες

μορφές, έως θανατηφόρες. Επειδή αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όγκων στην πρώιμη παιδική ηλικία, όπως προαναφέρθηκε, θα πρέπει να βρίσκονται υπό τακτική υπερηχογραφική επιτήρηση. (Neeta Vora and Diana W. Bianchi, 2009).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Το σύνδρομο Beckwith – Wiedemann έχει μια παρόμοια φαινοτυπική επικάλυψη με το σύνδρομο Golabi –Rosen, όπως αναφέρεται παραπάνω. Η υπερανάπτυξη είναι επίσης κοινή στο σύνδρομο Sotos, αλλά τα κρανιοπροσωπικά ευρήματα είναι διαφορετικά και το σύνδρομο Sotos δεν παρουσιάζει πολυδακτυλία ως χαρακτηριστικό γνώρισμα. Το σύνδρομο Prader – Willi περιλαμβάνει την παχυσαρκία και την υποτονία, αλλά όχι τη γραμμική υπερανάπτυξη.

ONOMA: Goldberg – Shprintzen Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Ασθένεια Hirschsprung, μικροκεφαλία και κολόβωμα ίριδας (microcephaly and iris coloboma).

Αυτό το σύνδρομο του κοντού αναστήματος περιλαμβάνει τις ανωμαλίες των βλεννωδών υπερωισχιστιών και τις ανωμαλίες των πεπτικών οδών. Το σύνδρομο είναι σπάνιο, αλλά είναι πιθανώς χαμηλά αναφερόμενο επειδή οι ανωμαλίες του προσώπου δεν είναι σοβαρές. (Goldberg and Shprintzen (1981). Αποτελεί αυτοσωματικό υπολειπόμενο κληρονομικό σύνδρομο της ομάδας διαταραχών που χαρακτηρίζεται από κρανιοσυνοστεώσεις και μορφανοειδή φαινότυπο. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998).

Αιτιολογία : Αυτόσωμη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή προσδιοριστεί. Οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων FBN1, TGFRB 1-2. Φαίνεται πιθανών ότι η παθογένεια του συνδρόμου σχετίζεται με αλλαγές στη σηματοδότηση TGFB. (Kenjiro Kosaki, Daisuke Takahashi, Toru Udaka, Rika Kosaki, Morio Matsumoto, Shigeharu Ibe, Takeshi Isobe, Yoko Tanaka, Takao Takahashi, 2006).

Διαταραχές Λόγου : Η ομιλία χαρακτηρίζεται από την αρθρωτική εξασθένιση που σχετίζεται με την υποτονία, συμπεριλαμβανομένων των διαστρεβλώσεων και της γλωσσικής εξώθησης (protrusion).

Διαταραχές σίτισης : Η πρόωμη σίτιση περιπλέκεται από την υποτονία και την εντερική παρεμπόδιση. Η παρεμπόδιση των εντέρων προκαλεί κοιλιακούς πόνους και ερεθιστικότητα (irritability) που μπορεί να παρεμποδίσουν τη σίτιση.

Διαταραχές Ακοής : Η αγώγιμη απώλεια ακοής που εμφανίζεται λόγω της διάχυσης του μέσω ους είναι κοινή.

Διαταραχές φώνησης : Η βραχνάδα και ο υψηλός τόνος είναι κοινά.

Διαταραχές Αντήρησης : Έχει παρατηρηθεί υπερρηνικότητα λόγω της υπερωισχιστίας (βλεννώδης).

Γλωσσικές διαταραχές : Τη γλώσσα καθυστερεί ισομετρικά με τη γνωστική εξασθένιση.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : κраниοπροσωπικό, ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα, γαστροεντερικό, μυοσκελετικό, καρδιοπνευμονικό, οφθαλμικό, γεννητικό – ουροποιητικό

- **Κраниοπροσωπικό :** Βλεφαρικές σχισμές με κλήση προς τα πάνω(upslanting), βλεννογόνια υπερωιοσχιστία, μικροκεφαλία, εύθραυστα μαλλιά στο κεφάλι, λοφίο στο μέσο του κάτω χείλους, μεγάλο στόμα, άνω βλεφαρική πτώση, ήπιος τροχιακός υπετελορισμός (hypertelorism). Υποπλασία άνω γνάθου, μικρογναθία, υψηλός και στενός ουρανίσκος, στενό πρόσωπο, οπίσθια γωνίωση αυτιών, κраниοτριφυλλίου, υδροκεφαλία, διόγκωση πλάγιων κοιλιών, δυσπλασία-υποπλασία εγκεφάλου, (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudqins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998). Απώλεια παρεγχύματος όγκου κυρίως στη λευκά ουσία, υποπλασία μεσολόβιου οστού, υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας και των ημισφαιρίων, ανωμαλίες μέσης γραμμής του εγκεφάλου, επικλινές μέτωπο, αραιά φρύδια, βολβώδη μύτη. Δισχιδής σταφυλή, επίπεδο σχήμα κраниου, βαθιά λακκάκια στα μάγουλα. (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005), ατρησία ρινικών χοανών. (Howard M. Saal, Dorothy I. Bulas, Jill Fonda Allen, L. Gilbert Vezina, Dawn Walton, Kenneth N. Rosenbaum, 1995).
- **Ανάπτυξη :** Κοντό ανάστημα, σημαντική αναπτυξιακή καθυστέρηση. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudqins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998).
- **Κεντρικό νευρικό σύστημα :** Νοητική καθυστέρηση (συνήθως ήπια). Μαθησιακές δυσκολίες, υποτονία.
- **Γαστροεντερικό :** Αγγάγλιο Hirschsprung υπερτροφίας παχέως εντέρου, λωροκήλη, βουβωνοκήλη. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudqins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998) Ομφαλοκήλη, προεξέχουσα κοιλιά (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005).

- **Μυοσκελετικό :** Ανωμαλίες αυχενικών σπονδύλων, μειωμένη μυϊκή μάζα, μακριά και λεπτά άκρα, θωρακική κύφωση, παραμορφώσεις άκρων. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998) Υπερκινητικότητα αρθρώσεων, στραβοπόδιασμα, ιπποποδία, ωλένια απόκλιση των δακτύλων με συσπάσεις κατά την κάμψη, δυσπλασία ισχίων, ραιβουιποποδία, λεπτή σκελετική κατασκευή. (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005) Συσπάσεις στις μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις. (Kenjiro Kosaki, Daisuke Takahashi, Toru Uda, Rika Kosaki, Morio Matsumoto, Shigeharu Ibe, Takeshi Isobe, Yoko Tanaka, Takao Takahashi, 2006).
- **Καρδιοπνευμονικό :** Διεύρυνση αορτικής ρίζας, σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, αποφρακτική άπνοια προκαλώντας νυχτερινή υποξαιμία, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998) Αυτοψία έδειξε σοβαρή καρδιομεγαλία, σοβαρή διάταση της πνευμονικής αρτηρίας και της ανιούσας αορτής, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005).
- **Οφθαλμικό :** Οφθαλμική πρόπτωση, εξωτροπία, εκτοπία κρυσταλλοειδούς φακού. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998),μη φυσιολογικές κινήσεις ματιών, μειωμένη κινητικότητα οφθαλμού και κερατοπάθεια. (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005).
- **Γεννητικό – ουροποιητικό :** Κρυφορχιδία. (Marie T. Greally, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson, 1998) Υποπλασία γεννητικών οργάνων. (Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert, 2005).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Η υποτονία και η εντερική παρεμπόδιση είναι παρούσες στη γέννηση. Η αναπτυξιακή καθυστέρηση και η ανωμαλία της ομιλίας γίνονται εμφανείς αργότερα, στα βρεφικά χρόνια. Το κοντό ανάστημα είναι μεταγεννητικής έναρξης. Η χειρουργική διόρθωση της ανωμαλίας των εντέρων και της βλεννογόνιας υπερωιοσχιστίας πρέπει να είναι επιτυχής. Η γνωστική εξασθένηση είναι στατική και συνήθως όχι σοβαρή και είναι επομένως υπαγόμενη στη θεραπεία. Η πρόγνωση για την ομιλία είναι καλή.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η εμφάνιση του προσώπου είναι κάπως παρόμοια με το σύνδρομο Coffin – Siris, αλλά ο βαθμός γνωστικής εξασθένησης δεν είναι τόσο σοβαρός. Βάσει σημερινών αποδεικτικών στοιχείων, φαίνεται πιθανό ότι τα άτομα με κλασικό Goldberg – Shprintzen Syndrome έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ανευρυσματικής νόσου. Ως εκ τούτου, η κλινική διαφοροποίηση ανάμεσα σε κλασικό Goldberg – Shprintzen και Loeys- Dietz έχει σημαντικές συνέπειες για την πρόγνωση των ασθενών και τη μετέπειτα διαχείρισή τους. (Peter N. Robinson,1 Luitgard M. Neumann, and Sigrid Tinschert, 2006).

ONOMA: Goltz Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο Goltz – Gorlin, εστιακή δερμική υποπλασία (*focal dermal hypoplasia*).

Το σύνδρομο Goltz είναι μια από τις σπάνιες διαταραχές που εκφράζεται με φυλοσύνθετη κυρίαρχη μετάδοση. Το σύνδρομο εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα θηλυκά, που υποδηλώνουν ότι η διαταραχή είναι συνήθως θανατηφόρα στα επηρεασθέντα αρσενικά επειδή δεν έχουν κανένα ισοδύναμο X χρωμόσωμα με φυσιολογικό γονίδιο για να αντιδράσουν στο μεταλλαγμένο γονίδιο. Το σύνδρομο διακρίνεται από τα πολλαπλά τραύματα του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της εστιακής δερμικής υποπλασίας, της απουσίας ή της υποπλασίας του δέρματος έξω από ορισμένες περιοχές του σώματος στη γέννηση. (*Gorlin and Goltz, 1960*). Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Goltz-Gorlin το 1962. (Triona McNamara, BDS, FDS, DOrth, Carroll-Ann Trotman, BDS, MA, MS, Kathleen A. Russell, 2005).

Αιτιολογία : Φυλοσύνθετη κυρίαρχη κληρονομιά. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί, αλλά διάφοροι ερευνητές ενοχοποιούν το χρωμόσωμα 9 (μια διαγραφή χρωμοσωμάτων 9q22 και μια διαγραφή 9q22-q31 – *Levanat et al. (1996)* και *Shimkets et al. (1996)*). Μεταλλάξεις στο PORCN γονίδιο (Χρ11.23), οι πρωτείνες του οποίου είναι βασικοί ρυθμιστές στην εμβρυική ανάπτυξη, έχουν βρεθεί να είναι υπεύθυνοι για το σύνδρομο. (Anita L Lasocki, Zornitza Stark and David Orchard, 2011).

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση είναι συνήθως εξασθετισμένη λόγω των πολλαπλών δομικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένου της υποδοντίας (*hypodontia*) και της ανοδοντίας (*anodontia*). Υπάρχουν λιγότερα δόντια από το φυσιολογικό και εκείνα που εκρήγνυνται μπορούν να έχουν ανεπαρκές σμάλτο. Οι ανωμαλίες στα διαστήματα οδηγούν στις αρθρωτικές διαστρεβλώσεις, ιδιαίτερα των ήχων που αρθρώνονται μπροστά πρόσθια. Πολλά άτομα με το σύνδρομο Goltz αναπτύσσουν τα αγγειοϊνομύωμα (*angiofibromas*) στα χείλια και τη γλώσσα και θηλώματα (*papillomas*) του ουλιαίου βλεννογόνου (*gingival mucosa*). Αυτά τα τραύματα μπορούν να είναι αρκετά μεγάλα και να παρεμποδίσουν την άρθρωση ή να προκαλέσουν ταλαιπωρία.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση των νηπίων είναι συνήθως κανονική επειδή τα στοματικά αγγειοϊνομύωμα εμφανίζονται συνήθως μετά από τη γέννηση. Στην παιδική ηλικία, οι ασθενείς διαμορφώνουν αγγειοϊνομύωμα

και στη στοματικής κοιλότητας και στο πρωκτό. Η σίτιση και η αφόδευση μπορούν να γίνουν επίπονες. Τα παιδιά για να αποφύγουν τις εντερικές μετακινήσεις, που τους δίνουν την κοιλιακή ταλαιπωρία που μπορεί να αναγκαστούν να τρώνε λιγότερο. Τα οισοφαγικά θηλώματα μπορεί επίσης να αναπτυχθούν, προκαλώντας την ταλαιπωρία και τον περιορισμό με συνέπεια τον εμετό ή το πνίξιμο. Επίσης, έχει παρατηρηθεί γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με χαλαρότητα του κενού και σε ένα παιδί παρουσιάστηκε ρινική παλινδρόμηση κατά την διάρκεια της σίτισης. (A.E Boothroyd, Christine M.Hall, 1988).

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι φυσιολογική στο σύνδρομο Goltz.

Διαταραχές φώνησης : Η βραχνάδα είναι μια κοινή εκδήλωση του συνδρόμου Goltz.

Διαταραχές Αντήχησης : Η αντήχηση είναι φυσιολογική.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι κανονική στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά είναι εξασθενημένη στα άτομα που εκφράζουν γνωστική εξασθένιση (λιγότερο από 20% των περιπτώσεων).

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : άκρα, ανάπτυξη, μυοσκελετικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, οφθαλμικό, προσωποδοντικό, πνευμονικό, γαστροεντερικό, δέρμα/ περίβλημα

- **Άκρα:** Πολυδακτυλία, συνδακτυλία, συσπάσεις δακτύλων, εκτροδακτυλία (*ectrodactyly*) (διακεκομμένο χέρι), ασυμμετρία στον κορμό και στα άκρα, (Sandra Bitencourt Miranda, M.D., Delio Delmaestro, M.D., Renildes Bertoli, M.D., Tânia Marinho, M.D., Elton Lucas, M.D, 2005).
- **Ανάπτυξη :** Κοντό ανάστημα, συχνά μη συμμετρικό.
- **Μυοσκελετικό:** Σκολίωση, απόκρυφη (*occulta*) δισχιδής ράχη, ανώμαλος σχηματισμός κόκαλων στα μακριά κόκαλα.
- **Κεντρικό νευρικό σύστημα :** Περιστασιακή γνωστική εξασθένιση, συνήθως ήπια.
- **Οφθαλμικό :** Κολόβωμα της ίριδας, μικροφθαλμία, στραβισμός, ανοφθαλμία, υπερτελορισμό, εκτρόπιο, απόφραξη ρινοδακρυϊκού πόρου, κερατοειδική θόλωση, ετεροχρωμία, υποπλασία του οπτικού νεύρου (Addis Tenkir, Samuel Teshome, 2010).
- **Οδοντοπροσωπικό :** Υποδοντία ή ανοδοντία, υποπλαστικό σμάλτο, κακή σύγκληση των δοντιών, περιστασιακή υπερωισχιστία ή χειλεοσχιστία και υπερωισχιστία, υποπλασία αυτιού, τριγωνικό σχήμα προσώπου, μικροδοντία, (Sandra Bitencourt Miranda, M.D., Delio

Delmaestro, M.D., Renildes Bertoli, M.D., Tânia Marinho, M.D., Elton Lucas, M.D, 2005), ευρεία θηλώματα του βλενογόνου του στόματος που επεκτείνονται στην περιοχή του οισοφάγου, καθυστερημένη έκρηξη δοντιών, (Triona McNamara, BDS, FDS, DOrth, Carroll-Ann Trotman, BDS, MA, MS, Kathleen A. Russell, 1998).

- **Πνευμονικό** :Λαρυγγικό θήλωμα (*laryngeal papillomas*).
- **Γαστροεντερικό** :Οισοφαγικό θήλωμα, οισοφαγικός περιορισμός (*stricture*).
- **Δέρμα/περίβλημα** :Εστιακή δερμική υποπλασία, αγγειοϊνομώματα και θήλωμα των χειλιών, της γλώσσας, των ούλων, και του πρωκτού, υπερχρωματισμός, τηλαγγειεκτασία (*telangiectasias*), υποδόριο ίζημα του λιπαρού ιστού, υποπλασία ή απουσία νυχιών.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Τα περισσότερα από τα τραύματα του δέρματος (απουσία δέρματος, υπερχρωματισμός) είναι παρόντα στη γέννηση, αλλά τα αγγειοϊνομώματα και τα θηλώματα αναπτύσσονται χαρακτηριστικά μετά από τη γέννηση, συνήθως στην πρώιμη παιδική ηλικία. Αυτές οι αναπτύξεις συνεχίζουν να εμφανίζονται και να μεγεθύνονται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η θεραπεία για τις αναπτύξεις είναι αφαίρεση των θηλωμάτων. Γενικά, η πρόγνωση είναι καλή για τα άτομα με φυσιολογική γνώση.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Το σύνδρομο είναι ευδιάκριτο, αλλά τα τραύματα του δέρματος είναι παρόμοια με εκείνα που φαίνονται στην ακράτεια μελανίνης (*incontinential pigmenti*). Πολύ σημαντικό είναι το Goltz- Gorlin σύνδρομο ή αλλιώς εστιακή δερματική υποπλασία (FDH) να διαφοροποιηθεί από το Gorlin- Goltz σύνδρομο ή Nevoid βασικό σύνδρομο κυττάρικου καρκίνωματος (NBCCS), καθώς το δεύτερο είναι ένα ξεχωριστό σύνδρομο με τρία κύρια χαρακτηριστικά, πολλαπλά βασικά καρκινώματα κυττάρων, οδοντογενής κύστες κερατίτιδας και ανωμαλίες πλευρών. (Triona McNamara, BDS, FDS, DOrth, Carroll-Ann Trotman, BDS, MA, MS, Kathleen A. Russell, 1998).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

G

Goldberg, R. B., Shprintzen, R. J. (1981). «Hirschsprung megacolon and cleft palate in two sibs». *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, 1: 185-189.

Gorlin, R. J., Goltz, R. W. (1960). «Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib: a syndrome». *New Eng. J. Med.*, 262: 908-912.

Goucha, S., Faza, B., Ezzine, N., Jaber, K., Elandalousi, H., Abid, R., Kamoun, MR.(2000). «GAPO syndrome». *Ann Dermatol Venereol.*, 127(5):501-4.

Neri, G., Marini, R., Cappa, M., Borrelli, P., Opitz, JM. (1988). «Simpson-Golabi-Behmel syndrome: an X-linked encephalo-tropho-schisis syndrome». *Am J Med Genet.*, 30(1-2):287-99.

Opitz, JM. (1984). «The Golabi-Rosen syndrome--report of a second family». *American journal of medical genetics.*, 17(1):359-66.

Opitz, JM., Herrmann, J., Gilbert, EF., Matalon, R. (1988). «Simpson-Golabi-Behmel syndrome: follow-up of the Michigan family». *Am J Med Genet.*, 30(1-2):301-8

Ozturk, A., Oguz, K. K., Tumer, C., Balci, S. (2003). «Neuroradiological findings in a mother and daughter with Gorlin syndrome». (Letter) *Clin. Dysmorph.*, 12: 145-146.

Riyaz, N., Riyaz, A., Chandran, R., Rakesh, SV. (2005). «Focal dermal hypoplasia (Goltz syndrome)». *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.*, 71(4):279-81

Sandgren, G.(1995). «GAPO syndrome: a new case». *Am. J. Med. Genet.*, 58: 87-90.

Shimkets, R., Gailani, M. R., Siu, V. M., Yang-Feng, T., Pressman, C. L., Levant, S., Goldstein, A., Dean, M., Bale, A. E. (1996). «Molecular analysis of chromosome 9q deletions in two Gorlin syndrome patients». *Am. J. Hum. Genet.*, 59: 417-422.

Yomo, A., Taira, T., Kondo, I. (1991). «Goldberg-Shprintzen syndrome: Hirschsprung disease, hypotonia, and ptosis in sibs». *Am J Med Genet.*, 1;41(2):188-91.

Yucetas, S., Cetiner, S., Oygur, T. (2006). «Suspected familial odontogenic keratocysts related to Gorlin Goltz syndrome». *Saudi Med J.*,27(2):250-3.

Arti Nanda, M.D., D.N.B.E., Wafa A. Al-Ateeqi, F.R.C.P.C.H., M.R.C.P.C.H., Mona A. Al-Khawari, M.R.C.P., F.R.C.P.C.H., Qasem A. Alsaleh, M.D., and Jeoram T. Anim, F.R.C.Path. (2010). «GAPO Syndrome: A Report of Two Siblings and a Review of Literature». *Pediatric Dermatology*, Vol. 27 No. 2 156–161.

Elif F. Demirene, Sibel Ersoy-Evans, Ayşen Karaduman. (2008). «GAPO Syndrome With the Novel Features of Pulmonary Hypertension, Ankyloglossia, and Prognathism». *American Journal of medical genetics*.

Neeta Vora and Diana W. Bianchi. (2009). « Review Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes». *Prenatal Diagnosis Prenat Diagn.*, 29: 923–929.

Elizabeth Cureton, Hua Guo, Olajire Idowu, Sunghoon Kim. (2007). «Research Letter Hepatic Vascular Malformation in a Patient With Simpson–Golabi–Behmel Syndrome». *American Journal of Medical Genetics, Part A* 143A:1379–1381.

Satoru Sakazume, Nobuhiko Okamoto, Toshiyuki Yamamoto, Kenji Kurosawa Hironao Numabe, Yuko Ohashi, Yuko Kako, Toshiro Nagai, Hirohumi Ohashi. (2007). « GPC3 Mutations in Seven Patients With Simpson–Golabi–Behmel Syndrome ». *American Journal of Medical Genetics, Part A*143A:1703–1707.

Isabelle Penisson-Besnier, Thibaud Lebouvier, Marie-Pierre Moizard, Marc Ferre, Magalie Barth, Guillaume Marc, Martine Raynaud, Dominique Bonneau. (2008). « Clinical Report Carotid Artery Dissection in an Adult With the Simpson–Golabi–Behmel Syndrome». *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146A:464–467.

Christopher B. Griffith, Richard C. Probert, Gail H. Vance. (2009). «Genital Anomalies in Three Male Siblings With Simpson–Golabi–Behmel Syndrome». *American Journal of Medical Genetics*.

G. Neri, R. Marini, M. Cappa, P. Borrelli, J.M. Opitz. (1988) .« Simpson-Golabi-Behmel Syndrome: An X-Linked Encephalo-Tropho-Schisis Syndrome». American Journal of Medical Genetics, 30:987-299.

Rhiannon M. Hughes-Benzie, Alasdair G.W. Hunter, Judith E. Allanson, Alex E. Mackenzie. (1992). « Simpson-Golabi-Behmel Syndrome Associated With Renal Dysplasia and Embryonal Tumor: Localization of the Gene to Xqcen-q21». American Journal of Medical Genetics, 43:428-435.

John M. Opitz. (1984). «The Golabi Rosen Syndrome – Report of a second family ». American Journal of Medical Genetics, 17:359-366.

Cheryl L. Garganta and Joann N. Bodurtha. (1992). « Report of Another Family With Simpson-Golabi- Behmel Syndrome and a Review of the Literature ».American Journal of Medical Genetics, 44:129-135.

Marie T. Grealley, John C. Carey, Dianna M. Milewicz, Louanne Hudgins, Rosalie B. Goldberg, Robert J. Shprintzen, Anthony J. Cousineau, Wilbur L. Smith Jr., G. Frank Judisch, James W. Hanson. (1998). « Shprintzen-Goldberg Syndrome: A Clinical Analysis». American Journal of Medical Genetics, 76:202–212.

Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Stephanie Demuth, Herbert Enders, Ursula Jung, Rainer Konig, Beate Mitulla, Dietmar Muller, Petra Muschke, Lutz Pfeiffer, Bettina Prager, Mirja Somer, Sigrid Tinschert. (2005). « Shprintzen–Goldberg Syndrome: Fourteen New Patients and a Clinical Analysis». American Journal of Medical Genetics, 135A:251–262.

Kenjiro Kosaki, Daisuke Takahashi, Toru Udaka, Rika Kosaki, Morio Matsumoto, Shigeharu Ibe, Takeshi Isobe, Yoko Tanaka, Takao Takahashi. (2006).«Correspondence Molecular Pathology of Shprintzen–Goldberg Syndrome ». American Journal of Medical Genetics, 140A:104–108.

Peter N. Robinson, Luitgard M. Neumann, Sigrid Tinschert.(2006).« Correspondence Response to Kosaki et al. “Molecular Pathology of Shprintzen–Goldberg Syndrome”». American Journal of Medical Genetics, 140A:109–110.

Howard M. Saal, Dorothy I. Bulas, Jill Fonda Allen, L. Gilbert Vezina, Dawn Walton, Kenneth N. Rosenbaum. (1995). « Patient With Craniosynostosis and Marfanoid Phenotype (Shprintzen-Goldberg Syndrome) and Cloverleaf Skull ». American Journal of Medical Genetics, 57:573-578.

Sandra Bitencourt Miranda, M.D., Delio Delmaestro, M.D., Renildes Bertoli, M.D., Tânia Marinho, M.D., Elton Lucas, M.D.(2005). «Focal Dermal Hypoplasia with Exuberant Fat Herniations and Skeletal Deformities». *Pediatric Dermatology*, Vol. 22 No. 5 420–423.

Addis Tenkir, Samuel Teshome. (2010). «Goltz syndrome (focal dermal hypoplasia) with unilateral ocular, cutaneous and skeletal features: case report». *BMC Ophthalmology*.

Triona McNamara, BDS, FDS, DOrth, Carroll-Ann Trotman, BDS, MA, MS, Kathleen A. Russell. (1998). «Gorlin- Goltz : what’s in a name?». *SCD Special Care in Dentistry*, Vol 18 No 2.

A.E Boothroyd, Christine M.Hall, (1988). « The radiological features of Goltz syndrome : focal dermal hypoplasia». *Skeletal Radiol.*, 17:505-508.

Anita L Lasocki, Zornitza Stark and David Orchard, (2011) .« A case of mosaic Goltz syndrome (focal dermal hypoplasia) in a male patient». *Australasian Journal of Dermatology*. 52, 48–51.

ΟΝΟΜΑ: Hajdu - Cheney Syndrome

Επίσης γνωστό ως: Αρθροοδοντοδυσφασία (Arthrodentoosteodysplasia).

Το σύνδρομο Hajdu – Cheney είναι μια σπάνια διαταραχή που πιθανόν εμφανίζεται σε ένα συνδυαστικό πλέγμα δυσφασίας. Οι πρώτες επιδράσεις είναι σκελετικές και ξεχωριστές από τις ανωμαλίες, που έχουν άμεση επίδραση στην παραγωγή του λόγου. Η αναγνώριση του συνδρόμου είναι κρίσιμη εξαιτίας της προοδευτικής συμπίεσης στη βάση του κρανίου που μπορεί να προκαλέσει υδροκεφαλία και την Arnold – Chiari ανωμαλία που μπορεί να επιφέρει το θάνατο αν δεν θεραπευτεί. Το σύνδρομο αυτό έχει αναφερθεί με ποικίλους όρους συμπεριλαμβανομένων: acroosteolysis syndrome, cranio-skeletal dysplasia with acroosteolysis και hereditary osteodysplasia. Περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Hadju και Kauntze το 1948 και αργότερα από τον Τσένι το 1965. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli, 2001).

Αιτιολογία: Αυτοσωμική επικρατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί.

Διαταραχές Λόγου: Ο λόγος είναι εξασθενημένος, από έναν αριθμό δομημένων ανωμαλιών που συμπεριλαμβάνουν τις ανωμαλίες του σαγονιού και τις οδοντικές ανωμαλίες. Η οδοντοστοιχία δεν είναι εμφανής από νωρίς, εξαιτίας της αναρρόφησης του φατνιακού κοκάλου και της έκθεσης των ριζών από τα δόντια. Το σαγόني υποβάλλεται σε προοδευτική βράχυνση της διακλάδωσης των νεύρων και ο κόνδυλος οδηγεί σε βράχυνση του χαμηλότερου 3ου νεύρου από το πρόσωπο και μικρογναθία. Υποχρεωτικές αρθρωτικές διαταραχές προκύπτουν από τη έλλειψη την οδοντοστοιχίας και της σοβαρή προεξοχή της πάνω σιαγόνας. Η γλωσσική εξώθηση είναι τυπική. Εάν η βάση του κρανίου συμπιέζεται και δεν είναι διορθώσιμη χειρουργικά, εκεί μπορεί να υπάρξει συμπίεση νεύρων και προσωπική πάρεση.

Διαταραχές σίτισης: Η πρώιμη σίτιση είναι φυσιολογική. Η σίτιση στην εφηβεία και στην ενήλικη ζωή μπορεί να είναι αδύνατη, εξαιτίας της έλλειψης της οδοντοστοιχίας και της μικρής νευρικής διακλάδωσης και του κονδύλου του σαγονιού. Ο αεραγωγός οδός μπορεί να γίνει περιθωριακός (οριακός – marginal) και να προκαλέσει τον πνιγμό από μεγάλα ή μασημένα κομμάτια φαγητού. Με την πρόοδο της συμπίεσης της

κρανιακής βάσης, μπορεί να έχουμε απώλεια αίσθησης του φάρυγγα και του λάρυγγα που αυξάνει την πιθανότητα αναρροής (aspiration).

Διαταραχές Ακοής: Έχει σημειωθεί αμφοτερόπλευρη αγωγή και νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής, συνήθως ήπια με μέτρια. Εμφανίζονται συχνές ωτίτιδες. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli, 2001).

Διαταραχές φώνησης: Η χαμηλή, βραχνή φωνή είναι ένα συνηθισμένο εύρημα, και η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί εάν υπάρξει συμπίεση της κρανιακής βάσης με αποτέλεσμα τη πάρεση των φωνητικών χορδών.

Διαταραχές Αντήχησης: Η αντήχηση στην αρχή είναι φυσιολογική αλλά αν η βάση του κρανίου συμπιέζεται η υπερρινικότητα μπορεί να είναι αποτέλεσμα συμπίεσης των νεύρων.

Γλωσσικές διαταραχές: Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Σκελετικό, κρανιοπροσωπικό, ανάπτυξη, οδοντικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, οφθαλμικό, άκρα, γεννητικό – ουροποιητικό, πνευμονικό- αναπνευστικό.

- **Σκελετικό:** Οστεοπόρωση, ακρεοστεόλυση, πολλαπλά κατάγματα κοκάλων, πορώδη (wormian) οστά, κυφωσκολίωση, σπονδυλική ανωμαλία. Υπερκινητικότητα μετακάρπιων φαλάγγων-ώμων-καρπών, πλευρική αστάθεια γονάτων. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli, 2001) Μειωμένη πυκνότητα οστών, σπονδυλική συμπίεση. (Kristiina Avela, Leena Valanne, Ilkka Helenius, Outi Makitie, 2010).
- **Κρανιοπροσωπικό:** Βράχυνση της διακλάδωσης του νεύρου του σαγονιού και άμβλυση του κονδύλου με αναρρόφηση του κονδυλικού κοκάλου, μικρογναθία, εκτεταμένη κρανιακή γραμμή ραφής, περιστασιακή υπερωισχιστία, συμπίεση της κρανιακής βάσης εξαιτίας της ώθησης της παρεγκεφαλίδας διαμέσου μείζοντος ινιακού ανοίγματος στη βάση του κρανίου (foramen magnum), προεξέχων αυτιά, μογγολική πτυχή βλεφάρων, μικρή μύτη που προκαλεί μακρύ φύμα, αδύνατα μπροστινά μαλλιά. Γενικευμένη υπερτρίχωση, χονδρό πρόσωπο, μικροστομία, κάτω κλίση μεσοβλεφάρων σχισμών, υποβλεπνογόνιος σχιστία. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli, 2001) Οπίσθια γωνίωση αυτιών. (Kristiina Avela, Leena Valanne, Ilkka Helenius, Outi Makitie, 2010).
- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα

- **Οδοντικά:** Έλλειψη οδοντοστοιχίας και του φατνιακού οστού. Πρόωρη απώλεια οδόντων, υποπλαστικά δόντια, υποπλασία σμάλτου των δοντιών. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli,2001).
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Πιθανή υδροκεφαλία, πιθανή Arnold – Chiari ανωμαλία.
- **Οπτικά:** Μυωπία, πιθανή οπτική ατροφία, πιθανώς νυσταγμός. Υπερτελορισμός, μέτριος αστιγματισμός. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli,2001).
- **Άκρα:** Εξάρθρωση της επιγονατίδας, χαλαρή κλείδωση. Οστεολυτική επεξεργασία άκρων. (Kristiina Avela, and Outi Makitie, 2011).
- **Γεννητικό – ουροποιητικό:** Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli,2001).
- **Πνευμονικό-Αναπνευστικό:** Απόφραξη ανώτερων αεραγωγών, άπνοια ύπνου, πνευμονία. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli,2001).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Οι ανωμαλίες παρουσιάζονται στη γέννηση, αλλά οι σκελετικές ανωμαλίες είναι προοδευτικές. Η ανωμαλία της βάσης του κρανίου ξεκινούν αργότερα στην παιδική ηλικία και μπορεί να γίνουν απειλητικές για την ζωή. Η οδοντική απώλεια εμφανίζεται στην εφηβεία και είναι προοδευτική επειδή το φατνιακό οστό έχει αναρροφηθεί. Η νοημοσύνη είναι φυσιολογική και με επιθετική διαχείριση, μαζί με πρώιμη ανίχνευση και χειρουργική διαχείριση της συμπίεσης, η έκβαση μπορεί να είναι καλή. Ο πλήρης φαινότυπος του συνδρόμου εμφανίζεται κατά την ενήλικη ζωή, ενώ παράλληλα κατά τα διαφορετικά στάδια ανάπτυξης εκδηλώνονται διαφορετικές κλινικές και ακτινολογικές ανωμαλίες. (Allison M. Brennan and Richard M. Pauli,2001).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Η πυκνοδυσόστωση (rhychnodysostosis) έχει όμοια σκελετικά ευρήματα, μαζί με αναρρόφηση κόκαλου, κατάγματα, βράχυνση της διακλάδωσης των νεύρων και απώλεια δοντιών. Παρόλα αυτά η φωνή στην πυκνοδυσόστωση (rhychnodysostosis) είναι υψηλή.

ONOMA: Hallerman - Streiff Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο *Francoins dyscephalic*.

Το σύνδρομο *Hallerman – Streiff* είναι μια πολύ σπάνια διαταραχή με αξιοσημείωτο και ασυνήθιστο φαινότυπο που είναι εύκολα αναγνωρίσιμο. Ένα από τα κύρια προβλήματα που συνδέονται με το σύνδρομο είναι μια εξαιρετικά μικρή ανώτερη αεραγωγός οδός που συχνά απαιτεί τραχειοτομή και συχνά προκαλεί σοβαρά προβλήματα σίτισης στη νηπιακή ηλικία. Χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στο κεφάλι και στο πρόσωπο, είναι μια συγγενής ανωμαλία, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hallermann το 1948 και στην συνέχεια από τον Streiff το 1950. Το 1958 ο Φρανσουά αξιολόγησε την βιβλιογραφία και ανέλυσε τις 22 δημοσιευμένες περιπτώσεις μαζί και τις δυο δικές του και περιέγραψε τα διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο. Περισσότερες περιπτώσεις είχαν περιγραφεί μέχρι το 1982.(A. Mirshekari and F. Safar, 2004).

Αιτιολογία : Πιθανώς αυτοσωμική επικρατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί. Φαίνεται να έχει σποραδική εμφάνιση και ίσως οφείλεται σε μια νέα μετάλλαξη του ενός αυτοσωματικού γονιδίου που προκύπτει στην πέμπτη ή έκτη εβδομάδα κύησης.(A. Mirshekari and F. Safar, 2004).

Διαταραχές Λόγου : Σοβαρή μικρογναθία συνεχώς εξασθενεί την άρθρωση, το ότι η γλώσσα πάει πίσω είναι συνηθισμένη διαπίστωση. Υπάρχει συχνά περιορισμένο άνοιγμα του στόματος που προκαλεί αδυναμία κίνησης της γλώσσας κατά την ομιλία. Η γλώσσα συχνά έχει μια γονιογλωσσολογική προσάρτηση, η οποία τοποθετείται χαμηλά και οπίσθια.

Διαταραχές σίτισης : Υπάρχει συχνά σοβαρή αποτυχία στο να αναπτυχθεί στη νηπιακή ηλικία από εμπόδια του αεραγωγού οδού.

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι φυσιολογική

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή είναι συχνά υψηλό τόνο.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση παρουσιάζει έναν αριθμό ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της *cul – de – sac* ρινικής αντήρησης πάνω σε φυσιολογικά ρινικά σύμφωνα και φωνήεντα σχετικά με το πρόσθιο σφίξιμο των ρουθουνιών. Η υπορινικότητα έχει επίσης

παρατηρηθεί και σχετίζεται με το μικρό ρινοφαρυγγικό αεραγωγό οδό. Υπάρχει συχνά μια απωθημένη δευτερεύουσα στοματική αντήχηση με σοβαρό μικρογναθισμό και επίμονη οπίσθια τοποθέτηση της γλώσσας.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική και η νοητική ανάπτυξη είναι φυσιολογικές στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων έχει παρατηρηθεί να έχει καθυστέρηση και ήπια πνευματική καθυστέρηση.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : οδοντικό, δέρμα, ανάπτυξη, αναπνευστικό, κρανιοπροσωπικό, οφθαλμικό, σκελετικό.

- **Οδοντικό:** Υποδοντία, δυσμορφία δοντιών, αδαμαντική υποπλασία, γενέθλια δόντια, ανώμαλη σύγκλιση. (Carmelo Damiano Salpietro, Silvana Briuglia Maria Valeria Merlino, Basilia Piraino, Mariella Valenzise, 2003).
- **Δέρμα:** Επιλεκτική απώλεια μαλλιών κατά μήκος της κρανιακής γραμμής και μετωπιαίας περιοχής, αραιά φρύδια και βλεφαρίδες, το δέρμα στο κεφάλι ατροφεί
- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα.
- **Αναπνευστικό:** Παρεμπόδιση της ανώτερης αεραγωγού οδού, εξαιρετικά στενή άνω αεραγωγός οδός, ασφυξία από εμπόδια.
- **Κρανιοπροσωπικό:** Μικρό πρόσωπο, μακριά λεπτή μύτη ανυψωμένη και μυτερή άκρη, μικρογναθία, υποπλαστικό ζυγωματικό κόκαλο, καθυστερημένο κλείσιμο των κρανιακών ραφών, ρινικό διάφραγμα, απόκλιση, μικρό μέγεθος στόματος και γλώσσας, στενός τοξωτός ουρανίσκος, (A. Mirshekari and F. Safar, 2004), στενή ρινική γέφυρα, υποπλαστικά πτερύγια μύτης, μικρό φίλτρο, υποπλασία άνω και κάτω γνάθου, κοντά αυτιά με προεξέχοντες λοβούς αυτιών (Carmelo Damiano Salpietro, Silvana Briuglia Maria Valeria Merlino, Basilia Piraino, Mariella Valenzise, 2003).
- **Οφθαλμικό :** Μικροφθαλμία, σύμφυτος καταρράχτης, νυσταγμός, στραβισμός, μπλε σκληρός χιτώνας ματιού, γλαύκωμα, πτώση, ήπια antimongoloid κλίση των μεσοβλεφάρων σχισμών. (A. Mirshekari and F. Safar, 2004).
- **Σκελετικό:** Μικρά πλευρά, υποπλαστικό οστό της κλείδωσης.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Όλες οι ανωμαλίες παρουσιάζονται στη γέννηση, και ο σοβαρός μικρογναθισμός και ο μικρός ανώτερος αεραγωγός οδός συχνά οδηγούν σε σοβαρή παρεμπόδιση της ανώτερης αεραγωγού οδού. Η αποτυχία του να αναπτυχθεί η σίτιση είναι κοινή και η τραχειοτομία μπορεί να είναι αναγκαία για να ανακουφίσει την παρεμπόδιση του

αεραγωγού και να επιτρέψει την στοματική σίτιση. Η παρεμπόδιση του αεραγωγού οδού μπορεί να προκληθεί από την ασθένεια καρδιάς λόγω υπερτροφίας, από τη μεγένθυση της δεξιάς πλευράς της καρδιάς, και από αλλαγές του θώρακα συμπεριλαμβανομένου του σκαφοειδούς θώρακα. Προβλήματα όρασης είναι επίσης ορατά στη νεογνική περίοδο. Τα νοητικά προβλήματα δεν είναι συνηθισμένα στο σύνδρομο, αν και έχουν αναφερθεί. Είναι ασαφές αν οι αιτίες του γνωστικού ελλείμματος είναι συγγενικές με την υποξία (hyroxia), ή εάν αντιπροσωπεύουν πρωταρχικά ελλείμματα του συνδρόμου. Η εμφάνιση του προσώπου παρουσιάζει τόσο σοβαρή ανωμαλία σε πολλές περιπτώσεις όπου η αναδομητική εγχείρηση είναι απίθανο να αποφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Δεν είναι γνωστό εάν η διαδικασία μιας τόσο συγκεχυμένης σιαγόνας είναι κατάλληλη σε άτομα με το σύνδρομο *Hallerman – Streiff*. Οι διαταραχές του λόγου είναι συνδεδεμένες με δομικές ανωμαλίες, επομένως η θεραπεία από μόνη της είναι απίθανο να θεραπεύσει την σίτιση και τις αντικαταστάσεις.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η εμφάνιση του προσώπου φαίνεται να παρατηρείται στην προγερία (progeria), αλλά δεν είναι συνοδευμένη με τα πρόωρα γηρατειά. Η μικροφθαλμία είναι ένα βασικό εύρημα στο σύνδρομο *Hallerman – Streiff* αλλά όχι στην προγερία (progeria).

ONOMA: Hecht Syndrome

Επίσης γνωστό ως: Σπασμο – ψευδοκαμπτοδακτυλικό σύνδρομο (*Trismus – pseudocamptodactyly syndrome*).

Είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που περιλαμβάνει το περιορισμένο άνοιγμα στόματος και τις διαδοχικές επιδράσεις και στο λόγο και στη σίτιση. Είναι επίσης γνωστό ως Dutch-Kentucky syndrome. Περιγράφηκε πρώτη φορά από τους Hecht, Beals και Wilson(1969). (Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, Michael J. Bamshad, 2006) Έχει ακόμη αναφερθεί με τον όρο περιφερική αρθρογρύπωση τύπου 7-Distal Arthrogyrosis type 7. (Giuseppe Bonarace, Ferdinando Ceravolo, Alessandro Piccirillo, Giovanni Duro, Pietro Strisciuglio, Daniela Concolino, 2010). Ο όρος Trismus – pseudocamptodactyly syndrome εισήχθη για πρώτη φορά από τον Mabry. (R.D. Robertson, M. Anne Spence, R.S. Sparkes, K. Neiswanger, L.L. Field, 1982) Η εκφραστικότητα του συνδρόμου εμφανίζεται μεταβλητή. (M. Tsukahara, Shinozaki, T. Kajil, 1985).

Αιτιολογία: Αυτοσωμική κυρίαρχη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί. Προκαλείται από επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις p.R674Q στο γονίδιο MYH8. (Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, Michael J. Bamshad, 2006) Η μετάλλαξη αυτή έχει περιγραφεί σε αρκετούς ασθενείς με Carney Syndrome, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί αν πρόκειται για κοινή παθογένεση. (Giuseppe Bonarace, Ferdinando Ceravolo, Alessandro Piccirillo, Giovanni Duro, Pietro Strisciuglio, Daniela Concolino, 2010).

Διαταραχές Λόγου: Υπάρχει περιορισμένο άνοιγμα στόματος που μπορεί να παρεμποδίζει την παραγωγή κάποιων ήχων, όπως οι γλωσσοδοντικοί ήχοι.

Διαταραχές σίτισης: Η σίτιση χειροτερεύει από το περιορισμένο άνοιγμα του στόματος αλλά όχι τυπικά κατά την διάρκεια της νηπιακής ηλικίας. Η πρόωρη κατάποση και ο θηλασμός είναι φυσιολογικά, αλλά όταν το στόμα χρειάζεται να είναι ανοιχτό για τα μεγαλύτερα κομμάτια τροφής, η μάσηση γίνεται δύσκολη και η αλλαγή της τροφής στη βρεφική και στα παιδικά ηλικία είναι απαραίτητη.

Διαταραχές Ακοής: Η ακοή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές φώνησης: Η φώνηση είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήρησης: Η αντήρηση μπορεί να παρουσιάζεται 'πνιγμένη' λόγω του περιορισμένου στοματικού ανοίγματος.

Γλωσσικές διαταραχές: Η ανάπτυξη της γλώσσας είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: Στοματοπροσωπικό, άκρα, ανάπτυξη

- **Στοματοπροσωπικό:** Σπασμοί των μυών μάσησης με περιορισμένο άνοιγμα στόματος, υπερμεγέθη άκρη της διαδικασίας του σαγονιού, κοντός μυς του λαιμού. Μικροστομία. (Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, Michael J. Bamshad, 2006). Η αξονική τομογραφία σημείωσε μειωμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου. (Giuseppe Bonarace, Ferdinando Ceravolo, Alessandro Piccirillo, Giovanni Duro, Pietro Strisciuglio, Daniela Concolino, 2010) Μέγιστο άνοιγμα πάνω και κάτω κοπήρων 21 mm, δυσπλαστικά αυτιά. (M. Tsukahara, Shinozaki, T. Kajil, 1985). Λόγω του περιορισμού αυτού, ο ασθενής παρουσιάζει δυσκολίες με οδοντικές διαδικασίες υγιεινής, ενώ εμφανίζει εκτεταμένη τερηδόνα. Επομένως, παρεμποδίζεται η προληπτική και επανορθωτική οδοντική θεραπεία. Πανοραμική ακτινογραφία αποκάλυψε σοβαρή διεύρυνση της κάτω γνάθου-υπερπλασία. (R Carlos, E Contreras, J Cabrera, 2005).
- **Άκρα:** Μικροί τένοντες στα δάχτυλα που έχουν ως αποτέλεσμα συστολές και δυσκαμπτικές ανωμαλίες, σε μεγάλο βαθμό εύκαμπτα πόδια, καμπτοδαχτυλία. Ραιβοιπποποδία. (Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, Michael J. Bamshad, 2006) Περιορισμένη απαγωγή των ισχίων. (R.D. Robertson, M. Anne Spence, R.S. Sparkes, K. Neiswanger, L.L. Field, 1982) Υποπλασία μυών των ποδιών οδηγώντας σε παραμορφώσεις, συνδακτυλία. (M. Tsukahara, Shinozaki, T. Kajil, 1985) Αραχνοδαχτυλία. (Osamu Nagata, Akiko Tateoka, Ryoji Shiro, Mamori Kimizuka, Kazuo Hanaoka, 1999).
- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα. (Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, Michael J. Bamshad, 2006).

Εξέλιξη και Πρόγνωση: Οι δυσκαμπτικές ανωμαλίες παρουσιάζονται στη γέννηση και μπορεί να παρουσιαστούν σαν σφιγμένη γροθιά στα νεογέννητα. Η χειρουργική θεραπεία είναι πιθανή αλλά δεν υπάρχει μεγάλη εμπειρία στη διαταραχή και μια σαφή πρόγνωση δεν είναι γνωστή.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Οι σύμφυτοι σπασμοί είναι ένα κοινό εύρημα αλλά το περιορισμένο άνοιγμα του στόματος παρατηρείται σε σύνδρομα με μικροστομία ή άλλα προβλήματα σύσπασης, όπως το σύνδρομο *Schwartz – Jampel* και το σύνδρομο *Freeman – Sheldon* .

ΟΝΟΜΑ: Hemihypertrophy

Επίσης γνωστό ως : Ημι υπερπλασία(Hemi – hyperplasia).

Η ημιυπερτροφία (Hemihypertrophy) παρουσιάζεται με σημαντική συχνότητα στα κρανιοπροσωπικά κέντρα και στα γναθοπροσωπικά (maxillofacial) κλινικά ευρήματα εξαιτίας της ασυμμετρίας του προσώπου που συνδέονται με τη διαταραχή, σε συνδυασμό με μια ποικιλία όγκων, ιδιαίτερα του όγκου Wilms, επινεφρίδιων όγκων και ηπατοβλαστώμα (M Al-Attar, R Verma, RS Shannon, PA McKeever, A Rickett, 2004). Παρόλα αυτά η συχνότητα της πληθυσμιακής επικράτησης της διαταραχής δεν είναι γνωστή, και πιθανόν να έχει συχνότητα περισσότερο από 1 στους 20.000 ανθρώπους. Συγκεκριμένα η συχνότητα είναι 1/86,000 αλλά παλαιότερες εκθέσεις παραθέτουν μια ψηλότερη συχνότητα εμφάνισης 1/14,000 και η αληθινή του εκτίμηση μπορεί να αλλάξει καθώς ακόμη περισσότεροι άνθρωποι λαμβάνουν γνώση αυτού.(A. Guala, G. Pastore, F. Faigioli, S. Scarpaticci, 2004). Η ημιυπερτροφία μπορεί να είναι συνδρομική ή ως μέρος ενός συνδρόμου υπερανάπτυξης όπως το Beckwith-Wiedemann σύνδρομο (BWS). (Anne M. Slavotinek, Michael T. Collins, Maximilian Muenke, 2003). Η συγγενής ημιυπερτροφία τεκμηριώθηκε πρώτα από τον Meckel το 1822 (Roopal V. Kundu, MD, Ilona J. Frieden, MD, 2003).

Αιτιολογία : Άγνωστη. Έχει προταθεί η αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Κάποιες αιτιολογικές θεωρίες περιλαμβάνουν τον χρωμοσωμικό μωσαικισμό, την μονογονεϊκή δισωμία, και ασυμμετρία έχει βρεθεί σε διπλοειδή/τριπλοειδή μωσαικισμό και τρισωμία 18 μωσαικισμού. Αγγειακή δυσλειτουργία έχει επίσης θεωρηθεί ως πιθανή αιτία.(Anne M. Slavotinek, Michael T. Collins, Maximilian Muenke, 2003).

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση είναι συχνά εξασθενημένη από την κακή σύγκληση των δοντιών. Η ανωμαλία στο κλείσιμο των δοντιών που είναι πλευρική με ανοιχτό δάγκωμα προκαλεί την ακουστική διαστρέβλωση των γλωσσοφατνιακών και των γλωσσοοδοντικών ήχων. Πολλοί ασθενείς έχουν ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που μπορεί να αυξήσουν έντονα την αρθρωτική βλάβη ή να προκαλέσουν καθυστερημένη ανάπτυξη ομιλίας.

Διαταραχές σίτισης : Οι διαταραχές σίτισης δεν είναι συνηθισμένες.

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές φώνησης : Η φώνηση είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήχησης : Η αντήχηση είναι φυσιολογική.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλώσσα είναι συχνά καθυστερημένη επειδή ένα ποσοστό των ατόμων με ημιυπερτροφία έχουν γνωστικά ελλείμματα. Η γνωστική καθυστέρηση είναι ανάλογη με τον βαθμό γνωστικής καθυστέρησης.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, ανάπτυξη, νευρολογικό, μυοσκελετικό, γεννητικά όργανα, δερματικό, άλλα

- **Κρανιοπροσωπικό :** Ασυμμετρία ανάπτυξης της άνω και κάτω γνάθου, μονόπλευρη κατακόρυφη άνω γναθιαία υπερβολή, μεγάλα δόντια από την προσβεβλημένη πλευρά, πρόωρη οδοντική έκρηξη από την προσβεβλημένη πλευρά, μονόπλευρη υπερπλασία της γλώσσας και της γλωσσική θηλής, μακροκεφαλία.
- **Ανάπτυξη:** Σωματική ασυμμετρία, ασυμμετρία των άκρων, ασυμμετρία αντιχειρών(*Anne M. Slavotinek, Michael T. Collins, Maximilian Muenke, 2003*).
- **Νευρολογικό:** Προσβολή, γνωστική καθυστέρηση.
- **Μυοσκελετικό:** Σκολίωση, μυελομηνιγγικήλη (*myelomeningocele*), υπανάπτυκτοι μύς στην μια πλευρά του στήθους, μικρότερη θηλή από την μια πλευρά(*Anne M. Slavotinek, Michael T. Collins, Maximilian Muenke, 2003*).
- **Γεννητικά όργανα:** Μακρύ πέος, μεγάλη κλειτορίδα, υποσπαδία, κρυφορχιδία, μονόπλευρη ανάπτυξη των όρχεων.
- **Δέρμα:** Πολλαπλοί σπίλοι (*ελιές – nevi*), τελαγγειεκτασία (*telangiectasia*), τραχύ σκληρό δέρμα στην προσβεβλημένη πλευρά, τριχοφυΐα.
- **Άλλα:** Μονόπλευρη πλευρική ανάπτυξη, κύστες νεφρών, κομβική (*nodular*) υπερπλασία του συκωτιού, αυξημένος κίνδυνος νεοπλασίας συμπεριλαμβανομένου του όγκου *Wilms*, επινεφρίδιο φλοιώδης καρκίνωμα και ηπατοβλάστομα μεταξύ των άλλων, νευροβλάστημα, ραβδομυοσάρκωμα.(*A. Guala, G. Pastore, F. Fagioli, S. Scarpaticci, 2004*).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Αν και ήπια ημιπερτροφία εμφανίζεται στη γέννηση σε πολλές περιπτώσεις, η ασυμμετρία γίνεται περισσότερο αισθητή με την ηλικία και την ανάπτυξη. Η προσβεβλημένη πλευρά γίνεται προοδευτικά μεγαλύτερη από την κανονική πλευρά. Μπορεί να υπάρχουν αυξημένα αγγεία στην προσβεβλημένη πλευρά. Η πρόγνωση είναι γενικά καλή αλλά υπάρχει δύσκολα στην πρόβλεψη του πότε η υπερανάπτυξη θα υποχωρήσει εκτός αν υπάρχει ένα καλό μακροχρόνιο πρόγραμμα ανάπτυξης του ασθενή και της ηλικίας των οστών. Θα μπορούσαν να υπάρχουν συχνά έλεγχοι για την ανάπτυξη των νεοπλασιών. Η ημιπερτροφία μπορεί να λειτουργήσει ως γενετικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ενός καταλόγου διάφορων όγκων συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών κακοηθειών .(A. Guada, G. Pastore, F. Faqioli, S. Scarpaticci, 2004). Σύγχρονες συστάσεις ελέγχου για την μεμονομένη ημιπερτροφία περιλαμβάνουν ένα κοιλιακό υπερηχογράφημα κάθε 3-6 μήνες μέχρι 5 χρονών και ποικίλες συστάσεις ελέγχου για μεγαλύτερα παιδιά μέχρι την ολοκλήρωση της ανάπτυξης. (Roopal V. Kundu, MD, Ilona J. Frieden, MD,2003).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Μονόπλευρη υπερπλασία εμφανίζεται και στο σύνδρομο *Sturge-Weber*. Η ανω γναθιαία ασυμμετρία και η ασυμμετρία του προσώπου είναι όμοιες. Μερικοί ασθενείς με ημιπερτροφία έχουν επίσης χρωματική αλλαγή στο δέρμα που μπορεί να μοιάζει με αυτή του συνδρόμου *Sturge-Weber*. Το σύνδρομο *Beckwith – Wiedemann* επίσης έχει όμοια υπερανάπτυξιακά χαρακτηριστικά και προδιάθεση για τον όγκο *Wilms*.

ONOMA: Herrmann Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Φωτομυόκλονος, σακχαρώδης διαβήτης, κώφωση, νευροπάθεια και εγκεφαλική δυσλειτουργία (*Photomyoclonus, diabetes mellitus, deafness, nephropathy, and cerebral dysfunction*)

Το σύνδρομο *Herrmann* είναι μια σπάνια διαταραχή ακουστικής απώλειας, νευρολογική διαταραχή που συμβάλλει στην ομιλία και σε γλωσσικά προβλήματα και στη ενδοκρινή ασθένεια. Η ακουστική απώλεια είναι φανερά επηρεασμένη από τον κοχλιακό εκφυλισμό (degeneration). Αυτή η κατάσταση δεν θα έπρεπε να μπερδεύεται με άλλη διαταραχή που περιγράφεται ως σύνδρομο *Herrmann* που περιλαμβάνει κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και ανωμαλίες των άκρων.

Αιτιολογία : Το σύνδρομο έχει περιγραφεί σαν μια αυτοσωμική κυρίαρχη διαταραχή εξαιτίας της κατακόρυφης μεταφοράς της γενεαλογικής ανάλυσης. Παρόλα αυτά όλες οι περιπτώσεις έχουν κληρονομηθεί από τη μητέρα και τα συμπτώματα είναι όμοια με μερικές προτάσεις άλλων μιτοχονδριακών διαταραχών. Αυτό μπορεί επομένως να αντιπροσωπεύει μια μιτοχονδριακή διαταραχή. Ο τρόπος της κληρονομικότητας θα μπορούσε να είναι σύμφωνος με μια φυλοσύνδετη κυρίαρχη διαταραχή, αλλά δεν υπάρχει θνησιγένεια στους άντρες.

Διαταραχές Λόγου : Ο λόγος είναι δυσαρθρικός, αργά αναπτυσσόμενος, και με κακή άρθρωση.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση δεν επηρεάζεται.

Διαταραχές Ακοής : Η προοδευτική νευροαισθητηριακή απώλεια ακοής παρουσιάζει μεταβλητή σοβαρότητας που συνδέεται με προοδευτικό κοχλιακό εκφυλισμό. Η αρχή της ακουστικής απώλειας μπορεί να μην παρατηρείται μέχρι την 3^η ή 4^η δεκαετία της ζωής.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση είναι μικτή, υπερ- υπορινικότητα και ο τύπος συχνά παρουσιάζεται σε άτομα με δυσαρθρία.

Γλωσσικές διαταραχές : Το έναρξη της γλώσσας είναι φυσιολογικό αλλά με την ηλικία μπορεί να υπάρχει επιδείνωση των λειτουργιών στην οργάνωση με παροξυσμούς, άνοια και αταξία.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Ενδοκρινής αδένας, ακουστικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, νεφρικό.

- **Ενδοκρινής αδένας :** Σακχαρώδης διαβήτης
- **Νεφρικό:** Νεφροπάθεια
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Φωτομουσκλονικοί παροξυσμοί, εστιακοί κινητικοί παροξυσμοί, αταξία, νυσταγμός, παραφροσύνη, θλίψη.
- **Ακουστικό:** Προοδευτική νευροαισθητήρια απώλεια ακοής.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Η ανάπτυξη και η πρόοδος του συνδρόμου *Herrmann* είναι υψηλά ευμετάβλητη. Σε μερικές περιπτώσεις η αρχή είναι πολύ καθυστερημένη και η πρόοδος αργή, έτσι που η συνολική επίδραση είναι ήπια. Σε άλλες περιπτώσεις η έναρξη είναι νωρίτερα και η πρόοδος περισσότερο γρήγορη με την διαταραχή να έχει ως αποτέλεσμα πρόωρο θάνατο. Σε πιο ήπιες καταστάσεις, οι καταπραϋντικές θεραπείες είναι επαρκής. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, η πρόοδος της διαταραχής είναι αναπόφευκτη και η θεραπεία είναι πιθανώ να έχει βραχυπρόθεσμα οφέλη.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Το σύνδρομο *Refsum* έχει σχέση με νευρολογικά προβλήματα και τη νευροαισθητήρια κώφωση, αλλά έχει επίσης προοδευτικές ανωμαλίες δέρματος και προβλήματα όρασης. Υπάρχουν άλλες μιτοχονδριακές διαταραχές με όμοια εμφάνιση, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου *MERRF* (Mitochondrial encephalopathy, myoclonus Epilepsy, Ragged – Red Fibers, and sensorineural hearing loss).

ΟΝΟΜΑ: HMC Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο υπερτελορισμού, μικρωτίας , σχιστίας. (*Hypertelorism, Microtia, Clefting syndrome*), σύνδρομο Bixler.

Το σύνδρομο HMC είναι σπάνιο αλλά πιθανός υπο- αναφερόμενο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, την αγωγήμη απώλεια ακοής και τις νεφρικές ανωμαλίες. Το σύνδρομο μπορεί να μην διαγνώσκεται συχνά εξαιτίας πολλών χαρακτηριστικών που επικαλύπτονται από άλλα πιο εύκολα αναγνωρίσιμα σύνδρομα που είναι πιο συνηθισμένα να παρουσιάζονται στα κρανιοπροσωπικά κέντρα. Το HMC σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Bixler το 1969 σε δυο αδερφές που παρουσίαζαν υπερτελορισμό, δυσπλαστικά αυτιά και μονομερή σχισμή χείλους και υπερώας. (*Jamal Ghoumid, H'el'ene Ansart-Franquet, Damien Subtil, Nelly Pasz, Louise Devisme, Jeanne Amiel, Joris Andrieux, Sylvie Manouvrier-Hanu, Muriel Holder-Espinasse, 2009*).

Αιτιολογία : Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή αναγνωριστεί.

Διαταραχές Λόγου : Ο λόγος μπορεί να είναι καθυστερημένος. Η κακή σύγκληση των δοντιών φαίνεται ουσιωδώς σε όλες τις περιπτώσεις συμπεριλαμβανομένου του πλευρικού ανοιχτού δαγκώματος με συνέπεια τις αναγκαστικές διαστρεβλώσεις ή αντικαταστάσεις.

Διαταραχές σίτισης : Οι διαταραχές σίτισης δεν έχουν αναφερθεί αλλά η χειλεοσχιστία και η υπερωιοσχιστία μπορεί να περιπλέξουν τις πρόωρες προσπάθειες σίτισης.

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγήμη απώλεια ακοής, πλήρης στα άτομα με μικροτία βαθμού III.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή δεν έχει αναφερθεί ή παρατηρηθεί να είναι ανώμαλη.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση είναι υπερρινική σε περιπτώσεις με σχιστία όπου αναπτύσσουν υπερωιοφαρρυγγική ανεπάρκεια.

Γλωσσικές διαταραχές : Τα γλωσσικά προβλήματα είναι ανάλογα με το βαθμό του γνωστικού προβλήματος.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, νεφρικό, μυοσκελετικό, καρδιακό, νευρικό σύστημα.

- **Κρανιοπροσωπικά:** Υπερτελορισμός, μικροτία, χελεοσχιστία και υπερωιοσχιστία , ασυμμετρία προσώπου, μικρογναθία, μικροστομία, τραχιά ή δισχιδής ρινική άκρη (bifid nasal tip), μικροκεφαλία., ανωμαλίες στα αυτιά (Jamal Ghoumid, H'el'ene Ansart-Franquet, Damien Subtil, Nelly Pasz, Louise Devisme, Jeanne Amiel, Joris Andrieux, Sylvie Manouvrier-Hanu, Muriel Holder-Espinasse, 2009).
- **Νεφρικό:** Νεφρό εκτός σωστής θέσης, στένωση της ουρήθρας, διπλοί ουρητήρες, (Jamal Ghoumid, H'el'ene Ansart-Franquet, Damien Subtil, Nelly Pasz, Louise Devisme, Jeanne Amiel, Joris Andrieux, Sylvie Manouvrier-Hanu, Muriel Holder-Espinasse, 2009).
- **Μυοσκελετικό:** Σπονδυλικές ανωμαλίες, υποπλασία του θέναρ (πελματιαίου – παλαμιαίου – thenal) μυ.
- **Καρδιακό:** ASD, διπλή έξοδο δεξιάς κοιλίας, αριστερή υποπλασία δεξιάς κοιλίας και έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος. (Jamal Ghoumid, H'el'ene Ansart-Franquet, Damien Subtil, Nelly Pasz, Louise Devisme, Jeanne Amiel, Joris Andrieux, Sylvie Manouvrier-Hanu, Muriel Holder-Espinasse, 2009).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Οι ανωμαλίες εμφανίζονται στην γέννηση. Η ασυμμετρία του προσώπου μπορεί να γίνει περισσότερο εμφανής με την ηλικία εξαιτίας της πιο σοβαρά προσβεβλημένης πλευράς του προσώπου που θα αναπτυχθεί περισσότερο αργά από ότι η φυσιολογική πλευρά. Η χειρουργική εξέταση μπορεί να επιλύσει τις κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και μαζί με την λογοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει την λύση των προβλημάτων ομιλίας. Η γλωσσική αντιστάθμιση εξαρτάται σε μεγάλο μέρος από το βαθμό των γνωστικών προβλημάτων.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Το HMC σύνδρομο έχει κοινά χαρακτηριστικά γνωρίσματα με άλλα δυο σύνδρομα που συχνά παρουσιάζονται στα κρανιοπροσωπικά κέντρα, συμπεριλαμβανομένου του oculo – auriculo – vertebral spectrum (προσωπική ασυμμετρία, μικροωτία, και σχιστίας – facial asymmetry, microtia, and clefting) και του craniofrontonasal dysplasia syndrome (υπερτελορισμός, ευρεία / δισχιδής μύτη, χελεοσχιστία / υπερωιοσχιστία – hypertelorism, broad / bifid nose, cleft lip / palate).

ΟΝΟΜΑ: *Holoprosencephaly*

Επίσης γνωστό ως: Ακολουθία *DeMyer*, κυκλώπεια (*cyclopia*) ηθμοκεφαλία (*ethmocephaly*), κυβοκεφαλία (*cebocephaly*) *arrhinencephaly*, προγναθιαία αγενεσία (*premaxillary agenesis*), σύνδρομο χωριστών κεντρικών κοπτήρων (*single central incisor syndrome*), σύνδρομο *Kallmann*.

Η ολοπροσεγκεφαλία (*Holoprosencephaly*) είναι μια έκφραση που χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα φάσμα διαταραχών που περιλαμβάνουν βασικές εγκεφαλικές ανωμαλίες με ποικίλη σοβαρότητα. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις υπάρχει πλήρης έλλειψη της μεμβράνης του ιστού του εγκεφάλου προκαλώντας ένα ολοσφαίριο (*holosphere*) χωρίς το φυσιολογικό κατακόρυφο σύστημα γνωστό σαν αλοβική (*alobar*) ολοπροσεγκεφαλία. Σε πιο ήπιες περιπτώσεις μπορεί να ολοκληρωθεί η μεμβράνη του εγκεφάλου με μερική απουσία ή υποπλασία μερικών επικοινωνιακών περιοχών και ίσως έλλειψη της ανάπτυξης των οσφρητικών λοβών (*bulbs*), γνωστό ως λοβική (*lobar*) ολοπροσεγκεφαλία. Οι πιο σοβαρές μορφές είναι ασύμβατες με την ζωή. Σε πιο ήπιες μορφές μπορεί να έχουμε φυσιολογική δραστηριότητα και διάρκεια ζωής, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί ανεπάρκεια ανάπτυξης (σχετική με υποφυσική υποπλασία) ή απουσία αίσθησης της όσφρησης. Πληθυσμιακή επικράτηση 1 στα 5.000 – 10.000. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα η συχνότητα αυξήθηκε στα 1: 10-16000 γεννήσεις (*Daniel E. Pineda-Alvarez, Christe`Le Dubourg, Ve`Ronique David, Erich Roessler, Maximilian Muenke, 2010*).

Αιτιολογία : Υπάρχουν πολλές αιτιολογίες για την ολοπροσεγκεφαλία. Ένας αριθμός γονιδίων έχει αναγνωριστεί ότι αποτελούν αυτή την διαταραχή μαζί με διαγραφή στο *2p21, 7q36, 18p11, και 21q22.3*. Ένας αριθμός μονίρων γονιδιακών συνδρόμων δίνουν αφορμή για την ολοπροσεγκεφαλία όπως μια δευτερεύουσα επίπτωση, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου *Meckel*, του υπερωιο – κρανιο – προσωπικό συνδρόμου και συνδρόμου *Kallmann*, μεταξύ άλλων. Χρωμοσωμικές διαταραχές μπορεί επίσης να αποτελέσουν την ολοπροσεγκεφαλία ως μέρος των δικών της πολύπλοκων συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της τρισομίας 13, της τρισομίας 18, και της τριπλοειδής. Οι εσωτερικές και οι τερματικές διαγραφές προκαλούν επίσης ολοπροσεγκεφαλία συμπεριλαμβανομένης της διαγραφής των *18p, 13q και 2p*. Η αιτιοπαθογένεια της ολοπροσεγκεφαλίας είναι ετερογενής και περιλαμβάνει μονογονιδιακούς, χρωμοσωμικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αναγνωρισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι σακχαρώδης διαβήτης εξαρτώμενος από ινσουλίνη,

αλκοολισμός της μητέρας με έναν κίνδυνο ο οποίος αυξάνεται με το κάπνισμα. Στο 25% των περιπτώσεων, η ολοπροσεγκεφαλία μπορεί να συνδέεται με αρκετά μονογονιδιακά σύνδρομα όπως το Smith–Lemli–Opitz (SLO), και το Pallister–Hall σύνδρομο. (F. Petracchi, L. Crespo, C. Michia, L. Igarzabal, E. Gadow, 2011). Πιο συγκεκριμένα, τα τέσσερα βασικά γονίδια είναι SHH, ZIC2 (13q32), SIX3 (2p21), TGIF (18p11.3). (Claude Bendavid, Vale´ Rie Dupe´, Lucie Rochard, Isabelle Gicquel, Christe`le Dubourg, Ve´Ronique David, 2010). Μέχρι σήμερα αυτά τα τέσσερα γονίδια είναι οι καθιερωμένοι στόχοι των νέων μεταλλάξεων που οδηγούν σε HPE σε εκατοντάδες οικογένειες. Όταν εξετάστηκαν προσεκτικά οι μεταλλάξεις σε αυτά τα σχετικά γονίδια αποδείχθηκε ότι οδηγούν σε πρωτεΐνες με μειωμένη βιολογική λειτουργία. (Erich Roessler, Maximilian Muenke, 2010).

Διαταραχές Λόγου : Ασθενείς με λοβοειδή (lobar) ολοπροσεγκεφαλία δεν αναπτύσσουν λόγο. Ασθενείς με μερική αλοβοειδή (alobar) ολοπροσεγκεφαλία είναι απίθανο να αναπτύξουν εκφραστική γλώσσα. Άτομα με λοβοειδή (lobar) ολοπροσεγκεφαλία μπορεί να αναπτύξουν λόγο και μπορεί ακόμη να έχουν φυσιολογική νοημοσύνη. Σε άτομα που αναπτύσσουν λόγο πολλά είναι πιθανών να έχουν κακή σύγκληση δοντιών, γναθιαία υποπλασία, κακή σύγκληση δοντιών τύπου III, και έλλειψη των μπροστινών δοντιών με υποχρεωτικά λάθη στη άρθρωση.

Διαταραχές σίτισης : Η σίτιση χειροτερεύει αρκετά σε περιπτώσεις με πιο σοβαρές ανωμαλίες του εγκεφάλου. Η αποτυχία της ανάπτυξης είναι η έναρξη των βασικών σοβαρών νευρολογικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτονικότητας και της σπαστικότητας με τη σοβαρή ευαισθησία.

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι πιθανό να χειροτερεύει από μια κεντρική βάση σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, αλλά η μέτρηση της ακοής είναι δύσκολο να δώσει αξιόπιστες έτσι και αλλιώς συμπεριφορές ή ηλεκτροφυσιολογικές εξαιτίας των σοβαρών ανωμαλιών του εγκεφάλου.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή είναι φυσιολογική σε περιπτώσεις με στοματική επικοινωνία.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση μπορεί να είναι υπερρινική λόγω της υπερωισχιστίας(συμπεριλαμβανομένης της βλεννώδης μεμβράνης) ή της χειλεοσχιστίας και της υπερωισχιστίας, όπου και οι δυο είναι

συνηθισμένες στο ολοπροσεγκεφαλικό φάσμα. Η υπορρινικότητα μπορεί επίσης να εμφανιστεί και σχετίζεται με μια μικρότερη από την φυσιολογική ρινική κοιλότητα, σε μερικές περιπτώσεις.

Γλωσσικές διαταραχές : Η ανάπτυξη της γλώσσας είναι ανύπαρκτη σε περιπτώσεις με σοβαρές εγκεφαλικές ανωμαλίες. Σε λιγότερο σοβαρές ανωμαλίες η γλώσσα μπορεί ακόμη να είναι ανύπαρκτη, αλλά είναι βεβαίως παραμένει αρκετά εξασθενημένη. Σε πιο ήπιες περιπτώσεις της λοβικής (lobar) ολοπροσεγκεφαλίας η γλωσσική ανάπτυξη μπορεί περιστασιακά να είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, γεννητικό, ανάπτυξη, ενδοκρινολογικό, οφθαλμικό

- **Κρανιοπροσωπικό:** Σοβαρός υπερτελορισμός (hypotelorism), κυκλώπεια, μονά ρουθούνια, ανύπαρκτη μεσαία γραμμή του προσώπου, απουσία της προγνάθου με ακριβή ενδιάμεση σχισμή χειλιών, ανώμαλη προβοσκίδα (proboscis) στη μύτη, μικροκεφαλία, προς τα πάνω λοξές βλεφαρικές (upslanting palpebral) σχισμές, ενιαίοι άνω κεντρικοί κοπτήρες (Erich Roessler, Maximilian Muenke, 2010).
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Ολοκληρωμένη ή ελλιπής μεμβράνη του εγκεφάλου, ανύπαρκτη οσφρητική περιοχή, απουσία του μεσολόβιου σώματος (absent corpus callosum) και άλλες επικοινωνιακές περιοχές, ανεπάρκεια υπόφυσης, έλλειψη ικανότητας να διατηρήσουν μειωμένη ροή του αίματος, παροξυσμοί (seizures), υπερτονικότητα, υπερευκαμψία.
- **Γεννητικό:** Υπογονιδιασμός.
- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα.
- **Ενδοκρινολογικό:** Έλλειψη αναπτυξιακής ορμόνης, διαβήτης άποιος (in sipidus).
- **Οφθαλμικό :** Κολοβώματα της ίριδας, του αμφιβληστροειδή και του οπτικού νεύρου.
- **Άλλα:** Πολλές άλλες σωματικές ή κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες συνδέονται με την ολοπροσεγκεφαλία εξαιτίας πολλών δυναμικών αιτιών και συνδέουν τις δυσμορφίες με άλλα σύνδρομα.

Εξελιξη και προγνωση: Όταν οι εγκεφαλικές ανωμαλίες είναι σοβαρές, όπως η alobar ολοπροσεγκεφαλία η πρόγνωση για επιβίωση μετά τη νεογνική περίοδο είναι φτωχή. Τα μωρά εμφανίζουν κεντρική ασφυξία, έχουν δυσκολία με την ρύθμιση της θερμοκρασίας και συχνά πεθαίνουν εντός ημερών ή εβδομάδων. Στις περιπτώσεις όπου επιβιώνουν της νεογνικής περιόδου μπορεί να ζήσουν μέχρι την ενήλικη ζωή αλλά θα είναι ιδιαίτερα καθυστερημένα και θα είναι σε συνεχή καχεκτική (cachectic) και

σπαστική κατάσταση. Σε πιο ήπιες καταστάσεις μπορεί να έχουν ολική καθυστέρηση της ανάπτυξης, συχνά σοβαρή. Μερικά άτομα έχουν κανονική νοημοσύνη και η πρόγνυσή τους είναι καλή. Ποικίλει από φτωχή σε εξαιρετική, βασιζόμενη στην σοβαρότητα της εγκεφαλικής ανωμαλίας. Αν και η ολοπροσεγκεφαλία είναι μια σπάνια διαταραχή, τα ποσοστά ανίχνευσης είναι υψηλά σε όλη την εγκυμοσύνη, ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο. (F. Petracchi, L. Crespo, C. Michia, L. Igarzabal, E. Gadow, 2011). Στο παρελθόν η SSCP και η DHPLC έχουν χρησιμοποιηθεί ως μέθοδοι αποτελεσματικών ελέγχων. Πλέον μια νέα μοριακή μέθοδος είναι η πολλαπλή απολίνωση εξαρτώμενη από ενίσχυση καθετήρα (MLPA) που ανιχνεύει την εμφάνιση πολύ μικρών διαγραφών / επαναλήψεων στα γονίδια. Επιπλέον, νέες τεχνολογίες όπως η HRM, η GGH, NextGen αλληλουχία θα επιτρέπουν την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων δεδομένων πάνω από 90%. (Daniel E. Pineda-Alvarez, Christe`Le Dubourg, Ve`Ronique David, Erich Roessler, Maximilian Muenke, 2010).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Το σύνδρομο Binder έχει την εμφάνιση του υπερτελορισμού και της σοβαρή έλλειψης στο μέσω του προσώπου με μερικές μορφές της ολοπροσεγκεφαλίας. Η μέση γραμμή της ψευδοσχισμής των χειλιών φαίνεται στο ωτοϋπερωιοδακτυλικό σύνδρομο (otopalatodigital). Παρόλα αυτά, η ολοπροσεγκεφαλία έχει διακριτικά εγκεφαλικά χαρακτηριστικά που μπορούν να διακριθούν με εγκεφαλικούς υπέρηχους, την MR ή την CT. Επίσης, μερικές διαταραχές έχουν απουσία των οσφρητικών κομματιών ή βολβών χωρίς να συνδέονται με σοβαρή ολοπροσεγκεφαλία π.χ. το σύνδρομο Kallmann ή η αυτοσωματική υπολειπόμενη campromelic δυσπλασία. Τέλος, η αγενεσία του μεσολοβίου είναι μέρος του ολοπροσεγκεφαλικού φάσματος σε ορισμένες περιπτώσεις ενώ σε άλλες μπορεί να προκύψει ως ένα απομονωμένο σποραδικό ή γενετικό ελάττωμα, μπορεί να συνδέεται με άλλες εγκεφαλικές ανωμαλίες και μπορεί να εμφανιστεί ως συστατικό διάφορων συνδρόμων. (M. Michael Cohen, Jr, 2001).

ΟΝΟΜΑ: Homocystinuria

Επίσης γνωστό ως : Ανεπάρκεια κυσταθειονίνη βήτα σύνθεσης (Cystathionine beta – synthase).

Η ομοκυστηνουρία (Homocystinuria) είναι μια μεταβολική διαταραχή που οφείλεται στην έλλειψη ενός ειδικού ενζύμου, της κυσταθειονίνης βήτα σύνθεσης και (cystathionine beta synthase) χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποσότητα ομοκυστίνης στα ούρα(Yoshida Y, Nakano A, Hamada R, Kamitsuchibashi H, Yamamoto K, Akaqi H, Kitazono M, Osame M., 1992) Η κυσταθειονίνη βήτα σύνθεση (cystathionine beta synthase) μεταβολίζει την μεθειονίνη (methionine) και αποτυχία αυτού του βήματος στο μεταβολισμό οδηγεί σε νοητική καθυστέρηση και άλλες ανωμαλίες. Η πληθυσμιακή επικράτηση της ομοκυστηνουρίας (Homocystinuria) είναι πιθανόν υποτιμημένη, αλλά είναι δυνατή 1 σε 50.000 ανθρώπους, έστω και αν μερικές αναφορές έχουν αξιολογηθεί 1 σε 200.000. Η άποψη της μεταβολικής ασθένειας είναι αρκετά ποικίλη, κυμαινόμενη από σοβαρή νοητική καθυστέρηση σε φυσιολογική νοημοσύνη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων φανερώνουν ήπια προς μέτρια γνωστικά προβλήματα στην ενήλικη ζωή. Οι περισσότεροι σοβαρά επηρεασμένοι ασθενείς υπάρχουν στην Σλοβακία, και οι περισσότεροι με ήπιότερο φαινότυπο στην Τσέχικη Δημοκρατία. Η ομοκυστηνουρία αν διαγνωστεί έγκαιρα είναι μια θεραπεύσιμη ασθένεια, ενώ η μη θεραπεία ή η αργή θεραπεία της νόσου οδηγεί σε πολλές σκελετικές, οφθαλμικές, αγγειακές επιπλοκές και σε επιπλοκές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Νεογνικός έλεγχος εκτελείται σχεδόν αποκλειστικά στους πληθυσμούς των ατόμων Βρετανικής, Σκωτσέζικης και Ιρλανδικής καταγωγής. (J. Sokolonά, B. Janošíková, J.D. Terwilliger, T. Freiberger, J. P. Kraus, V. Kožich, 2001).

Αιτιολογία : Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχουν χαρτογραφηθεί στο 21q22.3

Διαταραχές Λόγου : Η έναρξη της ομιλίας είναι συνήθως φυσιολογική. Η αρχή των συμπτωμάτων ποικίλει από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις, ο λόγος μπορεί να γίνει γρήγορος και αποδιοργανωμένος. Νοητικές διαταραχές είναι συνηθισμένες και περιλαμβάνουν τη σχιζοφρένεια και ο λόγος επομένως μπορεί να είναι εξανακαστικός και γρήγορος. Η σπαστικότητα γίνεται ορατή με την πρόοδο των διαταραχών και ο λόγος μπορεί να γίνει δυαρθρικός και δύσκολος κατά την έκφραση. Δυστονικές συσπάσεις του μασητήρα και του

λαρυγγικού μυός κάνουν την ομιλία ακατανόητη.(Burc'Ek Ekinci, MD, Hulya Araydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekci, MD, 2004).

Διαταραχές σίτισης : Η αποτυχία της ανάπτυξης της σίτισης είναι συνηθισμένη, αλλά μπορεί να μην είναι ορατή στη νεογνική περίοδο. Οι δυσκολίες σίτισης και κατάποσης είναι περισσότερο συνηθισμένες στις πιο σοβαρές περιπτώσεις.

Διαταραχές Ακοής : Η ακοή είναι φυσιολογική

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή μπορεί να είναι βραχνή ή με θορυβώδη αναπνοή λόγω της θρόμβωσης και της εμβολής (emboli) που προκαλούνται εξαιτίας των περιφερικών κινητικών ελλειμμάτων.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση είναι φυσιολογική αλλά με την πρόοδο της διαταραχής η δυσαρθρία μπορεί να προκαλέσει υπερρινικότητα και ασυνήθιστη στοματική αντήρηση.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι συχνά κανονική και η διαδοχική χειροτέρευση εμφανίζεται λόγω και των αγγειακών αποτελεσμάτων και των βασικών μεταβολικών αποτελεσμάτων. Η ενδεχόμενη καρδιακή προσβολή είναι πιθανόν να καταλήξει σε αφασία. Ως προοδευτική μεταβολική διαταραχή, η γλώσσα είναι ανάλογη με το βαθμό του γνωστικού προβλήματος.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: οπτικό, μυοσκελετικό, δερματικό, αγγειακό, κεντρικό νευρικό σύστημα, άλλα

- **Οφθαλμικό :** Παρεκτόπιση βλεφαρικού αδένος (ectopia lentis – εξάρθρωση φακού), καταρράκτης, αμαύρωση ματιού , κερατοειδής ασβεστοποίηση, συρρίκνωση ίριδας .(Burc'Ek Ekinci, MD, Hulya Araydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekci, MD, 2004).
- **Μυοσκελετικό:** Αδύνατο, ψηλόλιγνο σώμα (*marfanoid* συνήθεια), ψηλό ανάστημα, οστεοπόρωση, σκαφοειδής θώρακας, προέκταση κλείδωσης, σκολίωση, κυφωσκολίωση.
- **Δέρμα:** Ακμή στα ζυγωματικά, κοκκίνισμα δέρματος, ανοιχτόχρωμα δέρμα και μαλλιά.(Burc'Ek Ekinci, MD, Hulya Araydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekci, MD, 2004).
- **Αγγειακό:** Εγκεφαλοαγγειακά ατυχήματα, θρόμβωση, εμβολές (*embolisms*).
- **Κεντρικό νευρικό σύστημα:** Προοδευτική γνωστική εξασθένηση, ψυχιατρική διαταραχή, επεισοδιακή κατάθλιψη ,επιληπτικές κρίσεις

στο 20% των περιπτώσεων, διανοητική καθυστέρηση, περιφερική νευροπάθεια. (BurçEak Ekinci, MD, Hülya Araydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekçi, MD, 2004).

- **Άλλα:** Παγκρεατίτιδα

Εξέλιξη και πρόγνωση: Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται φαινομενικά στη νηπιακή ηλικία καθώς η πρόοδος της σοβαρής εκδήλωσης της διαταραχής των κλινικών ευρημάτων συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής καθυστέρησης. Σε κάποιες περιπτώσεις, η έναρξη δεν είναι ορατή μέχρι την παιδική ηλικία. Η έναρξη της ενδεχόμενης θνησιγόνιας εμπλοκής της θρόμβωσης και της εμβολής ποικίλει μεταξύ της εφηβικής ηλικίας και της 4^{ης} ή 5^{ης} δεκαετία της ζωής. Η μεταβλητότητα, εξαρτάται από την ηλικία της έναρξης. Ένας αριθμός θεραπειών έχει προταθεί συμπεριλαμβανομένης της χρήσης του φολικού οξέος και άλλων χημικών που βοηθούν στον περισσότερο φυσιολογικό μεταβολισμό. Οι δυστονικές συσπάσεις σε αυτή τη διαταραχή αναφέρθηκαν να είναι εστιακές κατά την έναρξη και γενικευμένες με τον καιρό. (BurçEak Ekinci, MD, Hülya Araydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekçi, MD, 2004). Η θεραπεία με πυροδοξίνη, μεθειονίνη ή βιταίνη εμποδίζει την ανάπτυξη των σωματικών και ψυχικών διαταραχών στις πιο ακραίες περιπτώσεις μόνο όταν αυτές αρχίζουν στην βρεφική ηλικία. (J. Sokolová, B. Janošíková, J.D. Terwilliger, T. Freibergger, J. P. Kraus , V. Kožich, 2001).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Ο σωματικός φαινότυπος είναι ενδεικτικός του συνδρόμου *Marfan*, αλλά η πρόοδος των νευρολογικών και αγγειακών συμπτωμάτων (εμβολή και θρόμβωση) είναι διαφορετική από αυτή του συνδρόμου *Marfan* όπου οι κύριες αγγειακές ανωμαλίες αναφέρονται στη αορτική ανατομή.

ONOMA: Hunter Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Μυκοπολυσακχαρίδωση τύπου II (*Mucopolysaccharidosis*), ανεπάρκεια iduronate 2 – σουλφατάσης (*iduronate 2 – sulfatase deficiency*).

Το σύνδρομο *Hunter* είναι το μόνο μυκοπολυσακχαριδικό σύνδρομο (ή ασθένεια λυποσωματικής αποθήκευσης - *lysosomal storage*) που παρουσιάζει φυλοσύνδετη αιτιολογία. Ένας αριθμός διαφορετικών μεταβολών στο ίδιο γονίδιο έχει ανακαλυφθεί και υπάρχουν 2 τύποι του συνδρόμου *Hunter* που διαφέρουν στο βαθμό σοβαρότητας σοβαρότητα. Αυτές οι 2 φόρμες έχουν χαρακτηριστεί σαν *MPSIIA* (σοβαρή μορφή) και *MPSIIB* (ήπια μορφή). Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου *Hunter* είναι όμοια με εκείνα των άλλων μυκοπολυσακχαριδικών συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένης της μεταγεννητικής έναρξης της εκτράχυνσης του προσώπου, πρήξιμο των αρθρώσεων, γνωστική ανεπάρκεια και επιδείνωση, και τέλος αναπνευστικές δυσκολίες. (Για μια πιο λεπτομερή εξήγηση της ασθένειας της λυσοσωμικής αποθήκευσης δεξ το σύνδρομο *Hurler*). Το Hunter syndrome πρόκειται για μια φυλοσύνδετη διαταραχή που εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο στα αρσενικά και σπανίως στα θηλυκά. Συναντάμε 2 διαφορετικούς τύπους του συνδρόμου Hunter/MPS ταξινομημένους σύμφωνα με την ηλικία έναρξης και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Έτσι, υπάρχει ο τύπος πρώιμης έναρξης, που χαρακτηρίζεται από περισσότερα σοβαρά συμπτώματα και ο τύπος όψιμης έναρξης με λιγότερα σοβαρά συμπτώματα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν εκείνα που είναι κοινά για τις δυο μορφές καθώς και ψυχική επιδείνωση που οδηγεί σε νοητική υστέρηση, επιθετικότητα καθώς και υπερκινητικότητα. Εκτιμάται ότι η συχνότητα του συνδρόμου είναι 1 στους 100.000 με 150.000 γεννήσεις παγκοσμίως. Η πρώιμη έναρξη του συνδρόμου Hunter εκδηλώνεται λίγο μετά τα 2 έτη. (Gheona Altarescu, Paul Renbaum, Talia Eldar-Geva, Baruch Brooks, Irit Varshaver, Mical Avitzour, Ehud J. Margalioth, Ephrat Levy-Lahad, Deborah Elstein, Silvina Epsztejn-Litman, Rachel Eiges, 2011).

Αιτιολογία: Φυλοσύνδετη υπολειπόνεμη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο *Xq27.3-q28* και έχει περιγραφεί ως *IDS* (*iduronate 2 – sulfatase*). Προκαλείται από ανεπάρκεια του ενζύμου ιδουρονική-2-σουλφατάση. (IDS) (Gheona Altarescu, Paul Renbaum, Talia Eldar-Geva, Baruch Brooks, Irit Varshaver, Mical Avitzour, Ehud J. Margalioth, Ephrat Levy-Lahad, Deborah Elstein, Silvina Epsztejn-Litman, Rachel Eiges, 2011).

Διαταραχές Λόγου: Σε σοβαρές μορφές, η πρώιμη έναρξη του λόγου είναι φυσιολογική αλλά με την αρχή των κλινικών χαρακτηριστικών υπάρχει μια αρχική συγκράτηση της ανάπτυξης και διαδοχικός εκφυλισμός. Η άρθρωση γίνεται αργά αναπτυσσόμενη, εξαιτίας της μεγάλης γλώσσας και της αύξησης του υπερώιου και οδοντοφατνιακού επάρματος (alveolar), που παρεμποδίζει την τοποθέτηση και της κινήσεις της γλώσσας. Υπάρχει επίσης νευρολογικός εκφυλισμός που συμβάλλει στην δυσαρθρία.

Διαταραχές σίτισης: Η πρόωρη σίτιση είναι κανονική. Στη παιδική ηλικία, τα παιδιά με τη σοβαρή μορφή αρχίζουν να αναπτύσσουν και αναπνευστικό συμβιβασμό και ανατομική αλλαγή της στοματικής κοιλότητας κάνοντας τη φυσιολογική σίτιση δύσκολα ανεκτή. Μία αλλαγή σε σίτιση μαλακών τροφών θα μπορούσε τελικά να είναι αναγκαία και στο τελευταίο στάδιο της σοβαρής διαταραχής, η στοματική σίτιση μπορεί να γίνει αδύνατη.

Διαταραχές Ακοής: Καθώς η χρόνια συμφόρηση γίνεται πιο σοβαρή, η αγωγή απώλεια ακοής εμφανίζεται συχνά με τη χρόνια διάχυση του μέσου ους περιπλεκόμενη από την αύξηση των εκκρίσεων και το «κολλώδες ους» ('glue ear'). Νευροαισθητήρια κώφωση. (T Ochiai, Y Suzuki, T Kato, H Shichino, M Chin, H Muqishima, T Orii, 2006).

Διαταραχές φώνησης: Με την πρόοδο της παρεμπόδισης του ανώτερου και κατώτερου αεραγωγού υπάρχει μια χρονικά αδύνατη βραχνή φωνή.

Διαταραχές Αντήχησης: Η αντήχηση είναι αρχικά κανονική, αλλά μπορεί να γίνει υπορρινική με την ηλικία και την πρόοδο της διαταραχής.

Γλωσσικές διαταραχές: Η πρώιμη γλωσσική ανάπτυξη είναι αρχικά κανονική για όλες τις περιπτώσεις. Στις σοβαρές μορφές, η γλωσσική ανάπτυξη σταματάει στην παιδική ηλικία και τελικά επιδεινώνεται στην ενήλικη ζωή. Σε πιο ήπιες μορφές, η γλώσσα μπορεί να παραμείνει φυσιολογική μέχρι την ενήλικη ζωή.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: Ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα, κρανιοπροσωπικό, οπτικό, μυοσκελετικό, καρδιοπνευμονικό, γαστροεντερικό.

- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα (πιο σοβαρό στο MPSIIA)
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Η αρχική κανονική ανάπτυξη ακολουθείται από γνωστική ανεπάρκεια, η νοητική ανεπάρκεια γίνεται τελικά σοβαρή στο MPSIIA, αλλά η νοημοσύνη είναι ήπια ή κανονική στο

MPSIIB, υδροκεφαλία (στο MPSIIA), παροξυσμοί (MPSIIA) υπερδραστηριότητα (MPSIIA)

- **Κρανιοπροσωπικό:** Τραχία πρόσωπα, χοντρά χείλη, υπερτροφία οδοντοφατνιακού επάρματος (alveolarridge), αύξηση της υπερώας. Χονδροειδή χαρακτηριστικά προσώπου, μεγαλοκεφαλία, αυξημένη παραγωγή μαλλιών. (Gheona Altarescu, Paul Renbaum, Talia Eldar-Geva, Baruch Brooks, Irit Varshaver, Mical Avitzour, Ehud J. Margalioth, Ephrat Levy-Lahad, Deborah Elstein, Silvina Epsztejn-Litman, Rachel Eiges, 2011).
- **Οφθαλμικό:** Θηλωοίδημα(Papilledema), μη φυσιολογικό χρώμα του αμφιβληστροειδή χιτώνα (MPSIIA), αμφιβληστροειδικός εκφυλισμός (MPSIIA), αμφιβληστροειδικός θολότητα (MPSIIB).
- **Μυοσκελετικό:** Κοντός λαιμός(MPSIIA), σύνδρομο καρπικής σήραγγας(MPSIIB), κύφωση, προοδευτική ακαμψία των αρθρώσεων.
- **Καρδιοπνευμονικό:** Επισωρευτική αποτυχία καρδιάς, μεγάλη δεξιά καρδιά, διαταραχές της βαλβίδας (MPSIIA), μυοκαρδιακό πήξιμο (MPSIIA), στεφανιαία αρτηριακή ασθένεια (MPSIIA). Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, λόγω πνευμονικής προσβολής.(T Ochiai, Y Suzuki, T Kato, H Shichino, M Chin, H Muqishima, T Orii, 2006).
- **Γαστροεντερικό:** Μεγέθυνση του ήπατος και/ ή της σπλήνας (MPSIIA), διάρροια (MPSIIA), βουβωνική (inguinal) και ομφάλια κήλη (MPSIIA).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Στις πιο σοβαρές μορφές (MPSIIA) η ασθένεια γίνεται αισθητή κατά τη πρώιμη παιδική ηλικία και η γρήγορη πρόοδος με την πλειοψηφία των ασθενών να αποτυγχάνουν να επιζήσουν μέχρι την ηλικία των 18 χρόνων. Η γνωστική ικανότητα, η ομιλία, η γλώσσα, και οι ακουστικές λειτουργίες, όλα επιδεινώνονται με την ηλικία. Σε πιο ήπιες μορφές (MPSIIB) η έναρξη είναι και η πρόοδος είναι αργή. Μόνο οι ασθενείς με τα ήπια γνωστικά προβλήματα ή με τη φυσιολογική νοημοσύνη και γλώσσα επιβιώνουν μέχρι την ενήλικη ζωή. Καμία δραστική θεραπεία δεν έχει ακόμη βρεθεί για τη σοβαρή μορφή του συνδρόμου. Καταπραϋντική θεραπεία είναι ενδεικνυόμενη σε πιο ήπιες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας της διάχυσης του μέσο ους και την αναπνευστική ασθένεια. Η θεραπεία της ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) είναι διαθέσιμη σήμερα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου, ωστόσο η βελτίωση των συμπτωμάτων δεν εμφανίζει τα επιθυμητά αποτελέσματα. (Gheona Altarescu, Paul Renbaum, Talia Eldar-Geva, Baruch Brooks, Irit Varshaver, Mical Avitzour, Ehud J. Margalioth, Ephrat Levy-Lahad, Deborah Elstein, Silvina Epsztejn-Litman, Rachel Eiges, 2011).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Η εμφάνιση του προσώπου και η φυσική πρόοδος της διαταραχής είναι όμοια με άλλες λυσοσωμικές ασθένειες αποθήκευσης και μεταβολικές διαταραχές. Υπάρχουν τελικά σχετικά στοιχειώδη τεστ που μπορούν να επιβεβαιώσουν την διάγνωση του συνδρόμου *Hunter*.

ONOMA: Hurler Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Μυκοπολυσακχαρίδωση τύπου I (*Mucopolysaccharidosis type I*), ανεπάρκεια *alpha – L – iduronidase*.

Οι ασθένειες της λυσοσωμικής αποθήκευσης ή οι μυκοπολυσακχαριδικές, είναι μια ομάδα γενετικών διαταραχών μαζί με μεταβολικές ανωμαλίες. Αυτές οι διαταραχές προκαλούνται από ελλιπή αριθμό ενζύμων (λυσοσωμικά ένζυμα) που έχουν την λειτουργία να διαλύσουν τα μυκοπολυσακχαρίδια, επίσης γνωστά ως γλυκοσαμινοσακχαρίδια (glycosaminoglycans – GAGs). Τα μυκοπολυσακχαρίδια ή GAGs είναι μεγάλα σύνθετα κομμάτια ζάχαρης που παίζουν ένα ρόλο στην μορφή των συνδετικών ιστών του σώματος. Σε φυσιολογικά άτομα τα GAGs είναι συνεχώς διαλυμένα για απαλοιφή από τα λυσοσωμικά ένζυμα. Εάν δεν είναι διαλυμένα εξαιτίας της λυσοσωμικής ανεπάρκειας τα GAGs, αποθηκεύονται στους ιστούς του σώματος. Συνεπώς αυτές οι διαταραχές είναι προοδευτικές και σε πιο σοβαρές μορφές μπορεί να αναφερθούν οι πρώιμοι θάνατοι. Το σύνδρομο *Hurler* είναι ένα από τις σοβαρές μορφές της μυκοπολυσακχαρίδωσης (*mucopolysaccharidosis*) με πρόωρη και γρήγορη κατηφορική πορεία. Η απώλεια ενζύμου στο σύνδρομο *Hurler* είναι *alpha – L – iduronidase*. Το *Hurler* είναι ιδιαίτερα σπάνιο, με συχνότητα εμφάνισης 1 στις 100.000 γεννήσεις, αλλά σαν ομάδα η μυκοπολυσακχαρίδωση (*mucopolysaccharidosis*) εμφανίζεται τουλάχιστον 1 στις 25.000 γεννήσεις. Το προσδόκιμο ζωής των παιδιών με Hurler σύνδρομο είναι συνήθως λιγότερο από 10 χρόνια και η θνησιμότητα είναι συνήθως αποτέλεσμα της απόφραξης των αεραγωγών , της λοίμωξης του αναπνευστικού και των καρδιακών επιπλοκών. Ωστόσο, η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) και η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) έχει βρεθεί ότι αυξάνουν το προσδόκιμο ζωής αυτών των παιδιών. (Stacey C Dusing, 2007).

Αιτιολογία : Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα,. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο 4p16.3 και αποκαλείται *alpha – L – iduronidase*. Ένας αριθμός άλλων ασθενειών λυσοσωμικής αποθήκευσης είναι αλληλόμορφες (allelic) μορφές του συνδρόμου *Hurler* που σημαίνει ότι προκαλούνται από διαφορετικές μεταλλάξεις στο ίδιο *alpha – L – iduronidase* γονίδιο. Το σύνδρομο *Scheie* και το σύνδρομο *Hurler – Scheie* είναι αλληλόμορφες εκδηλώσεις της μυκοπολυσακχαρίδωσης (*mucopolysaccharidosis*) τύπου I

Διαταραχές Λόγου : Πρώιμα στάδια ανάπτυξης της φώνησης είναι φυσιολογικά αλλά η ασθένεια προχωράει προοδευτικά γρήγορα στη νηπιακή ηλικία. Η ψυχοκινητική ανάπτυξη είναι συχνά κανονική στο μισό πρώτο χρόνο ζωής και μετά αργεί δραματικά πριν την ολοκλήρωση του πρώτου έτους ζωής. Γλωσσικά ορόσημα παύουν να προοδεύουν και αναπτύσσεται λίγος λόγος. Τα περισσότερα άτομα με σύνδρομο *Hurler* υποκύπτουν στην παιδική ηλικία, συνήθως πριν φτάσουν στον 10^ο χρόνο ζωής τους. Η περιορισμένη παραγωγή ήχων εμποδίζεται από την αύξηση των οδοντοφατνιακών επαρμάτων, την αύξηση της υπερώας, και την χρόνια παρεμπόδιση του ανώτερου και κατώτερου αεραγωγού οδού.

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη σίτιση είναι φυσιολογική αλλά με την έναρξη των συμπτωμάτων, η παρεμπόδιση του ανώτερου αεραγωγού οδού και η πρόοδος της πνευμονικής ασθένειας θα προκαλέσουν δυσκολία της σίτισης. Ωστόσο ασθενείς με το σύνδρομο *Hurler* εμφανίζονται "κοντόχοντροι" και "φουσκωμένοι" εξαιτίας της ενδοκυτταρικής αποθήκευσης των GAGs. Αυτοί γίνονται πολύ αδρανής και ολοσχερώς θερμιδικοί. Στην παιδική ηλικία ο συνδυασμός της σίτισης της στοματικής κοιλότητας και ο αναπνευστικής συμβίβασις κάνουν μια φυσιολογική σίτιση απίθανη, και μια αλλαγή σε πιο μαλακές τροφές γίνεται απαραίτητη. Σε μετέπειτα στάδια της ασθένειας, η εναλλακτική διαδικασία σίτισης συχνά γίνεται αναγκαία.

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγή απώλεια ακοής εξαιτίας της χρόνιας διάχυσης υγρό στο μέσο ούς είναι πολύ συνηθισμένη.

Διαταραχές φώνησης : Η αδύναμη βραχνάδα και το χρόνιο φράξιμο είναι συνηθισμένα ξεκινώντας περίπου στους 3 – 6 μήνες της ζωής και γίνονται προοδευτικά χειρότερα με την ηλικία.

Διαταραχές Αντήρησης : Υπορρινικότητα λόγω της χρόνιας ρινικής παρεμπόδισης και του μεγάλου λεμφοειδής ιστός είναι πολύ συνηθισμένη.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη δεν παρουσιάζεται σχεδόν καθόλου κατά τον 1^ο ή 2^ο χρόνο ζωής. Το γνωστικό πρόβλημα προκαλείται από τις μεταβολικές διαταραχές που συνεχίζουν να προοδεύουν μέχρι τον πρόωρο θάνατο την 1^η δεκαετία της ζωής.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα, κρανιοπροσωπικό, οφθαλμικό, μυοσκελετικό, άκρα, καρδιοπνευμονικό, δερματικό, γαστρεντερικό.

- **Ανάπτυξη :** Κοντό ανάστημα μεταγεννητικής έναρξης.
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Προοδευτική γνωστική εξασθένηση.
- **Κρανιοπροσωπικό :** Τραχιά χαρακτηριστικά προσώπου, χοντρά χείλη, αυξημένα οδοντοφατνιακά επάρματα, διευρυμένη υπερώα, μακροκεφαλία, μεγάλη γλώσσα, κοντή και ευρεία κατω γνάθο, παραμορφωμένα-υποπλαστικά-μικρά δόντια(Eleanor McGovern, Laura Owens, June Nunn, Andrew Bolas, Anne O' Meara, Padraig Fleming, 2010).
- **Οφθαλμικό:** Θαμπός κερατοειδής χιτώνας
- **Μυοσκελετικό:** Διευρυμένες, άκαμπτες αρθρώσεις, κύφωση, κοντός λαιμός, θωρακοκιονοειδής καμπούρα (thoracolumbar gibbus), ανωμαλίες εξάρθρωσης ισχίου.
- **Άκρα :** Βραχυδάκτυλος.
- **Καρδιοπνευμονικό:** Στεφανιαία ασθένεια αρτηρίας, βαλβιδική στένωση, δεξιόπλευρη μεγάλη καρδιά, ασθένεια καρδιάς λόγω υπερτροφίας, παρεμποδιστική ασφυξία, πνευμονικό οίδημα.
- **Δέρμα:** Τριχοφυΐα.
- **Γαστροεντερικό/ κοιλιακό:** Δυσκοιλιότητα, μεγάλο ήπαρ, μεγάλη σπλήνα, ομφάλια κήλη, βουβωκήλη.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Η έναρξη της διαταραχής γίνεται συνήθως πριν τους 6 πρώτους μήνες ζωής με προοδευτική εκτράχυνση του προσώπου, αργή κινητική ανάπτυξη, δυσκολία άρθρωσης, ερεθιστικότητα, και χρόνια συμφόρηση. Μετά από 6 μήνες αργής δραματικής ανάπτυξης, σε 2 χρόνια γίνεται στάσιμη. Αργότερα στην παιδική ηλικία υπάρχει σταδιακή απώλεια των ικανοτήτων. Η πρόγνωση της θεραπείας είναι ιδιαίτερα φτωχή. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT) είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για τα παιδιά με μυκοπολυσακχαρίδωση τύπου I: MPS1H, οδηγώντας στην βελτίωση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης, μια σχετική μείωση της περιμέτρου της κεφαλής, και παλινδρόμηση των ενδροκρανιακών βλαβών ακόμη και σε παιδιά που λαμβάνουν μεταμόσχευση μετά την ηλικία των 2 ετών.(Thomas Lücke, Anibh M Das, Hans Hartmann, Karl-Walter Sykora, Frank Donnerstag, Gerhard Schmid-Ott, Lorenz Griqull,2007). Συγκεκριμένα, βλαστικά κύτταρα του δότη παρέχουν διαρκή επίπεδα της α-L- iduronidase με αποτέλεσμα την επίλυση της υπερβολικής GAGs στους ιστούς του σώματος που με την σειρά αντιστρέφουν πολλά από τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυτή την κατάσταση. Τα βρέφη που γεννιούνται στις πληγείσες οικογένειες ελέγχονται κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής τους και συνήθως μεταμοσχεύονται σε νηπιακή ηλικία, συχνά πριν αναπτύξουν την

φαινοτυπική εμφάνιση. (Eleanor McGovern, Laura Owens, June Nunn, Andrew Bolas, Anne O' Meara, Padraig Fleming, 2010). Τέλος τα παιδιά με σύνδρομο Hurler μπορεί να παρουσιάσουν με κάτω του μέσου όρου μεικτές κινητικές ικανότητες και εύρος των περιορισμών της κίνησης ως τους 10 μήνες της ζωής τους. Φυσική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει τα παιδιά αυτά να μεγιστοποιήσουν τις λειτουργικές ικανότητες και να διατηρήσουν τις μεικτές κινητικές ικανότητες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα(Stacey C Dusing, Deborah Thorpe, Angela Rosenberg, Vicki Mercer, Maria L Escolar, 2006).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση :Το σύνδρομο *Hurler* είναι διαφορετικό από τις άλλες ασθένειες λυσοσωμικής αποθήκευσης και οι μεταβολικές διαταραχές που βασίζονται σε εργαστηριακά τεστ που καθορίζουν το ένζυμο που είναι ανώμαλο.

ΟΝΟΜΑ: *Hypochondroplasia*

Η Υποχονδροπλασία (*Hypochondroplasia*) είναι ένα σύνδρομο του δυσανάλογου με κοντού αναστήματος που είναι αλληλόμορφο (allelic) με την αχονδροπλασία, αλλά με μια διαφορετική μετάλλαξη στο *FGFR3* γονίδιο. Στη προηγούμενη απεικόνιση του συνδρόμου είναι πιθανόν ότι πολλοί ασθενείς με αυτή τη διαταραχή έχουν διαγνωστεί ότι είχαν αχονδροπλασία.

Αιτιολογία: Αυτοσωμική κυρίαρχη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο 4p16.3 και απολακείται *FGFR3*, ή υποδοχέας ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 3 (*fibroblast growth factor receptor3*).

Διαταραχές Λόγου: Η παραγωγή του λόγου είναι καλή, αλλά η καθυστέρηση της αρχή είναι περίπου 10 με 20 % στα άτομα με το σύνδρομο που παρουσιάζουν γνωστικό έλλειμμα.

Διαταραχές σίτισης: Οι διαταραχές σίτισης δεν είναι συνηθισμένες στο σύνδρομο αλλά πρώιμη σίτιση μπορεί να είναι δύσκολη σε περιπτώσεις με νηπιακή υποτονία που η διαδοχικότητα συνεχίζει να αναπτύσσει γνωστικά προβλήματα.

Διαταραχές Ακοής: Η ακοή είναι εντός των κανονικών ορίων.

Διαταραχές φώνησης: Η φώνηση έχει τυπικά υψηλό τόνο.

Διαταραχές Αντήχησης: Η αντήχηση είναι γενικά κανονική αν και σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει μια δευτερεύουσα υπερρινικότητα λόγω της λεπτής περιορισμένης πρόσθιας κρανιακής βάσης και της μικρότερης του φυσιολογικού ρινικής κάψουλας. Η στοματική αντήχηση μπορεί επίσης να έχει κάποια μείωση ήχου εξαιτίας των σπονδυλικών ανωμαλιών.

Γλωσσικές διαταραχές: Η γλωσσική ανάπτυξη είναι κανονική εκτός εκείνων των περιπτώσεων που παρουσιάζουν γνωστικά προβλήματα.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: κρανιοπροσωπικό, σκελετικό, ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα.

- **Κρανιοπροσωπικό:** Μετωπική προεξοχή, λεπτή κοντή πρόσθια κρανιακή βάση.

- **Σκελετικό:** Οστεοχονδροδυσπλασία, κοντά άκρα με βραχυδάχτυλα, οσφυϊκή λόρδωση, περιορισμένη επέκταση αγκώνα, περιορισμένη γομφική άρθρωση, κύρτωση ποδιών.
- **Ανάπτυξη:** Δυσανάλογο κοντό ανάστημα.
- **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα:** Περιστασιακή ήπια νοητική καθυστέρηση, περιστασιακή παιδική υποτονία.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Το βάρος και το ύψος της γέννησης μπορεί να είναι χαμηλό, αλλά σε μερικές περιπτώσεις είναι κοντά στο φυσιολογικό. Η αναπτυξιακή ανεπάρκεια γίνεται φανερή στην πρώιμη παιδική ηλικία. Το ανάστημα των ενηλίκων είναι τυπικά στα 4 ½ πόδια. Καθώς το παιδί περπατάει πιο πολύ και πιο πολύ το βάρος πέφτει στα πόδια, η κύρτωση (*bowing*) γίνεται περισσότερο φανερή. Η πρόγνωση της θεραπείας είναι εξαιρετική. Το χειρουργείο μπορεί να είναι αναγκαίο για τις σπονδυλικές ανωμαλίες, την επιμήκυνση των άκρων, ιδιαιτέρως τα πόδια, είναι πιθανόν να χρησιμοποιούνται τεχνικές απόσπασης.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Η αχονδροπλασία (*achondroplasia*) έχει όμοια ευρήματα αλλά οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες είναι αξιοσημείωτες στην *αχονδροπλασία*, αν και η εμφάνιση του προσώπου είναι σχετικά κανονική στην *υποχονδροπλασία*. Η σπονδυλικές ανωμαλίες είναι όμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στην *spondyloepiphyseal dysplasia congenita*.

ONOMA: Hypohidrotic (Anhidrotic) Ectodermal Dysplasia

Επίσης γνωστό ως : Εξωδερμική δυσπλασία 1, αφιδρωτική (*Ectodermal dysplasia 1, anhidrotic*), σύνδρομο *Christ – Siemens – Touraine*.

Αυτή η μορφή εξωδερμικής δυσπλασίας έγινε γνωστή στο τέλος του 19^{ου} αιώνα από τον *Charles Darwin* που περιέγραψε «το φαφούτη άνδρα από το *Sind*» ('' *the toothless men of Sind* ''). Ο *Darwin* περιέγραψε τους άντρες 4 οικογενειών κοντά στο *Hyderabad* που δεν ίδρωναν, είχαν μόνο μερικά δόντια και ήταν φαλακροί. Η περιγραφή είναι καταφανώς υποϊδρωτική εξωδερμική δυσπλασία (*Hypohidrotic (Anhidrotic) Ectodermal Dysplasia*) γιατί μόνο οι άντρες στην οικογένεια ήταν προσβεβλημένοι. (είναι φυλοσύνδετη υπολειπόμενη διαταραχή), δεν ίδρωναν και εμφάνιζαν σύμφυτη απώλεια συγκεκριμένων δοντιών που είναι γνωστό πως απουσιάζοντα σ' αυτό το σύνδρομο. Οι γενετικές διαταραχές προσδιορίζονται από έλλειψη ή δυσγενεσία τουλάχιστον δύο εξωδερμικών δομών, όπως τα μαλλιά, τα νύχια, τα δόντια ή οι ιδρωτοποιείς αδένες. (*Marja L. Mikkola, 2009*).

Αιτιολογία: Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο Xq 12 – q13.1 και αποκαλείται EDA. Προκαλείται από μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε από τα παρακάτω γονίδια: *ectodysplasin (Eda)*, *Edar* και *Edaradd*. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το HED συνδέεται με ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος, που προκαλείται από μεταλλάξεις στα περαιτέρω στοιχεία του γονιδίου *Eda*, που είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής NF-KB. (*Marja L. Mikkola, 2009*).

Διαταραχές Λόγου: Σε περιπτώσεις με γνωστικό πρόβλημα, ο λόγος είναι καθυστερημένος. Σε άλλες περιπτώσεις, η έλλειψη δοντιών προκαλεί υποχρεωτικές αρθρωτικές διαταραχές και αντικαταστάσεις. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει ολοκληρωτική απώλεια των πρώιμων και δευτερευόντων δοντιών (ανοδοντία) . Πιο συχνά, υπάρχει ένας αριθμός δύσμορφων δοντιών, συμπεριλαμβανομένων των κοπτήρων (incisors) ή των κυνοδόντων (canines) και αρκετών φρονιμίτων (molars). Υπάρχει επίσης μείωση του ύψους του οδοντοφατνιακού (alveolar) κόκαλου εξαιτίας του περιορισμού και των άνω και των κάτω πάνω οδοντικών καμάρων με επακόλουθα αρθρωτικά προβλήματα.

Διαταραχές σίτισης: Υπάρχει στοματική ελάττωση του σιέλου έτσι που το στόμα στεγνώνει. Αυτό μπορεί να προκαλεί δυσκολία στην μάσηση κάποιων τροφών. Επομένως συνίσταται η αυξημένη κατανάλωση υγρών κατά την διάρκεια του φαγητού. Η απώλεια των δοντιών μπορεί επίσης να απαιτήσει μια πιο μαλακή τροφή.

Διαταραχές Ακοής: Η ακοή είναι φυσιολογική. Σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών έχει παρατηρηθεί αγωγή απώλεια ακοής. (Roor Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011).

Διαταραχές φώνησης: Η φωνή είναι βραχνή και σχετίζεται με τις στεγνές φωνητικές πτυχές και τον εξακολουθητικό ερεθισμό εξαιτίας της έλλειψης λίπανσης (lubrication). Σε μερικές περιπτώσεις η φωνή μπορεί να είναι θορυβώδης. Μετά από μεγάλη περίοδο φωνητικής, η δυσφωνία είναι κοινή.

Διαταραχές Αντήρησης: Η έλλειψη παραγωγής βλέννας από τους αδένες προκαλεί ξερή κρούστα(dry crusting) στη μύτη και ενίοτε ρινικό εμπόδιο που προκαλεί υπορρινικότητα.

Γλωσσικές διαταραχές: Η γλώσσα χειροτερεύει σε περιπτώσεις με γνωστικά προβλήματα.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο: Δέρμα, οδοντικό, κρανιοπροσωπικό, οφθαλμικό, ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα, μυοσκελετικό, γεννητικό – ουροποιητικό, καρδιοπνευμονικό.

- **Δέρμα:** Απώλεια μαλλιών , εάν εμφανιστούν μαλλιά είναι σποραδικά, λεπτά και απαλά, απουσία ιδρωτοποιού αδένα, υποχρωματισμός γύρω από τους οφθαλμούς, ατροφία βλεννώδους μεμβράνης, απουσία σιελογόνου και βλεννογόνου αδένα. Λιγοστά φρύδια και βλεφαρίδες. (Marja L. Mikkola,2009) Ξηρό δέρμα. (Nosheen Bibi, Saeed Ahmad, Wasim Ahmad, Muhammad Naeem, 2011) Υποπλασία ή απουσία μαστικών αδένων. (Roor Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011) Υπερπλασία σμηγματογόνων αδένων, σε διάφορους βαθμούς, στα μάγουλα, στη μύτη, στο πηγούνι, κ.α (Julie V.Schaffer,2008) Πρόσθετα χαρακτηριστικά του δέρματος HED περιλαμβάνουν, απολέπιση του δέρματος κατά τη νεογνική περίοδο, περικογχικό υπερχρωματισμό και ρυτίδες. (Julie V.Schaffer,2008).

- **Οδοντικό:** Υποδοντία ή ανωμαλία, εάν τα δόντια εμφανίζονται είναι δύσμορφα συνήθως κωνικά σε σχήμα.
- **Κρανιοπροσωπικό:** Μετωπική εξάρθρωση bossing, κοντή πρόσθια κρανιακή βάση με δυσμορφία μύτης. Προεξέχουσα-μεγάλα χείλη. (Nosheen Bibi, Saeed Ahmad, Wasim Ahmad , Muhammad Naeem, 2011) Υποπλασία άνω γνάθου, χαμηλά τοποθετημένα αυτιά. (Roop Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen, Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011).
- **Οφθαλμικό:** Ανύπαρκτος δακρυϊκός αδένας, δυστροφία κερατοειδούς χιτώνα. Εμφάνιση καταρράκτη. (Roop Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011).
- **Ανάπτυξη:** Κοντό ανάστημα. Υποπλασία ή απουσία μαστικών αδένων.
- **Μυοσκελετικό:** Σκολίωση, απλασία του οστού της κνήμης, βραχυδακτυλία, κλινοδακτυλία. (Roop Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011).
- **Γεννητικό – ουροποιητικό:** Συγγενής νεφρική αγενεσία. (Roop Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB, 2011).
- **Καρδιοπνευμονικό:** Λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος. (Julie V.Schaffer,2008).
- **Άλλα:** Υψηλή θερμοκρασία σώματος. Λόγω της σοβαρά μειωμένης ικανότητας εφύδρωσης, οι ασθενείς με HED έχουν την τάση να αναπτύσσουν υπερθερμία με τη σωματική άσκηση ή την έκθεση σε ζεστό περιβάλλον. Τα βρέφη επηρεάζονται συχνά παρουσιάζοντας επαναλαμβανόμενους υψηλούς πυρετούς. (Julie V.Schaffer,2008).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Η εξωδερμική δυσπλασία είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί σε νεογνά και τα βρέφη, εξαιτίας της φυσιολογικής απουσίας των δοντιών και μαλλιών σε πολλά μωρά. Τα νύχια των δαχτύλων των χεριών και των ποδιών στην αφιδρωτική (hyrohidrotic) εξωδερμική δυσπλασία είναι φυσιολογικά, με αποτέλεσμα να μην συμβάλλουν στη διάγνωση. Επιπρόσθετα το δέρμα των μωρών και των νεογνών είναι συχνά ευαίσθητο και σε εξωτερικά ερεθίσματα. Η πρόγνωση είναι καλή εκτός αν υπάρχει σημαντικό γνωστικό πρόβλημα. Οι οδοντικές διαταραχές που προκαλούν προβλήματα λόγου μπορεί να μην έχουν ικανοποιητική λύση επειδή το οδοντοφατνιακό (alveolar) κόκαλο είναι υποανάπτυκτο και η αντικατάσταση των δοντιών από μασέλες ή εμφυτεύματα μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Εάν μερικά δόντια παρουσιαστούν και διατηρηθούν, η προσθετική αντικατάσταση είναι πιθανή.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Πολλές εξωδερμικές δυσπλασίες έχουν έλλειψη ή απουσία μαλλιών και δοντιών αλλά ο βαθμός της εφίδρωσης ή της αφίδρωση διαχωρίζει αυτό το σύνδρομο από τα άλλα. Τα σύνδρομα όπως το Rapp- Hodgkin εξωδερμική δυσπλασία και την EEC έχουν ανωμαλίες νυχιών, και επιπρόσθετα χειλοσχιστία και/ ή υπερωισχιστία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

H

Antoniades, K., Kaklamanos, E., Kavadia, S., Hatzistilianou, M., Antoniades V.(2003). «Hajdu-Cheney syndrome (acro-osteolysis): a case report of dental interest». Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 95(6):725-31.

Beals, R. K. (1969).«Hypochondroplasia: a report of five kindreds». J. Bone Joint Surg., 51A: 728-736.

Ballinger, S. W., Shoffner, J. M., Gebhart, S., Koontz, D. A., Wallace, D. C. (1994).«Mitochondrial diabetes revisited». (Letter) Nature Genet., 7: 458-459.

Belani, K. G., Krivit, W., Carpenter, B. L. M., Braulin, E., Buckley, J. J., Liao, J.-C., Floyd, T., Leonard, A. S., Summers, C. G., Levine, S., Whitley, C. B.(1993). «Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings». J. Pediat. Surg. 28: 403-410.

Brennan, A. M., Pauli, R. M.(2001). «Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems». Am. J. Med. Genet., 100: 292-310.

Carson, N. A. J., Carre, I. J. (1969). «Treatment of homocystinuria with pyridoxine: a preliminary study». Arch. Dis. Child., 44: 387-392.

da Fonseca, MA., Mueller, WA. (1994). «Hallerman-Streiff syndrome: case report and recommendations for dental care». ASDC J Dent Child., 61(5-6):334-7.

Fensom, AH, Benson, PF. (1994).«Recent advances in the prenatal diagnosis of the mucopolysaccharidoses». Prenat Diagn., 14(1): 1-12

Fryns, JP., Stinckens, C., Feenstra, L.(1997). «Vocal cord paralysis and cystic kidney disease in Hajdu-Cheney syndrome». Clin Genet.,51(4):271-4.

Fujitani, T., Kimura, A., Inoue, K., Okada, S. (1985). «Pathological and biochemical study in the adenoid of mucopolysaccharidosis II». Int J Pediatr Otorhinolaryngol., 10(3):205-12.

Gorlin, RJ, Cohen, MM, Levin, LS. (1990)«Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). In: Syndromes of the Head and Neck». NY: Oxford University Press., 106-107.

Guillausseau, P.-J., Massin, P., Dubois-LaForgue, D., Timsit, J., Virally, M., Gin, H., Bertin, E., Blickle, J.-F., Bouhanick, B., Cahen, J., Caillat-Zucman, S., Charpentier, G., and 13 others (2001). «Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study». *Ann. Intern. Med.*, 134: 721-728.

Heilstedt, H. A., Bacino, C. A. (2004). «A case of familial isolated hemihyperplasia». *BMC Med. Genet.*, 5: 1-3.

Hou, JW. (2004). «Bardet-Biedl syndrome initially presenting as McKusick-Kaufman syndrome». *J Formos Med Assoc.*, 103(8):629-32.

Kabbaj, K., Baala, L., Chhoul, H., Sefiani, A. (1998). «Autosomal recessive anhidrotic ectodermal dysplasia in a large Moroccan family». *J. Med. Genet.*, 35: 1043-1044.

Kajii, T, Matsuda, I, Osawa, T, et al. (1974).«Hurler/Scheie genetic compound (mucopolysaccharidosis IH/IS) in Japanese brothers». *Clin Genet.*, 6(5): 394-400

Kawame, H., Kurosawa, K., Akatsuka, A., Ochiai, Y.(200). «[Clinical spectrum and management of holoprosencephaly]». *No To Hattatsu.*, 32(4):301-6

Lano, CF Jr., Werkhaven, J.(1997). «Airway management in a patient with Hecht's syndrome». *South Med J.*, 90(12):1241-3.

Mack, CL., Emerick, KM., Kovarik, P., Charrow, J. (2001). «Early speech delay and hepatitis as presenting signs of homocystinuria». *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 33(2):221-3.

McKinnis, EJ., Sulzbacher, S., Rutledge, JC, et al. (1996). «Bone marrow transplantation in Hunter syndrome». *J Pediatr.*, 129(1): 145-8

Muenke, M. (1994). «Holoprosencephaly as a genetic model for normal craniofacial development». *Dev. Biol.* 5: 293-301.

Nicholson, AD., Menon, S. (1995). «Hallerman-Streiff syndrome» .*J Postgrad Med.*,41(1):22-3.

Oberklaid, F., Danks, DM,, Jensen, F., Stace, L. and Rosshandler, S. (1979). «Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine». Journal of Medical Genetics., Vol 16, 140-146

Palit, A., Inamadar, AC. (2006).«What syndrome is this? Christ-Siemens-Touraine syndrome (anhidrotic/hypohidrotic ectodermal dysplasia)». Pediatr Dermatol.,23(4):396-8.

Passarge, E., Nuzum, C. T., Schubert, W. K. (1966).«Anhidrotic ectodermal dysplasia as autosomal recessive trait in an inbred kindred». Humangenetik., 3: 181-185.

Ramaswami, U., Rumsby, G., Hindmarsh, P. C., Brook, C. G. D. (1998). «Genotype and phenotype in hypochondroplasia». J. Pediatr., 133: 99-102.

Samuel, DP., Tsokos, M., DeBaun, MR.(1999). «Hemihypertrophy and a poorly differentiated embryonal rhabdomyosarcoma of the pelvis». Med Pediatr Oncol., 32(1):38-43.

Shapiro, J., Strome, M., Crocker, A. C. (1985). «Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes». Ann. Otol. Rhinol. Laryng., 94: 458-461.

Specht, EE., Daentl, DL.(1975). «Hypochondroplasia» Clin Orthop Relat Res.,(110):249-55.

Verloes, A. (1994). «Hypertelorism-microtia-clefting (HMC) syndrome». Genet Couns., 5(3):283-7.

Wilson, RD., Chitayat, D., McGillivray, BC. (2002). «Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome--five-year prospective study». Am J Med Genet., 15; 44(5): 586-90.

Allison M. Brennan and Richard M. Pauli. (2001). «Hajdu-Cheney Syndrome: Evolution of Phenotype and Clinical Problems». American Journal of Medical Genetics, 100:292-310.

Kristiina Avela, and Outi Makitie. (2010). « Hajdu–Cheney Syndrome With Severe Dural Ectasia ». American Journal of Medical Genetics.

Kristiina Avela, and Outi Makitie (2011). «Response to “Lateral Meningocele Syndrome and Hajdu–Cheney Syndrome: Different Disorders With Overlapping Phenotypes” by Gripp». American Journal of Medical Genetics.

Carmelo Damiano Salpietro, Silvana Briuglia, Maria Valeria Merlino, Basilia Piraino, Mariella Valenzise. (2004). «Hallerman–Streiff Syndrome: Patient With Decreased GH and Insulin-Like Growth Factor-1». American Journal of Medical Genetics, 125A:216–218.

A. Mirshekari and F. Safar. (2004). « Hallermann–Streiff syndrome: A case review». Clinical and Experimental Dermatology, 29, 477–479.

Reha M. Toydemir, Harold Chen, Virginia K. Proud, Rick Martin, Hans van Bokhoven, Ben C. J. Hamel, Joep H. Tuerlings, Constantine A. Stratakis, Lynn B. Jorde, and Michael J. Bamshad.(2006). «Rapid Publication Trismus-Pseudocamptodactyly Syndrome Is Caused by Recurrent Mutation of MYH8». American Journal of Medical Genetics, Part A 140A:2387–2393.

Giuseppe Bonapace, Ferdinando Ceravolo, Alessandro Piccirillo, Giovanni Duro, Pietro Strisciuglio, Daniela Concolino.(2010). «Germline Mosaicism for the c.2021G>A (p.Arg674Gln) Mutation in Siblings With Trismus Pseudocamptodactyly». American Journal of Medical Genetics Part A.

M. Tsukahara, ,Shinozaki , T. Kajil. (1985). «Germline Mosaicism for the c.2021G>A (p.Arg674Gln) Mutation in Siblings With Trismus Pseudocamptodactyly». American Journal Of Medical Genetics.

R.D. Robertson, M. Anne Spence, R.S. Sparkes, K. Neiswanger, L.L. Field. (1982).«Linkage Analysis With the Trismus-Pseudocamptodactyly Syndrome». American Journal of Medical Genetics, 12:115-120 .

M. Tsukahara, ,Shinozaki , T. Kajil. (1985).«Trismus pseudocamptodactyly syndrome in a Japanese family)». Clinical Genetics,28: 241-250.

R Carlos, E Contreras, J Cabrera. (2005). «Trismus-pseudocamptodactyly syndrome (Hecht–Beals’ syndrome): case report and literature review». Oral Diseases, 11, 186–189.

Osamu Nagata , Akiko Tateoka ,Ryoji Shiro , Mamori Kimizuka , Kazuo Hanaoka. (1999). «Anaesthetic management of two paediatric patients with Hecht–Beals syndrome». Paediatric Anaesthesia, 9: 444–447.

M Al-Attar, R Verma, RS Shannon, PA McKeever, A Rickett. (2004). «Focal nodular hyperplasia in a child with hemihypertrophy and multiple cutaneous vascular malformations». Australasian Radiology, 48, 77–79.

Anne M. Slavotinek, Michael T. Collins, Maximilian Muenke. (2003). «Non-Syndromic Hemihyperplasia in a Male and His Mother». American Journal of Medical Genetics, 121A:47–51.

A. Guala, G. Pastore, F. Fagioli, S. Scappaticci, (2004). «Letter To The Editor Hemihypertrophy and Myelodysplasia». Pediatr Blood Cancer, 43:707–708.

Roopal V. Kundu, MD, Ilona J. Frieden, MD,(2003). « Presence of Vascular Anomalies with Congenital Hemihypertrophy and Wilms Tumor: An Evidence-Based Evaluation». Pediatric Dermatology, Vol. 20 No. 3 199-206.

Jamal Ghoumid, H'el'ene Ansart-Franquet, Damien Subtil, Nelly Pasz, Louise Devisme, Jeanne Amiel, Joris Andrieux, Sylvie Manouvrier-Hanu1, Muriel Holder-Espinasse,(2009). « Hypertelorism-microtia-clefting syndrome (HMC syndrome): prenatal diagnosis in two siblings». Prenatal Diagnosis, 29: 1064–1065.

M. Michael Cohen, Jr, (2001). «Problems in the Definition of Holoprosencephaly». American Journal of Medical Genetics, 103:183-187.

F. Petracchi, L. Crespo, C. Michia, L. Igarzabal , E. Gadow, (2011). «Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses». Prenat Diagn., 31: 887–891.

Claude Bendavid, Vale' Rie Dupe' , Lucie Rochard, Isabelle Gicquel, Christe'le Dubourg, Ve'Ronique David. (2010). «Holoprosencephaly: An Update on Cytogenetic Abnormalities». American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics), 154C:86–92.

Erich Roessler ,Maximilian Muenke,(2010).«The Molecular Genetics of Holoprosencephaly». American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics), 154C:52–61.

Daniel E. Pineda-Alvarez, Christe'Le Dubourg, Ve'Ronique David, Erich Roessler, Maximilian Muenke,(2010). « Current Recommendations for the Molecular Evaluation of Newly Diagnosed Holoprosencephaly Patients». American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics), 154C:93–101.

J. Sokolová, B. Janošíková, J.D. Terwilliger, T. Freiberger, J. P. Kraus, and V. Kožich, (2001). « Cystathionine Beta-Synthase Deficiency in Central Europe: Discrepancy Between Biochemical and Molecular Genetic Screening for Homocystinuric Alleles» .Human Mutation.

BurçEak Ekinci, MD, Hulya Apaydin, MD, Melih Vural, MD, Sibel O' zekmekci, MD, (2004). «Two Siblings With Homocystinuria Presenting With Dystonia and Parkinsonism».Movement Disorders, Vol. 19, No. 8, pp. 962–988.

Yoshida Y, Nakano A, Hamada R, Kamitsuchibashi H, Yamamoto K, Akaqi H, Kitazono M, Osame M., (1992). « Patients with homocystinuria : high metal concentrations in hair,blood and urine». Acta Neurol Scand., 86: 490-495.

Gheona Altarescu, Paul Renbaum, Talia Eldar-Geva, Baruch Brooks, Irit Varshaver, Mical Avitzour, Ehud J. Margalioth, Ephrat Levy-Lahad, Deborah Elstein, Silvina Epsztejn-Litman and Rachel Eiges. (2011). «Preventing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): PGD and establishing a Hunter (46, XX) stem cell line». Prenat Diagn., 31: 853–860.

T Ochiai, Y Suzuki, T Kato, H Shichino, M Chin, H Mugishima, T Orii. (2006).«Natural history of extensive Mongolian spots in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a survey among 52 Japanese patients». JEADV ISSN, 1468-3083.

Stacey C Dusing, Deborah Thorpe, Angela Rosenberg, Vicki Mercer, Maria L Escolar, (2006). « Gross motor abilities in children with Hurler syndrome». Developmental Medicine & Child Neurology, 48: 927–930.

Eleanor Mcgovern, Laura Owens, June Nunn, Andrew Bolas, Anne O' Meara, Pdraig Fleming, (2010). « Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation». International Journal of Paediatric Dentistry, 20: 322– 329.

Thomas Lücke, Anibh M Das, Hans Hartmann, Karl-Walter Sykora, Frank Donnerstag, Gerhard Schmid-Ott, Lorenz Griqull,(2007). « Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study». Developmental Medicine & Child Neurology, 49: 693–696.

Stacey C Dusing, (2007). «Developmental outcomes in children with Hurler syndrome after stem cell transplantation». *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49: 646–646.

Marja L. Mikkola. (2009). « Molecular Aspects of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia». *American Journal of Medical Genetics*.

Nosheen Bibi, Saeed Ahmad, Wasim Ahmad and Muhammad Naeem. (2011).«CASE REPORT Molecular genetic analysis of consanguineous Pakistani families with autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia». *Australasian Journal of Dermatology*, 52, 37–42 37.42.

Roop Singh, Rajesh Kumar Rohilla, Ramchander Siwach, Rajeev Sen , Kiranpreet Kaur DA, DNB (2011). « CASE REPORT Unrecognized fracture both bones leg with hypertrophic callus in a child with hypohidrotic ectodermal dysplasia ». *Orthopaedic Surgery, Volume 3, No. 1, 78–81.*

Julie V.Schaffer (2008). « Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia». *Dermatology Online Journal*, 14 (10):22.

ONOMA: Jackson – Weiss Syndrome

Επίσης γνωστό ως : ----

Το σύνδρομο *Jackson – Weiss* είναι ένα σύνδρομο της κρανιοσυνόστωσης (*craniosynostosis*) που σκιαγραφήθηκε πιο πρόσφατα από το σύνδρομο *Crouzon*, με το οποίο και μοιάζει. Το σύνδρομο είναι πιθανώς συχνά κακώς διαγνωσμένο ως σύνδρομο *Crouzon* ή σύνδρομο *Pfeiffer*. Η αληθινή πληθυσμιακή επικράτηση του δεν είναι γνωστή, αλλά εμφανίζεται πιθανώς με χαμηλότερη συχνότητα απ' ό τι το σύνδρομο *Crouzon*. Το σύνδρομο *Jackson – Weiss* προκαλείται από μια διαφορετική μετάλλαξη στο ίδιο γονίδιο με αυτό που είναι αρμόδιο για το σύνδρομο *Crouzon*.

Αιτιολογία : Αυτοσωμική επικρατική κληρονομικότητα. Το σύνδρομο προκαλείται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο *FGFR2* (υποδοχέας ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 – fibroblast growth factor receptor 2) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα *10q26*.

Διαταραχές Λόγου : Η άρθρωση χαρακτηρίζεται από τις υποχρεωτικές πρόσθιες διαστρεβλώσεις που σχετίζονται με τη κακή σύγκληση των δοντιών τύπου III και τη άνω γναθιαία υποπλασία. Η γλώσσα αναγκάζεται συχνά να αρθρώσει στην κάτω γναθιαία καμάρα λόγω της στένωσης και της υποπλασίας της άνω γνάθου.

Διαταραχές σίτισης : Την πρώτη σίτιση μπορεί να εξασθενήσει από τη ρινική έμφραξη και από την παρεμπόδιση του αεραγωγού οδού.

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγή απώλεια ακοής είναι ένα περιστασιακό εύρημα.

Διαταραχές φώνησης : Η φώνηση είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Αντήχησης : Η υπορινικότητα είναι κοινή και προκαλείται από την ρινική έμφραξη και από την μικρή ρινοφαρυγγική (*nasopharyngeal*) κοιλότητα.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλωσσική ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, άκρα

- **Κρανιοπροσωπικό :** Κρανιοσυνόστωση (*Craniosynostosis*) πολλαπλών συρραφών, άνω γναθιαία υποπλασία, ήπια εξωφθαλμία (*exophthalmos*). Μεσοπροσωπική υποπλασία, επίπεδη ρινική γέφυρα, σχιστία στόματος. (*L.C. Ad&, J.C. Mulley, I.P. Senqa, L.L. Morris, D.J. David, E.A. Haan, 1994*).
- **Άκρα :** Πλατιά μεγάλα δάκτυλα στο άκρο του ποδιού, μαλακός ιστός συνδακτυλίας των δεύτερων και τρίτων δακτύλων του ποδιού, καρπική ή φαλαγγική ένωση των χεριών, δερματική συνδακτυλία, ένωση κυβοειδούς οστού και πτέρνας, σύντομο , ευρύ πρώτο μετατόρσιο και ασυνήθιστο σχήμα των οστών του ταρσού. (*L.C. Ad&, J.C. Mulley, I.P. Senqa, L.L. Morris, D.J. David, E.A. Haan, 1994*).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Στη γέννηση, μερικά μωρά με το σύνδρομο *Jackson – Weiss* εμφανίζονται φυσιολογικά. Με την ηλικία, η άνω γναθιαία υποπλασία γίνεται εμφανής και περισσότερο έντονη όσο η κάτω γνάθος αυξάνεται κανονικά. Το πρόσθιο fontanel μπορεί αρχικά να είναι ανοικτό στη γέννηση ακόμα κι αν η κρανιοσυνόστωση (*craniosynostosis*) είναι ήδη παρούσα σε άλλες συρραφές. Η συνόστωση δεν είναι στατική, αλλά αργά προοδευτική. Επομένως, η παρουσία του πρόσθιου fontanel στη γέννηση δεν πρέπει να ερμηνευθεί πως σημαίνει ότι το κρανίο είναι φυσιολογικό. Η πρόγνωση είναι άριστη. Η γνωστική εξασθένηση δεν είναι ένα κλινικό χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου *Jackson – Weiss*. Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες μπορούν να ρυθμιστούν χειρουργικά.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση: Η κρανιοσυνόστωση (*Craniosynostosis*) και η άνω γναθιαία υποπλασία είναι τα βασικά ευρήματα στο σύνδρομο *Crouzon*, αλλά είναι πιο βαριάς μορφής και το εξωτροχιασμός (*exorbitism*) είναι κοινό στο *Crouzon* ενώ υπάρχει μόνο ήπιο πρήξιμο των ματιών στο σύνδρομο *Jackson – Weiss*. Ο μαλακός ιστός συνδακτυλίας είναι κοινός στο σύνδρομο *Saethre – Chotzen* , αλλά η κρανιοσυνόστωση (*craniosynostosis*) και οι ανωμαλίες του προσώπου είναι διαφορετικές από αυτές που εμφανίζονται στο *Jackson – Weiss*. Τα πλατιά μαγάλα δάκτυλα στο άκρο του ποδιού είναι κοινά στο σύνδρομο *Pfeiffer*, αλλά οι πλατιοί αντίχειρες δεν βρίσκονται στο *Jackson – Weiss*, όπως εμφανίζονται στο σύνδρομο *Pfeiffer*.

ONOMA: Johanson – Blizzard Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Ρινική πτερυγοειωδής υποπλασία (*Nasal alar hypoplasia*), υποθυροειδισμός (*hypothyroidism*), παγκρεατική (*pancreatic*) *achylia*, και σύμφυτη κώφωση (*congenital deafness*).

Το σύνδρομο *Johanson – Blizzard* είναι σπάνιο αλλά εύκολα αναγνωρισμένο σύνδρομο λόγω των ευδιάκριτων εκδηλώσεων του προσώπου και της ενδοκρινής (*endocrine*) ασθένειας. Οι θηλυκές περιπτώσεις έχουν υπερισχύσει, αλλά η αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα ήταν επικυρωμένη από διάφορα γενεαλογικά δέντρα με τους απρόσβλητους γονείς και τα επηρεασθέντα και αρσενικά και θυλικά. (*Johanson and Blizzard, 1971, και Park et al., 1972*). Το 1971 ο Johanson και ο Blizzard ήταν οι πρώτοι που περιγράψανε τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου. (Christopher R. Fichter , Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock , Joseph D. Tobias, 2003). Το σύνδρομο JBS έχει μια εκτιμώμενη επικράτηση 1: 250.000 γεννήσεις. (Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber, Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben, 2008).

Αιτιολογία : Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή προσδιοριστεί. Εν καιρώ, το γονίδιο UBR1 ταυτοποιήθηκε στο χρωμόσωμα 15q14-21. Ομόζυγες ή ετερόζυγες σύνθετες μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο , ως επί το πλείστον οδηγούν σε μια πλήρη απώλεια της λειτουργίας αυτού του γονιδίου που βρέθηκε να προκαλεί το JBS. (Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber, Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben, 2008). Μοριακές μελέτες αποκάλυψαν μια νέα ομόζυγη μετάλλαξη στο εξώνιο 38 του γονιδίου UBR1, η οποία επιβεβαιώνει την διάγνωση του Johanson-Blizzard συνδρόμου. (Gholam Hossein Fallahi , Mozghan Sabbaghian , Manijeh Khalili , Nima Parvaneh , Martin Zenker, Nima Rezaei, 2011).

Διαταραχές Λόγου : Η λεκτική παραγωγή είναι σοβαρά περιορισμένη σε πολλές, αν όχι στις περισσότερες, περιπτώσεις λόγω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων της σοβαρής ή της πλήρους νευροαισθητήριας (*sensorineural*) απώλειας ακοής και της γνωστικής εξασθένησης. Σε μερικές περιπτώσεις, υπάρχει πολύ περιορισμένη λεκτική παραγωγή, ειδικά στο μικρό ποσοστό των περιπτώσεων με την φυσιολογική διάνοια. Εντούτοις, σε αυτές τις περιπτώσεις, ο "κουφός λόγος" ("*deaf speech*") είναι ο κανόνας.

Διαταραχές σίτισης : Αν και η σίτιση δεν είναι εξασθενημένη αυτή καθ' εαυτή, η αύξηση βάρους είναι αργή λόγω της δυσαπορρόφησης (*malabsorption – λάθος αναρρόφηση τροφής*) και σημειώνεται συχνά ως "αποτυχία του να αναπτυχθεί". Η σοβαρή γνωστική εξασθένιση μπορεί επίσης να οδηγήσει στην υποτονία στην παιδική ηλικία. Μετά από την ηλικία της οδοντικής έκρηξης, τα δόντια είναι ανώμαλα ή απόντα και το μάσημα ορισμένων τροφών μπορεί να είναι πολύ δύσκολο.

Διαταραχές Ακοής : Η αυστηρή ή πλήρης νευροαισθητήρια (*sensorineural*) απώλεια ακοής είναι ο κανόνας με την ανωμαλία τύπου *Mondini* του κοχλία.

Διαταραχές φώνησης : Οι διαταραχές φώνησης δεν έχουν παρατηρηθεί ή αναφερθεί.

Διαταραχές Αντήρησης : Η αντήρηση είναι διαταραγμένη λόγω της "κωφού λόγου" σε αυτούς που έχουν κάποια ομιλία, αλλά γενικά, μπορεί να υπάρξει μια ποιότητα *cul – de – sac* στην ομιλία λόγω μιας απόφραξης της πρόσθιας ρινικής κοιλότητας από την πτερυγοειδή (*alar*) υποπλασία.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γλώσσα είναι συχνά σοβαρά εξασθενημένη λόγω της γνωστικής ανεπάρκειας. Πολλοί ασθενείς έχουν *IQ – δείκτη νοημοσύνης* κάτω από 50.

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρανιοπροσωπικό, ανάπτυξη, γεννητικό- ουροποιητικό, κεντρικό νευρικό σύστημα, δερματικό, οδοντικό, ενδοκρινής αδένας, γαστροεντερικός, καρδιακό

- **Κρανιοπροσωπικό :** Η υποπλασία των ρινικών πτερυγίων, μύτη σαν ράμφος (*beaklike*), καθυστερημένη περάτωση του πρόσθιου fontanel, κοντή πρόσθια κρανιακή βάση, άνω γναθιαία υποπλασία., συρίγγιο δακρυϊκού πόρου (Mohammed S. Al-Dosari, Saleh Al-Muhsen, Ayman Al-Jazaeri, Julia Mayerle, Martin Zenker, Fowzan S. Alkuraya, 2008), μικροκεφαλία (Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber, Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben, 2008), κοντά αυτιά, μικρογναθία, λεπτά χείλη (Christopher R. Fichter, Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock, Joseph D. Tobias, 2003).
- **Ανάπτυξη :** Μεταγεννητική ανεπάρκεια ανάπτυξης.
- **Γεννητικό – ουροποιητικό :** Διπλή μήτρα, δίκερη μήτρα, διευρυμένη κλειτορίδα, μικρόπεος, κρυφορχιδία, ορθοκολπικό συρίγγιο (έλκος).
- **Κεντρικό νευρικό σύστημα :** Γνωστική ανεπάρκεια, συχνά σοβαρή, ανώμαλο έλικα (*gyri*) στον εγκεφαλικό φλοιό, νευρωνική αποδιοργάνωση.

- **Δερματικό** :Ατέλειες κρανίου, υποπλαστικές θηλές, χονδροειδής και αραιά μαλλιά κεφαλιού , απουσία βλεφαρίδων/ φρυδιών(Christopher R. Fichter , Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock , Joseph D. Tobias, 2003).
- **Οδοντικό** :Απούσα ή ανώμαλη δευτερογενής οδοντοστοιχία, ανώμαλο αρχική οδοντοστοιχία, ολιγοδοντία των μόνιμων δοντιών(Mohammed S. Al-Dosari, Saleh Al-Muhsen,Ayman Al-Jazaeri, Julia Mayerle,Martin Zenker, Fowzan S. Alkuraya, 2008), υποπλασία της αδαμαντίνης (Christopher R. Fichter , Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock , Joseph D. Tobias, 2003).
- **Ενδοκρινής αδένας** :Υποθυροειδισμός , παγκρεατικός μετατοπισμένος με δυσαπορρόφηση (λάθος αναρρόφηση τροφής – malabsorption).
- **Γαστροεντερικό**:Αδιάτритος ή πρόσθια μετατοπισμένος πρωκτός.
- **Καρδιακό**: μυοκαρδιοπάθεια έχει αναφερθεί σε δυο εκθέσεις περιπτώσεων(Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber,Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben, 2008).

Εξέλιξη και πρόγνωση: Η πρόωρη αποτυχία να αναπτυχθεί είναι ουσιαστικά σταθερή λόγω της δυσαπορρόφησης (λάθος αναρρόφησης τροφής). Με το ζευγάριωμα τη βαριάς μορφής γνωστικής εξασθένησης και της υποτονίας, πολλά νήπια δεν επιζούν, και αυτές οι επιρροές εμφανίζονται στο τέλος της παιδικής ηλικίας. Οι παγκρεατικές και ενδοκρινείς διαταραχές είναι προοδευτικές και γίνονται επίμονα ιατρικά προβλήματα. Σε πολλές περιπτώσεις, η πρόγνωση είναι εξαιρετικά ανεπαρκής, ειδικά για εκείνους όπου παρουσιάζουν σοβαρή γνωστική εξασθένηση. Ακόμη και σε περιπτώσεις με τη φυσιολογική διανοητική ικανότητα, οι ενδοκρινείς διαταραχές μπορεί να εξασθενίσουν σημαντικά την ποιότητα και τη ποσότητα ζωής τους. Η ηχοκαρδιογραφία θα πρέπει να είναι μέρος του πρωτοκόλλου εξετάσεων των ασθενών με JBS, γιατί αν και μπορεί να είναι φυσιολογική σε ένα παιδί με JBS θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας. (Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber,Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben, 2008). Χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι απαραίτητη για την διόρθωση των ουρογεννητικών ανωμαλιών, των συγγενών καρδιακών ελαττωμάτων ή των φαινοτυπικών ανωμαλιών. Όμως, η υποπλασία της άνω γνάθου και η μικρογανθία μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με απόφραξη των άνω αεραγωγών. Λόγω της κακής απορρόφησης λίπους, μπορεί να υπάρχει μια ανεπάρκεια βιταμινών όπως η βιταμίνη Κ, η οποία μπορεί να επηρεάσει την λειτουργία της πήξης. Τέλος, ο υποθυροειδισμός μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις, όπως περιεγχειρητική καθυστερημένη γαστρική κένωση, μεταβολές στον μεταβολισμό των φαρμάκων, ελαττωματική ρύθμιση της θερμοκρασίας και δυνατότητες για μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια.(Christopher R. Fichter , Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock , Joseph D. Tobias, 2003).

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Η δυσαπορρόφησης (λάθος αναρρόφησης τροφής) είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα διάφορων συνδρόμων, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου *Schwachman*, αλλά κανένα δεν έχει τη διακριτική εμφάνιση του προσώπου με το σύνδρομο *Johanson – Blizzard*. Η υποπλασία των ρινικών πτερυγίων βρίσκεται στο τριχορινοφαλαγγικό (*trichorhinophalangeal*) σύνδρομο και το *oculodentoosseous* σύνδρομο, αλλά αυτές οι διαταραχές δεν έχουν τις ίδιες ενδοκρινείς διαταραχές.

ONOMA: Johnson – McMillin Syndrome

Επίσης γνωστό ως : Σύνδρομο Johnson νευροεξωδερμικού (*Johnson neuroectodermal syndrome*), σύνδρομο αλωπεκίας – ανοσμίας – κώφωσης – υπογοναδισμού (*alopecia – anosmia – deafness – hypogonadism syndrome*).

Το σύνδρομο *Johnson – McMillin* είναι μια σπάνια ανωμαλία πολλαπλή διαταραχή που έχει μεγάλη φαινοτυπική επικάλυψη με άλλα πιο κοινά σύνδρομα. Είναι επομένως δυνατόν αυτή η διαταραχή διαγνωσθεί συχνά ως ένα άλλο σύνδρομο. (*Johnson et al., 1983*)

Αιτιολογία : Αυτοσωμική επικρεατική κληρονομικότητα. Το γονίδιο δεν έχει χαρτογραφηθεί ή προσδιοριστεί.

Διαταραχές Λόγου : Τη λεκτική έναρξη καθυστερεί στις περιπτώσεις που παρουσιάζεται γνωστική εξασθένιση. Η ήπια μικραγναθία μπορεί περιστασιακά να συμβάλει στην κακή άρθρωση. Η υπερωιοσχιστία μπορεί να οδηγήσει την αντισταθμιστική άρθρωση λόγω της υπερωιοφαρυγγικής (*velopharyngeal*) ανεπάρκειας .

Διαταραχές σίτισης : Η πρώιμη σίτιση μπορεί να περιπλεχτεί από την υπερωιοσχιστία και την ήπια υποτονία σε μερικές περιπτώσεις. Από τη άλλη πλευρά, η σίτιση είναι φυσιολογική.

Διαταραχές Ακοής : Η αγωγή απώλεια ακοής που προκαλείται από τη δυσμορφία του εξωτερικού (αυτιού) και του μέσου ους (*μικρωτία*) είναι κοινή.

Διαταραχές φώνησης : Η φωνή μπορεί να είναι βραχνή λόγω της μειωμένης εφίδρωσης.

Διαταραχές Αντήχησης : Η αντήχηση μπορεί να είναι υπερρινική λόγω της υπερωιοσχιστίας και της υπερωιοφαρυγγικής ανεπάρκειας.

Γλωσσικές διαταραχές : Η γνωστική εξασθένιση είναι ένα περιστασιακό εύρημα που συμβάλλει σε μια ανάλογη καθυστέρηση και μια διαταραχή της γλώσσας. Η σύμφυτη αγωγή απώλεια ακοής που προκαλείται από τις ανωμαλίες του μέσου ους μπορεί επίσης να συμβάλει στην διαταραχή της γλώσσας .

Συστήματα που επηρεάζονται περισσότερο : Κρασιοπροσωπικό, ανάπτυξη, κεντρικό νευρικό σύστημα, καρδιακή, γεννητικός, δερματικό

- **Κρασιοπροσωπικό :** Υπερωισχιστία, ασυμμετρία του προσώπου, μικρογναθία, πάρεση των νεύρων του προσώπου.
- **Ανάπτυξη :** Ήπιο κοντό ανάστημα.
- **Κεντρικό νευρικό σύστημα :** Ανοσμία, ήπια γνωστική εξασθένηση.
- **Καρδιακό :** Καρδιακές ανωμαλίες.
- **Γεννητικό :** Υπογοναδισμός (*Hypogonadism*) λόγω της βλεννογόνου ανεπάρκειας.
- **Δερματικό :** Μειωμένη εφίδρωση, αλωπεκία, καφέ κηλίδες στον κορμό.

Εξέλιξη και πρόγνωση: Οι ανωμαλίες στο σύνδρομο είναι στατικές και παρούσες κατά την γέννηση. Η ανεπάρκεια ανάπτυξης εμφανίζεται λόγω της βασικής αρμονικής ανεπάρκειας. Η πρόγνωση είναι καλή έως άριστη. Οι ασθενείς μπορούν να θεραπευθούν συμπτωματικά για όλες τις διαταραχές που εκφράζονται στο σύνδρομο με καλές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ορμονικής ανεπάρκειας.

Διαφορική διάγνωση ή διαφοροδιάγνωση : Οι ανωμαλίες του εξωτερικού (αυτιού) και του μέσο ους σε συνδυασμό με τα μη συμμετρικά προσωπεία και την πάρεση του προσωπικού νεύρου βρίσκονται στη οφθαλμο – ωτιαίο – σπονδυλική δυσπλασία (*oculo – auriculo – vertebral dysplasia – OAV*), όπως και η υπερωισχιστία. Εντούτοις, οι δερματικές και γεννητικές ανωμαλίες δεν είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του *OAV*. Η αλωπεκία και η μειωμένη εφίδρωση σε συνδυασμό με την υπερωισχιστία είναι κοινά στο σύνδρομο *AEC* και το σύνδρομο *Rapp – Hodgkin*, αλλά καμία από αυτές τις διαταραχές δεν συνδέεται την ανοσμία ή την ανεπάρκεια ανάπτυξης με το υπογοναδισμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

J

Cushman, L.J., Torres-Martinez, W., Weaver, D.D. (2005). «Johnson-McMillin syndrome: report of a new case with novel features». *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, 73(9):638-41.

Jabs, E. W., Li, X., Scott, A. F., Meyers, G., Chen, W., Eccles, M., Mao, J., Charnas, L. R., Jackson, C. E., Jaye, M. (1994). «Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2». *Nature Genet.*, 8: 275-279.

Jackson, C. E., Weiss, L., Reynolds, W. A., Forman, T. F., Peterson, J. A. (1976).«Craniosynostosis midface hypoplasia, and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in a large Amish kindred». *J. Pediat.*, 88: 963-968.

Johanson, A. J., Blizzard, R. M. (1971).«A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth, and malabsorption». *J. Pediat.*, 79: 982-987.

Johnson, V. P., McMillin, J. M., Aceto, T., Jr., Bruins, G. (1983). «A newly recognized neuroectodermal syndrome of familial alopecia, anosmia, deafness, and hypogonadism». *Am. J. Med. Genet.*, 15: 497-506.

Hurst, J.A, Baraitser, M.(1989). «Johanson-Blizzard syndrome». *J Med Genet (London)*., 26:45-8

Li, X., Lewanda, A.F., Eluma, F., Jerald, H., Choi, H., Alozie, I., Proukakis, C., Talbot, C.C Jr., Vander Kolk, C., Bird LM., et al. (1994). «Two craniosynostotic syndrome loci, Crouzon and Jackson-Weiss, map to chromosome 10q23-q26». *Genomics.*, 22(2):418-24

Park, I. J., Johanson, A. J., Jones, H. W., Jr., Blizzard, R. M.(1972). «Special female hermaphroditism associated with multiple disorders». *Obstet. Gynec.*, 39: 100-106.

Schweitzer, D. N., Yano, S., Earl, D. L., Graham, J. M., Jr. (2003). «Johnson-McMillin syndrome, a neuroectodermal syndrome with conductive hearing loss and microtia: report of a new case». *Am. J. Med. Genet.*, 120A: 400-405.

Takahashi, T., Fujishima, M., Tsuchida, S., Enoki, M., Takada, G.(2004). «Johanson-blizzard syndrome: loss of glucagon secretion response to insulin-induced hypoglycemia». *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 17(8):1141-4

Vanlieferinghen, P., Gallot, D., Francannet, C. H., Meyer, F., Dechelotte, P. (2003).«Prenatal ultrasonographic diagnosis of a recurrent case of Johanson-Blizzard syndrome». *Genet. Counsel.*, 14: 105-107.

L.C. Ad&, J.C. Mulley, I.P. Senqa, L.L. Morris, D.J. David, E.A. Haan, (1994). «Jackson-Weiss Syndrome: Clinical and Radiological Findings in a Large Kindred and Exclusion of the Gene From 7p21 and 5qter». *American Journal of Medical Genetics*, 51:121-130 .

Christopher R. Fichter , Garry A. Johnson, Stephen R. Braddock , Joseph D. Tobias. (2003). « Case report Perioperative care of the child with the Johanson–Blizzard syndrome». *Paediatric Anaesthesia*, 13: 72–75.

Mariet Elting, Ariana Kariminejad, Marie-Louise de Sonnaville, Jaap Ottenkamp, Susanne Bauhuber,Bita Bozorgmehr, Martin Zenker, Jan M. Cobben. (2008). «Clinical report Johanson–Blizzard syndrome caused by identical ubr1 mutations in two unrelated girls, one with a cardiomyopathy». *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146A:3058–3061.

Mohammed S. Al-Dosari, Saleh Al-Muhsen,Ayman Al-Jazaeri, Julia Mayerle, Martin Zenker, Fowzan S. Alkuraya. (2008). « Clinical report Johanson–Blizzard syndrome: Report of a novel mutation and severe liver involvement». *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146A:1875–1879 .

Gholam Hossein Fallahi , Mozhgan Sabbaghian , Manijeh Khalili , Nima Parvaneh , Martin Zenker, Nima Rezaei. (2011). « Novel UBR1 gene mutation in a patient with typical phenotype of Johanson–Blizzard syndrome». *Eur J Pediatr.*, 170:233–235.