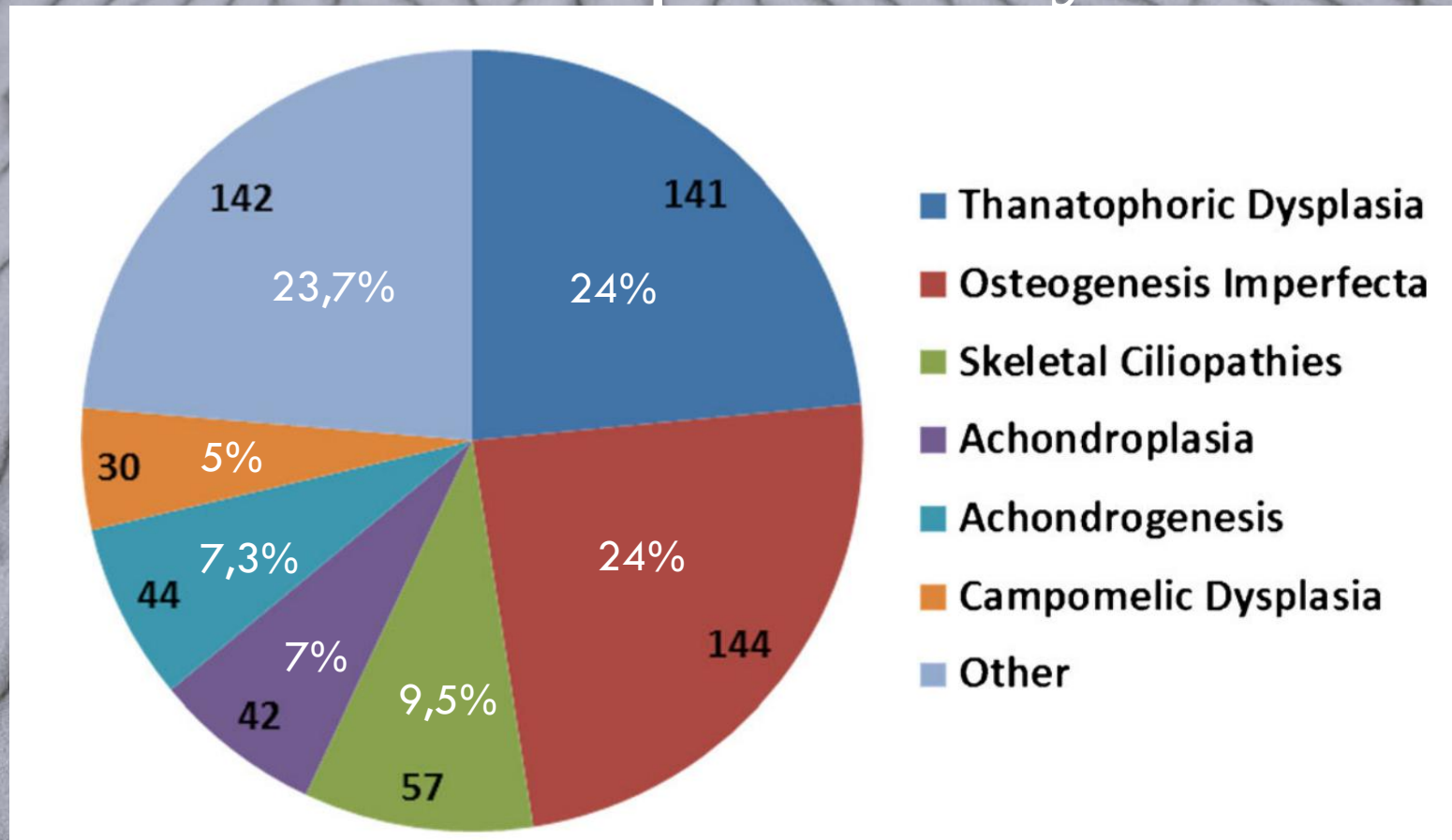


Diagnostyka fenotypowa dysplazji kostnych w USG

Lech Dudarewicz, Zakład Genetyki
ICZMP w Łodzi

Najczęstsze dysplazje kostne w okresie prenatalnym



Data from 7 studies, comprising 600 cases

Foetal radiography for suspected skeletal dysplasia: technique, normal appearances, diagnostic approach, Alistair D Calder 1, Amaka C Offiah Pediatr Radiol. 2015 Apr;45(4):536-48.

Etiologia wad ukł. kostnego

Izolowany „błąd rozwoju”

Naczyniopochodne

Aneuploidie – np w trisomiach 18 i 13

Zespoły Genetyczne >400 w bazach danych

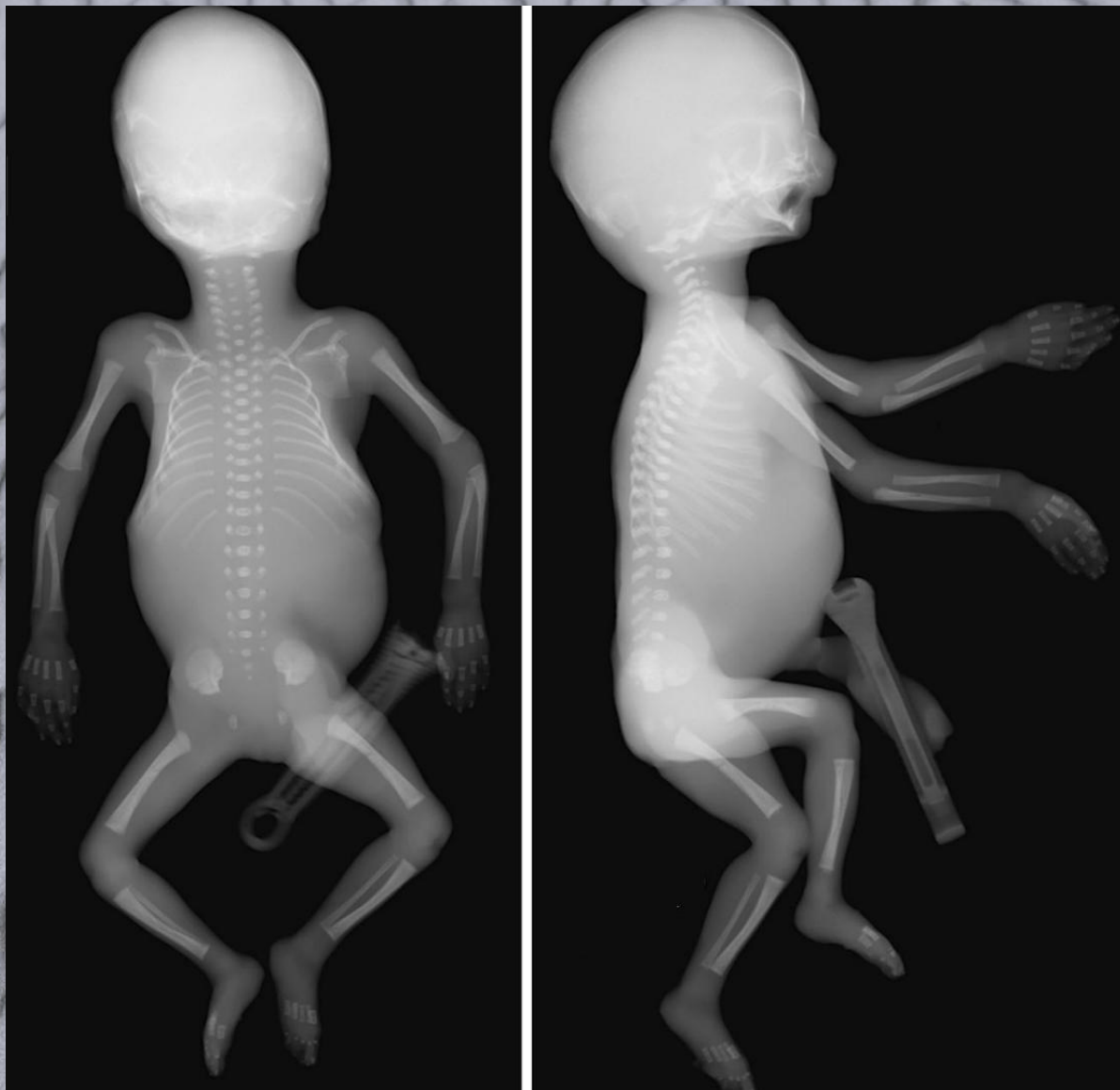
Dysplazje kostne > 400 w bazach danych

Część z nich Recesywne – 25% powtórzenia

Część AD – wbrew pozorom ryzyko powtórzenia może być podwyższone

Dysplazja kostna

Greka: δυσ- dys-, „złe” + πλάσις plasis, „tworzenie” Zaburzenia struktury lub funkcji tkanki (łącznej) prowadząca do zaburzeń budowy układu kostnego



≠DNA

Babygram
Prof.
Tadeusz
Biegański

Mutacje FGFR3 i ich wpływ na wzrost kości

Permanentna aktywacja receptora i
mechanizm skrócenia kości



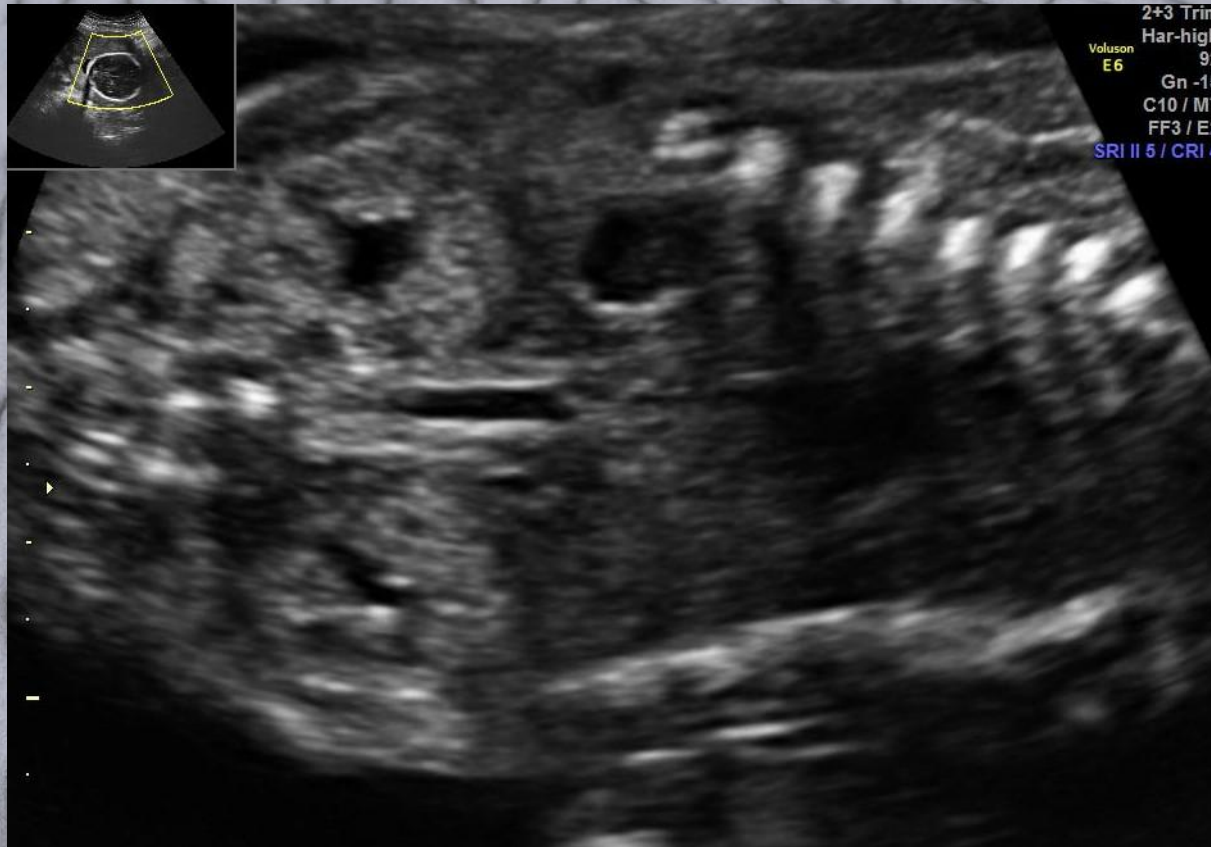
Babygram
Prof.
Tadeusz
Biegański

Dysplazja Tanatoforyczna t. I

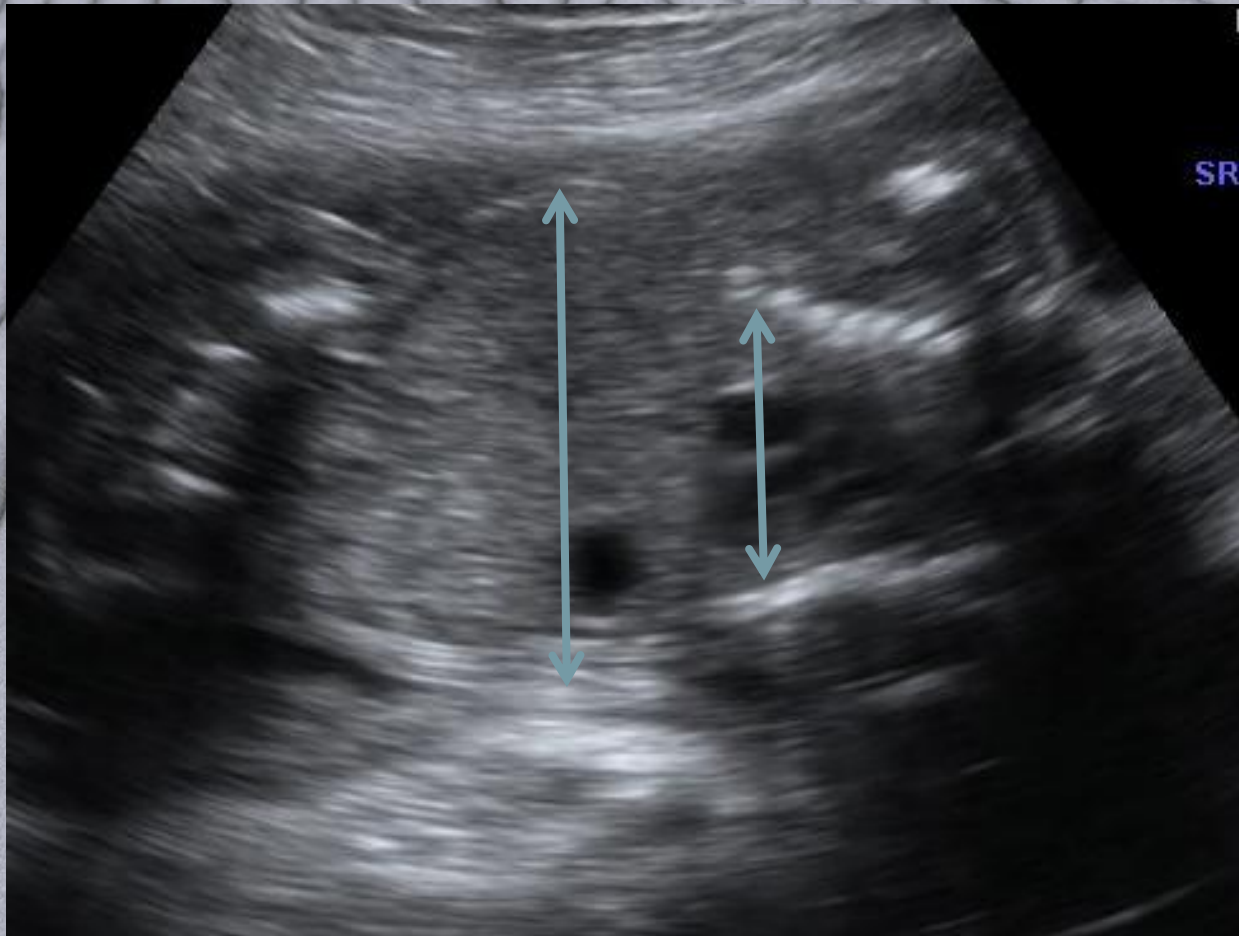


FL=4.6 mm, Stopa=13 mm

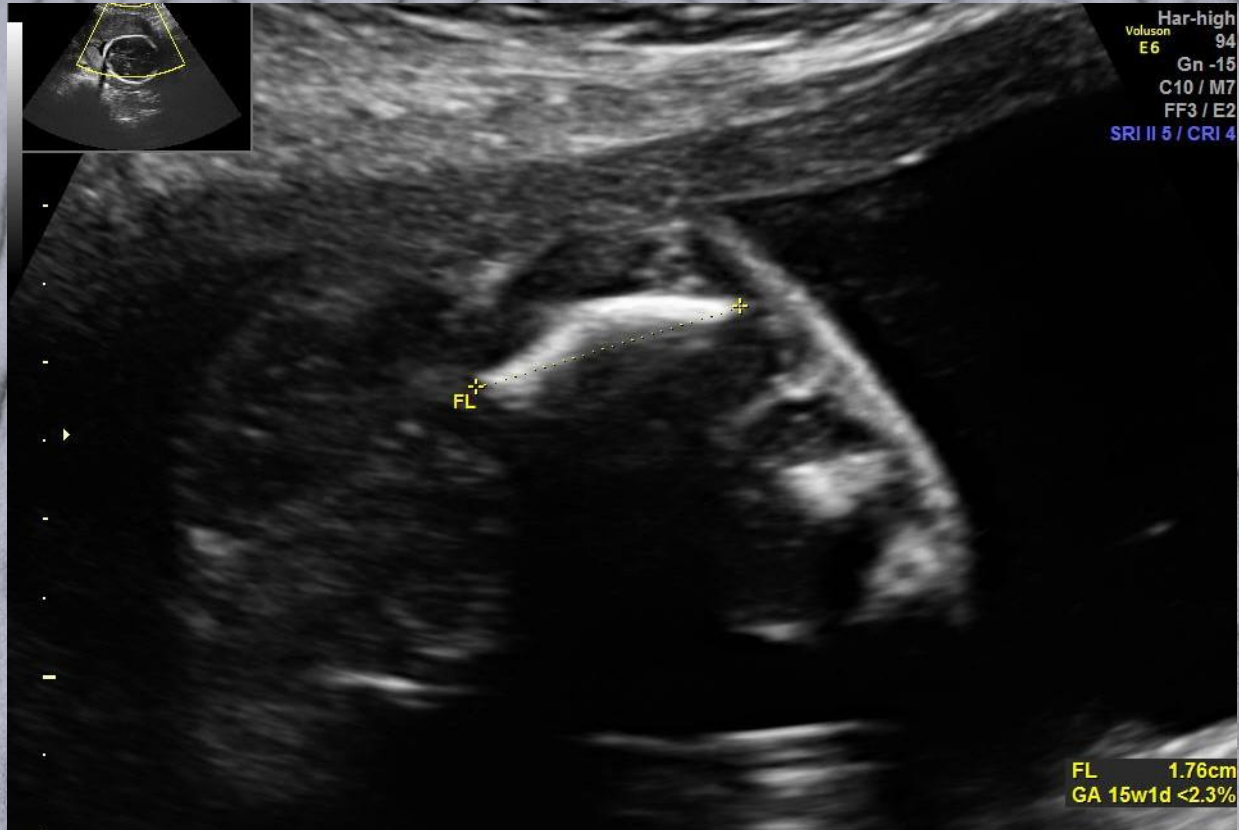
Dysplazja Tanatoforyczna t. I



Dysplazja Tanatoforyczna t. I

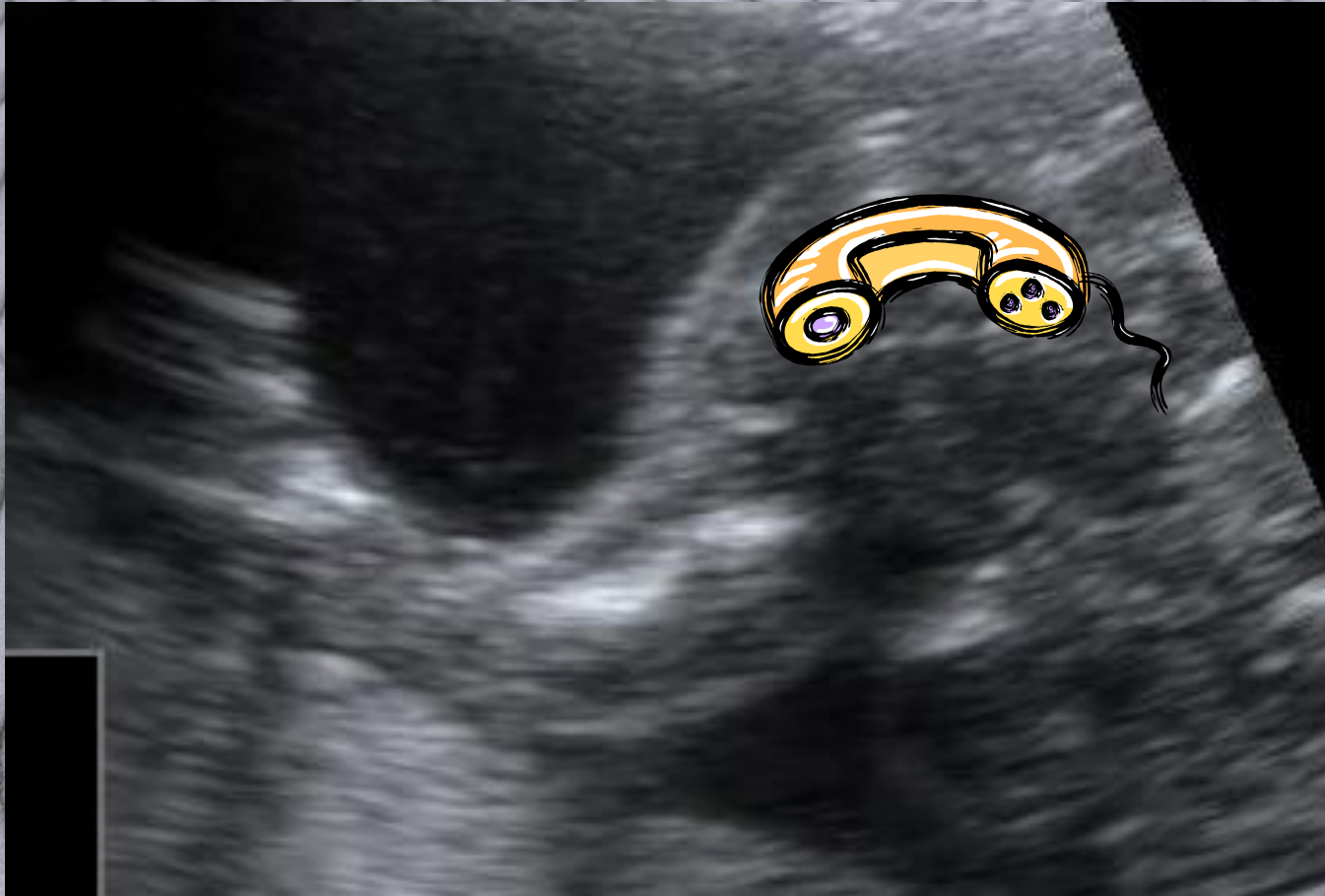


Dysplazja Tanatoforyczna t. I

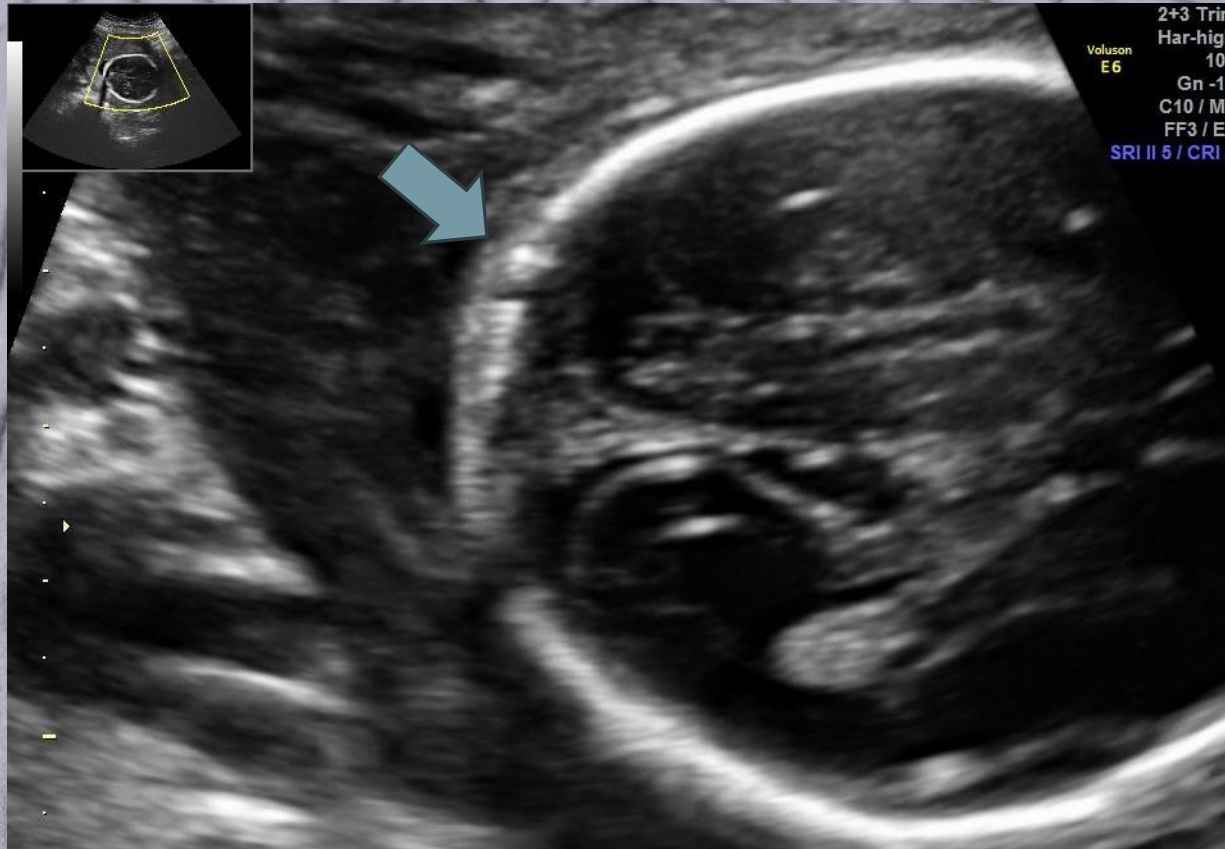


FL=4.6 mm, Stopa=13 mm

Dysplazja Tanatoforyczna t. I

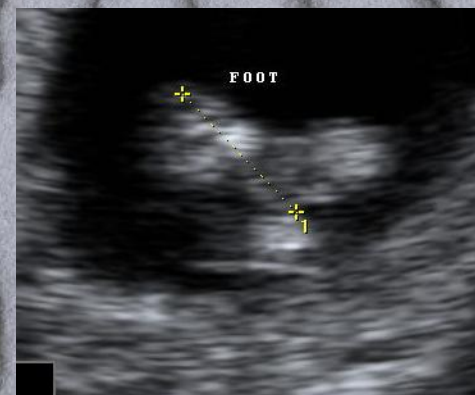
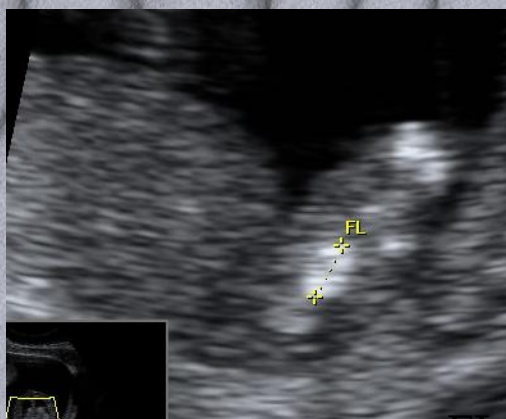
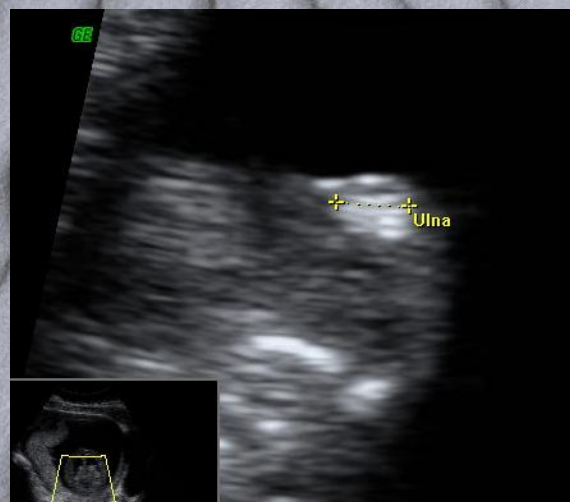
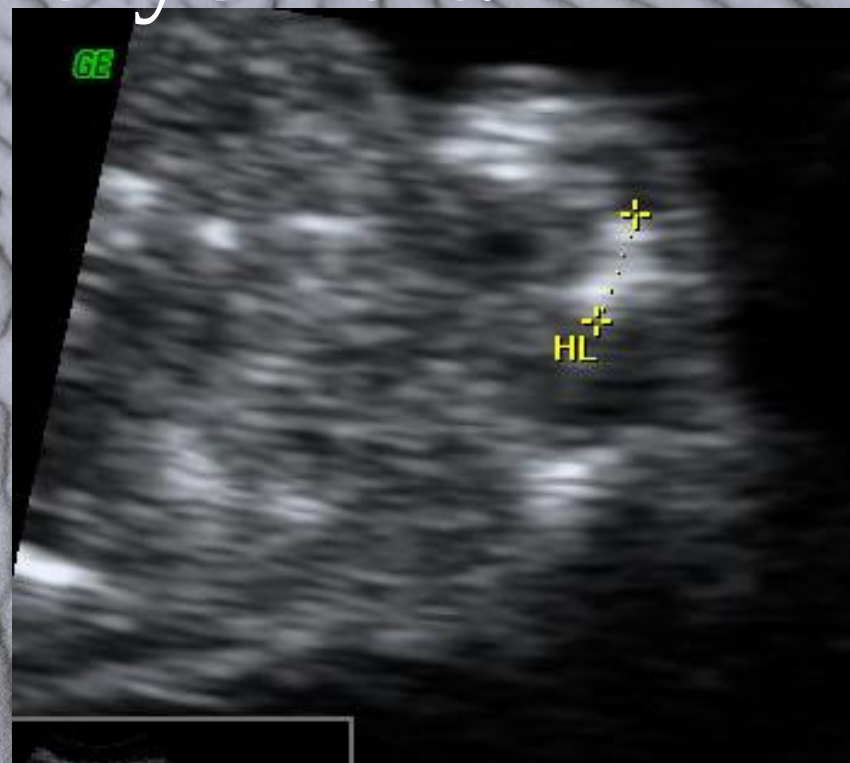
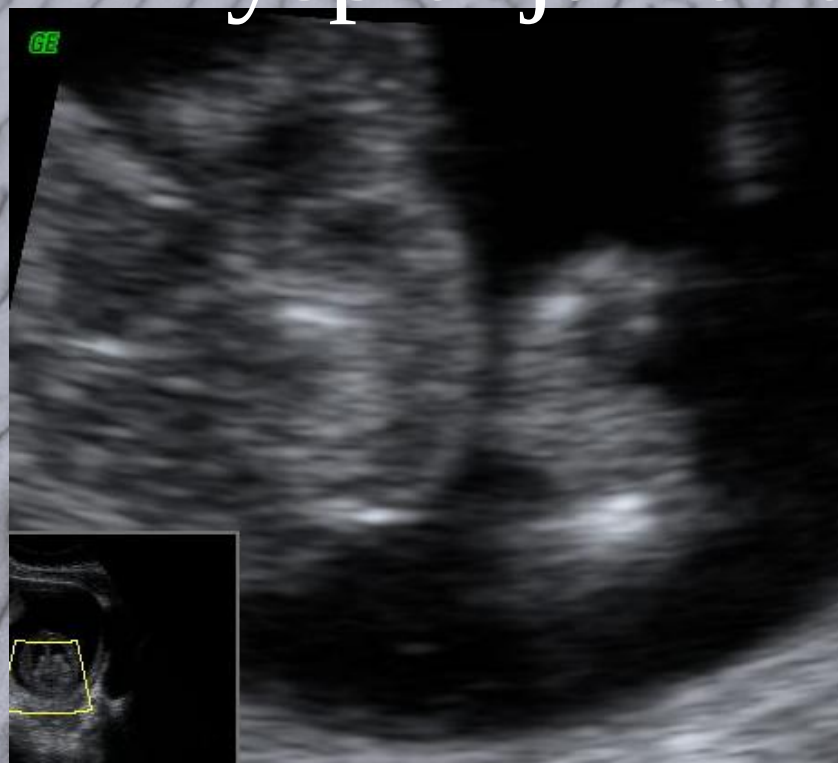


Dysplazja Tanatoforyczna t. I



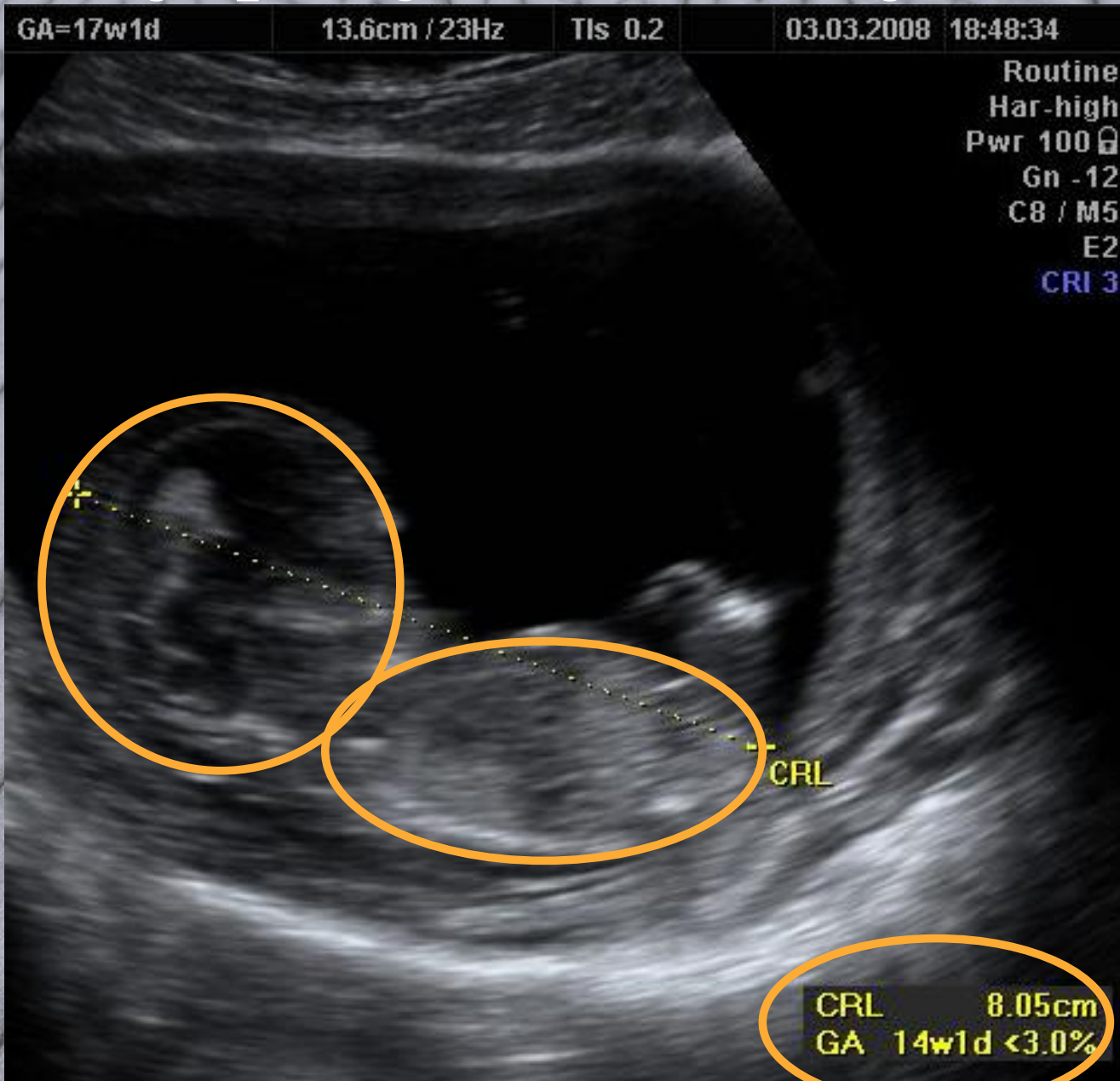
FL=4.6 mm, Stopa=13 mm

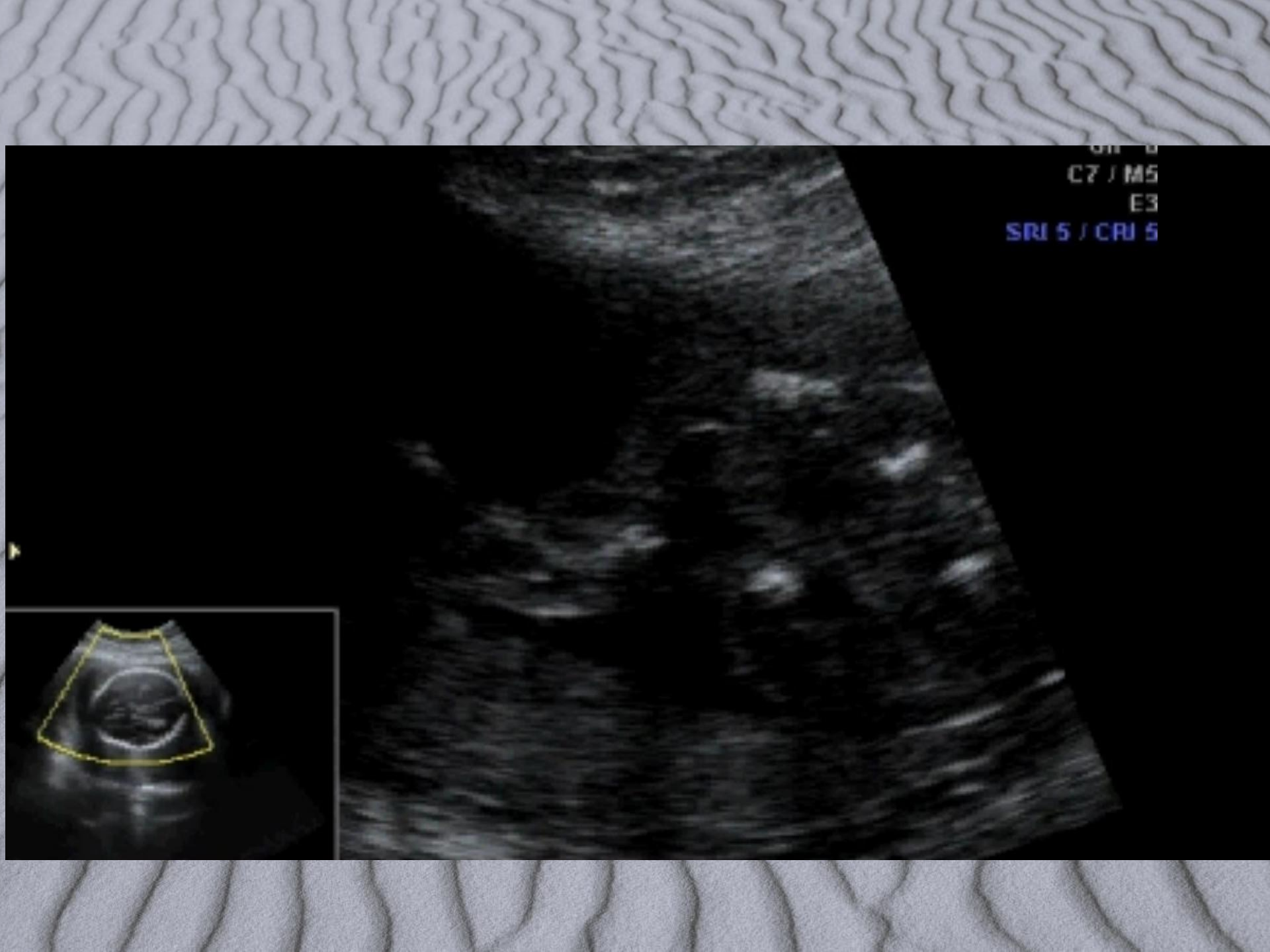
Dysplazja Tanatoforyczna t. I



FL=4.6 mm, Stopa=13 mm

Dysplazja Tanatoforyczna t. I





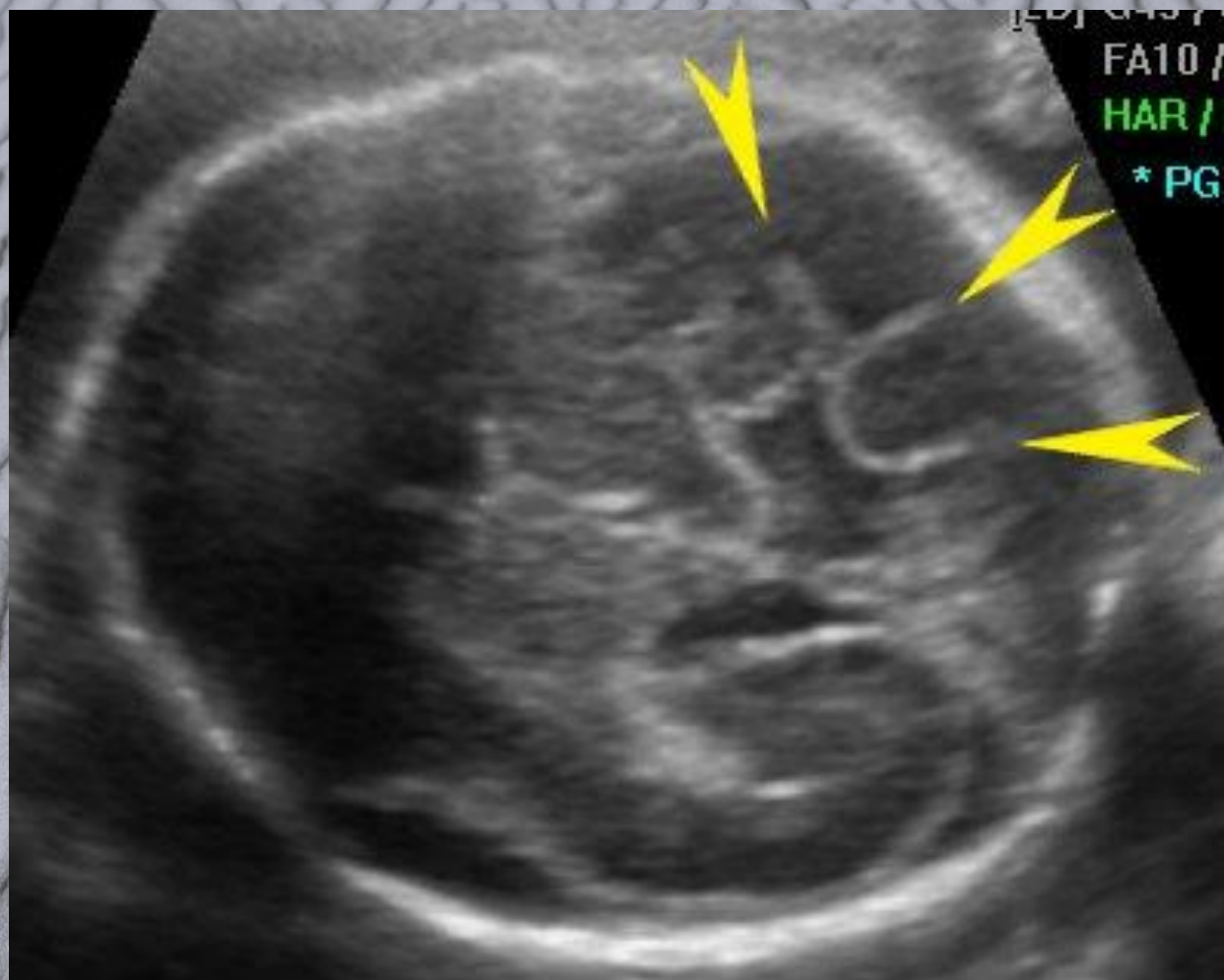
On 10
C7 / M5
E3
SRI 5 / CRJ 5

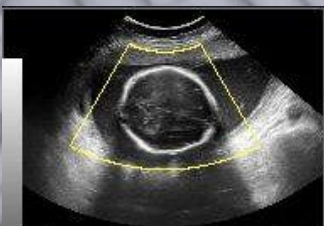


Thanatophoric Dysplasia t. I



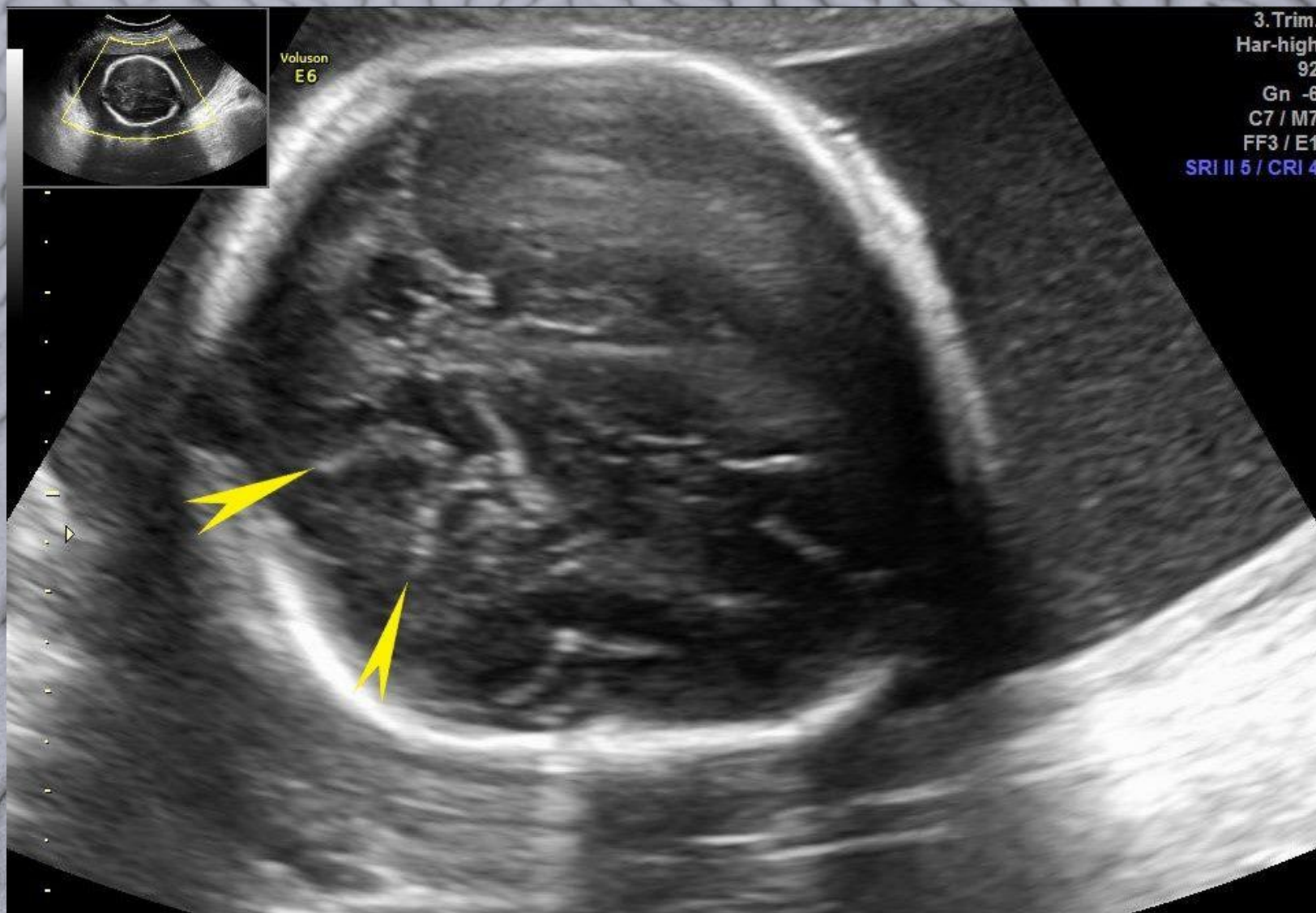


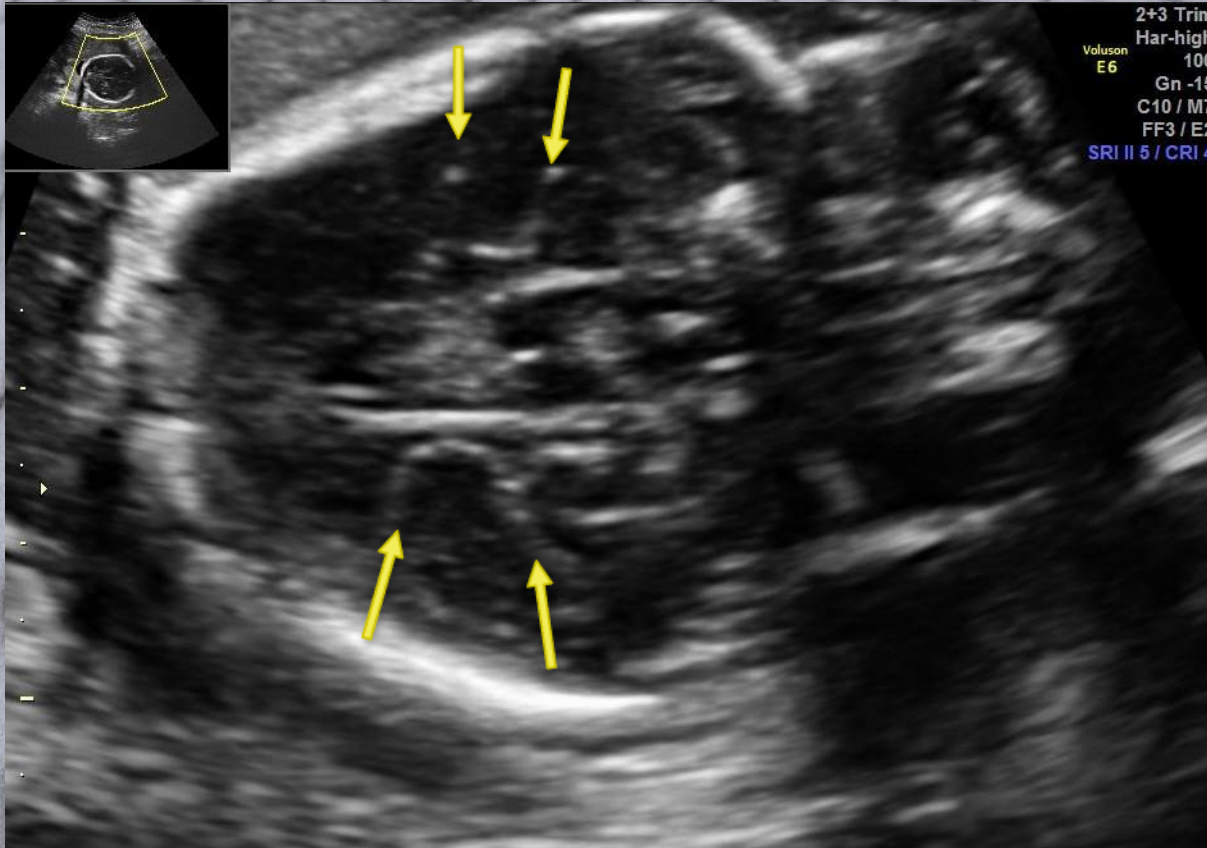




Voluson
E6

3.Trim.
Har-high
92
Gn -6
C7 / M7
FF3 / E1
SRI II 5 / CRI 4





2+3 Trim
Har-high
Voluson
E6
100
Gn -15
C10 / M7
FF3 / E2
SRI II 5 / CRI 4

20 hbd TD I sulkacja pł. skroniowych



2+3 Trim
Har-high
Voluson
E6 92
Gn -4
C8 / M7
FF3 / E2
SRI 5 / CRI 4

13 hbd TD I sulkacja pł. skroniowych

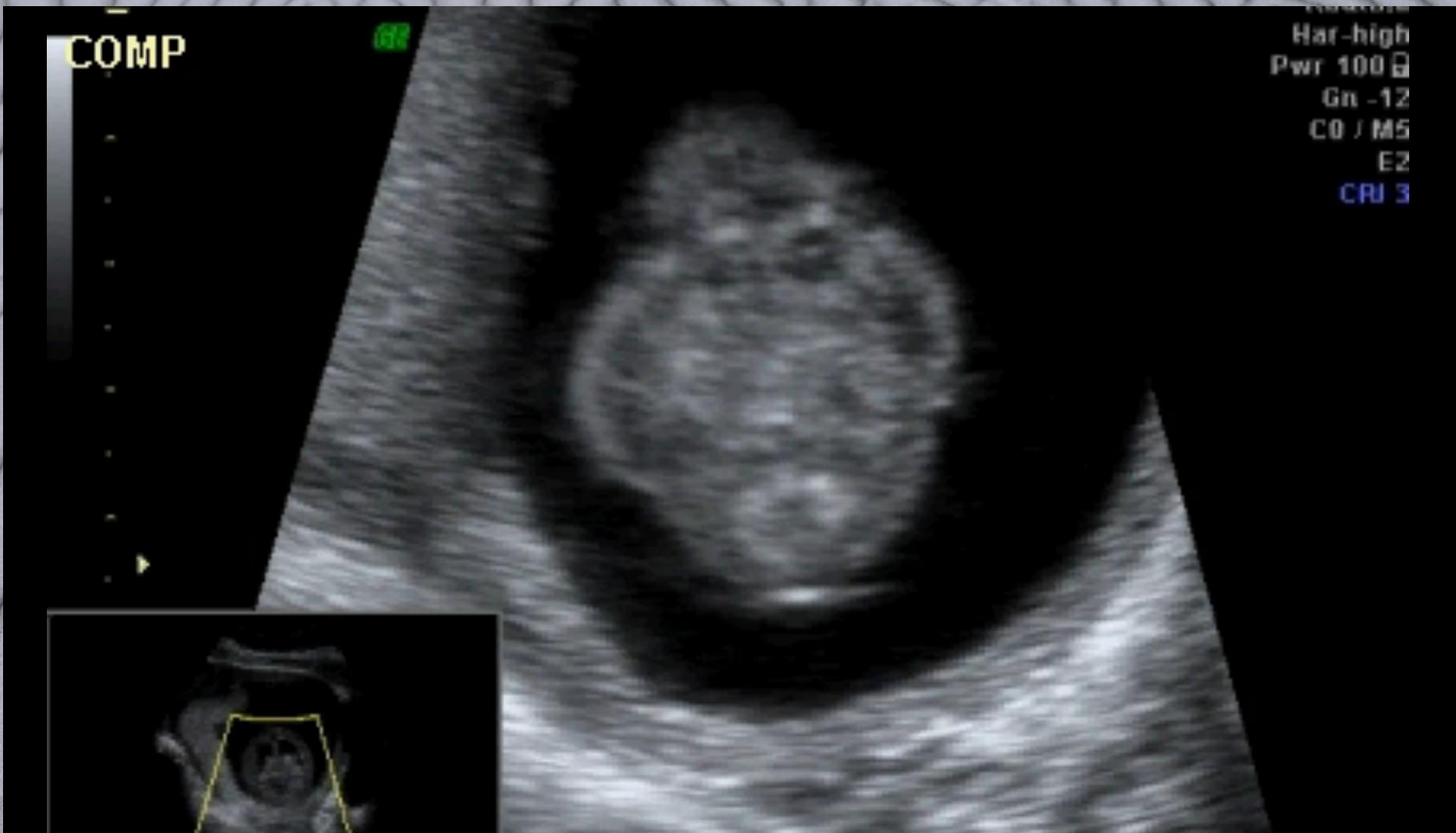


COMP

Har-high
Pwr 100
Gn -12
C0 / M5
E2
CRJ 3



Thanatophoric dysplasia t. II



Thanatophoric dysplasia t. II



Thanatophoric dysplasia t. II

=19w6d

0.4/8.9cm / 58Hz

TIs 0.4

23.10.2009

17:51:18

Routine

Har-mid

Pwr 100 %

Gn 0

C7 / M5

E3

SRI 5 / CRI 5



FL 1.86cm
GA 15w4d <2.0%

Thanatophoric dysplasia t. II

2 GA=19w6d

0.4/ 8.9cm / 58Hz

Tls 0.4

23.10.2009

17:51:07

Routine

Har-mid

Pwr 100 %

Gn 0

C7 / M5

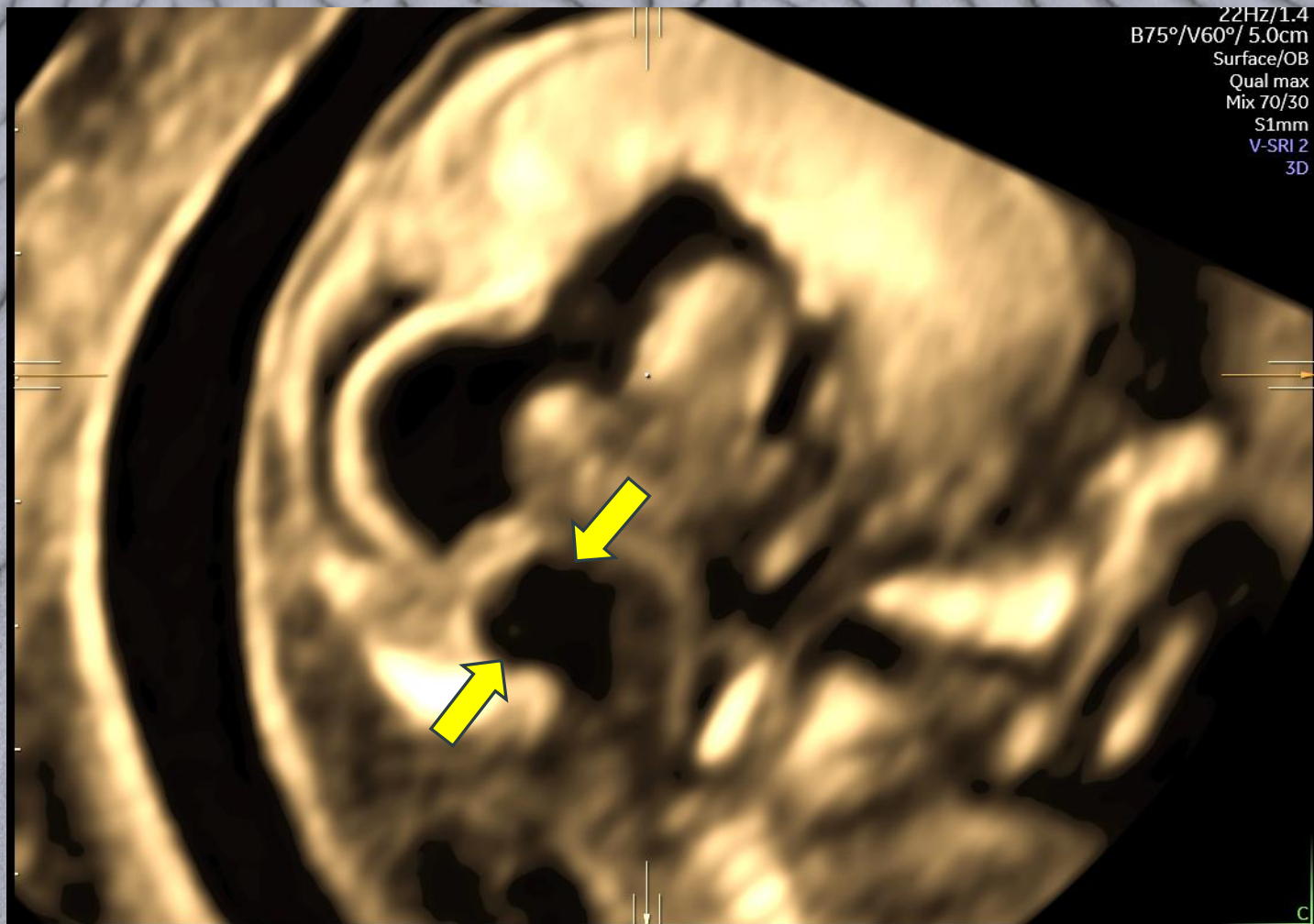
E3

SRI 5 / CRI 5

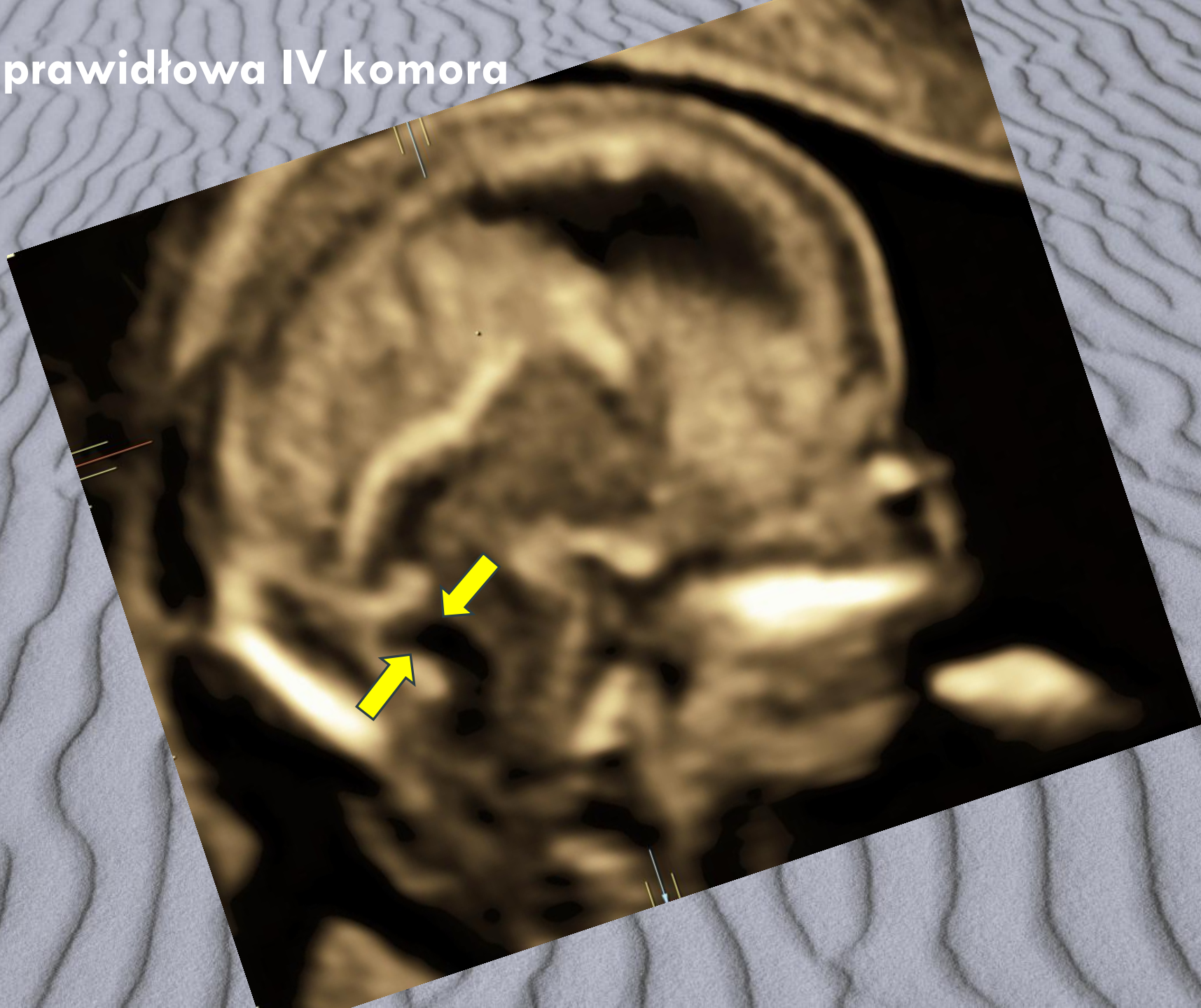
HL

HL 1.75cm
GA 15w0d <5.0%

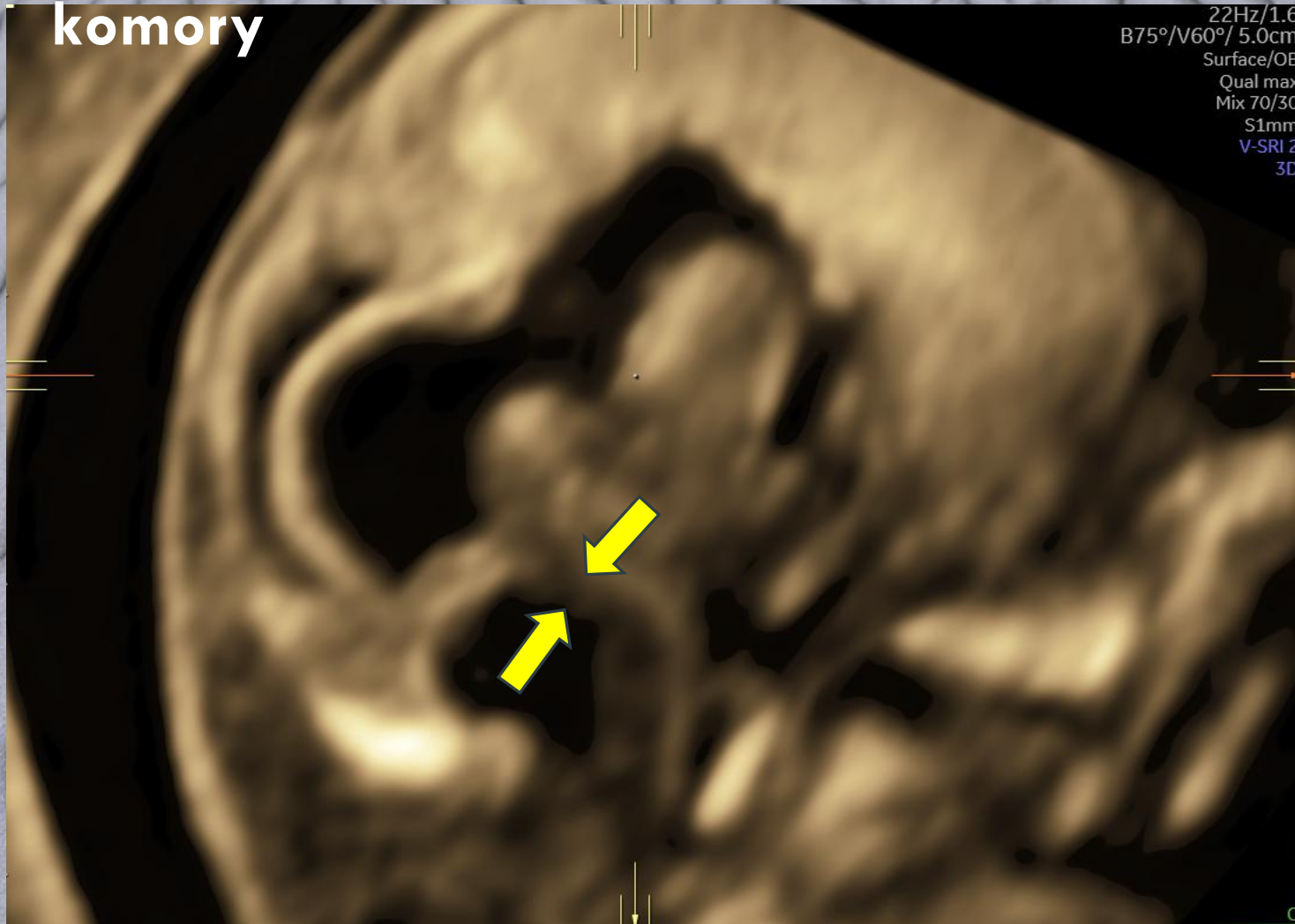
TD I: poszerzenie IV komory



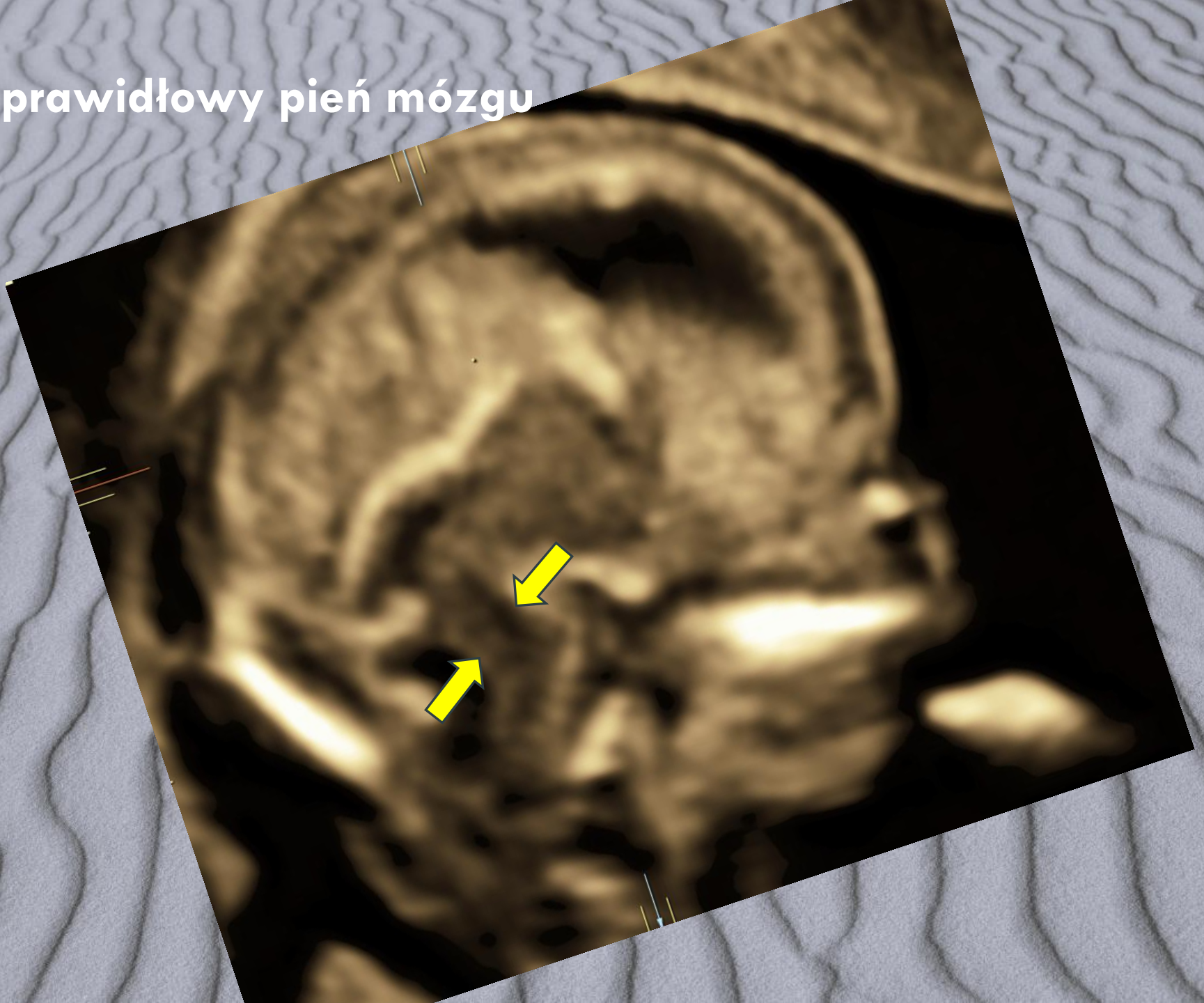
prawidłowa IV komora



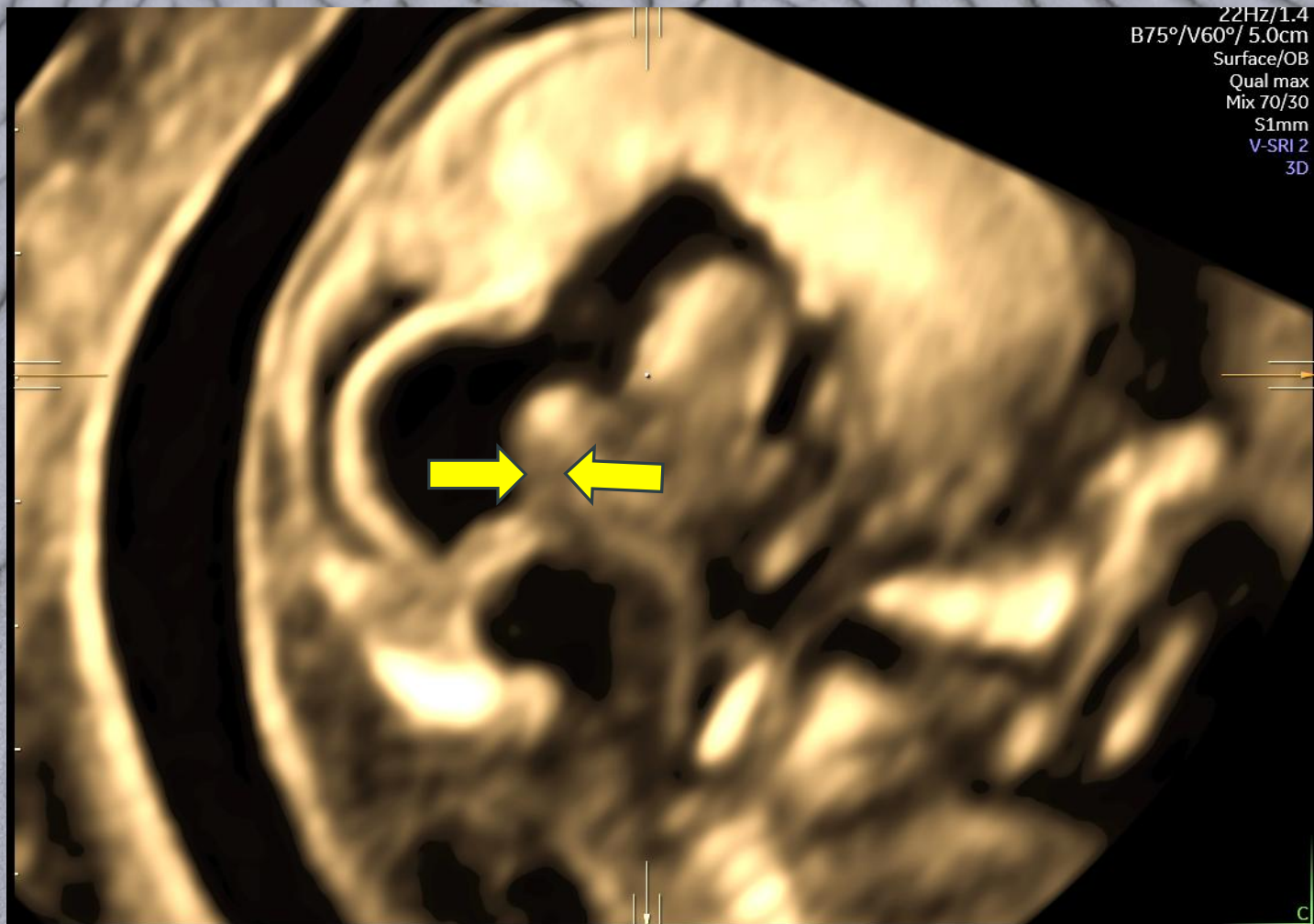
**TD I – hipoplazja (ścianczenie ścian/ >BSOB)
pnia mózgu – poszerzenie wodociągu i IV
komory**



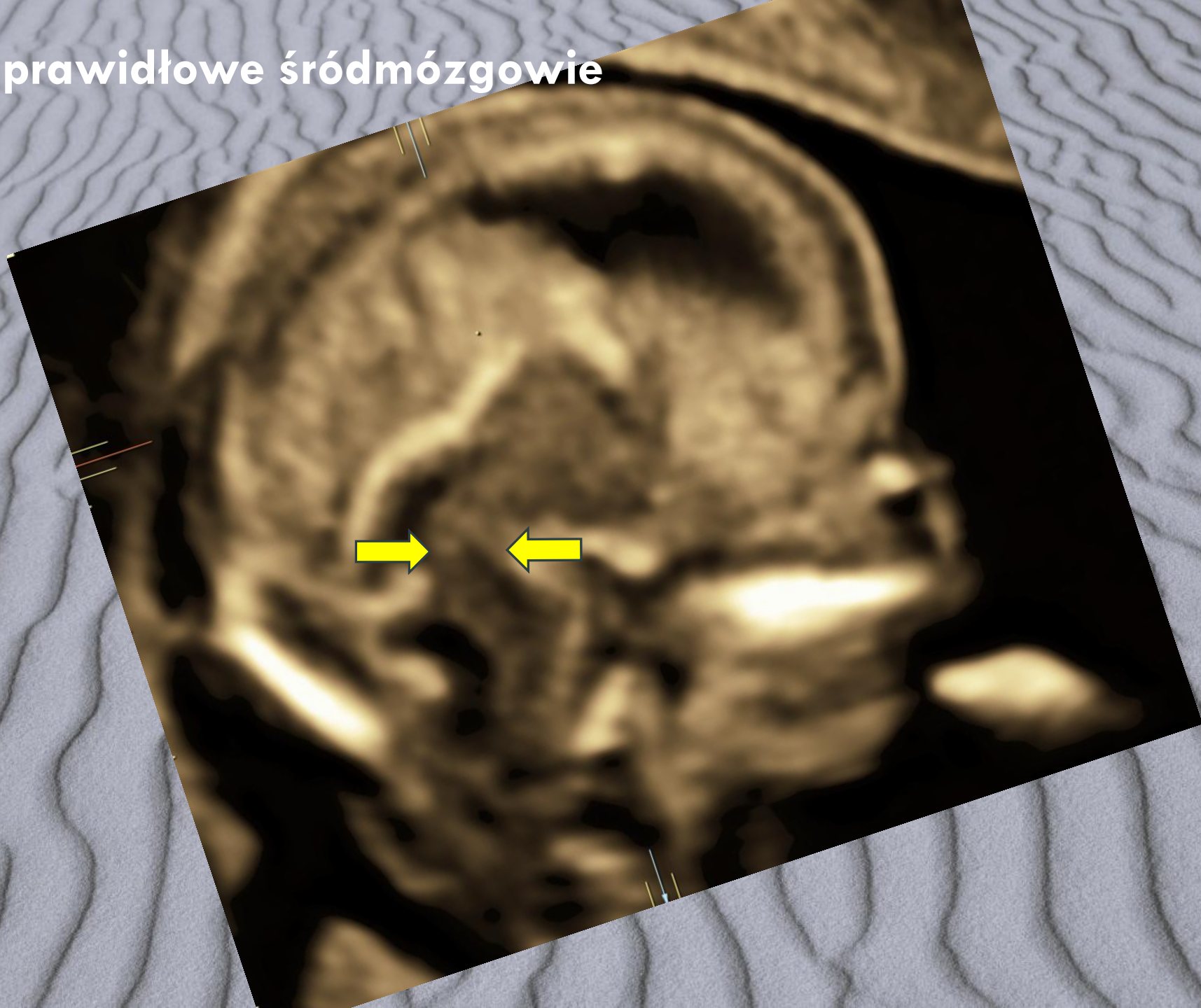
prawidłowy pień mózgu



hipoplastyczne śródmózgowie



prawidłowe śródmózgowie



TD I – nieregularne spl nacz kom bocznych ściężenie ścian pnia mózgu – poszerzenie wodociągu i IV komory



TD II – nieregularne spl nacz kom bocznych 12 hbd



Tonni G, Palmisano M, Ginocchi V, Ventura A, Baldi M, Baffico AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency: Early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). *Congenital Anomalies*. 2014;54(4):228-232. doi:10.1111/cga.12056

TD II – poszerzenie wodociągu i IV komory 17 hbd



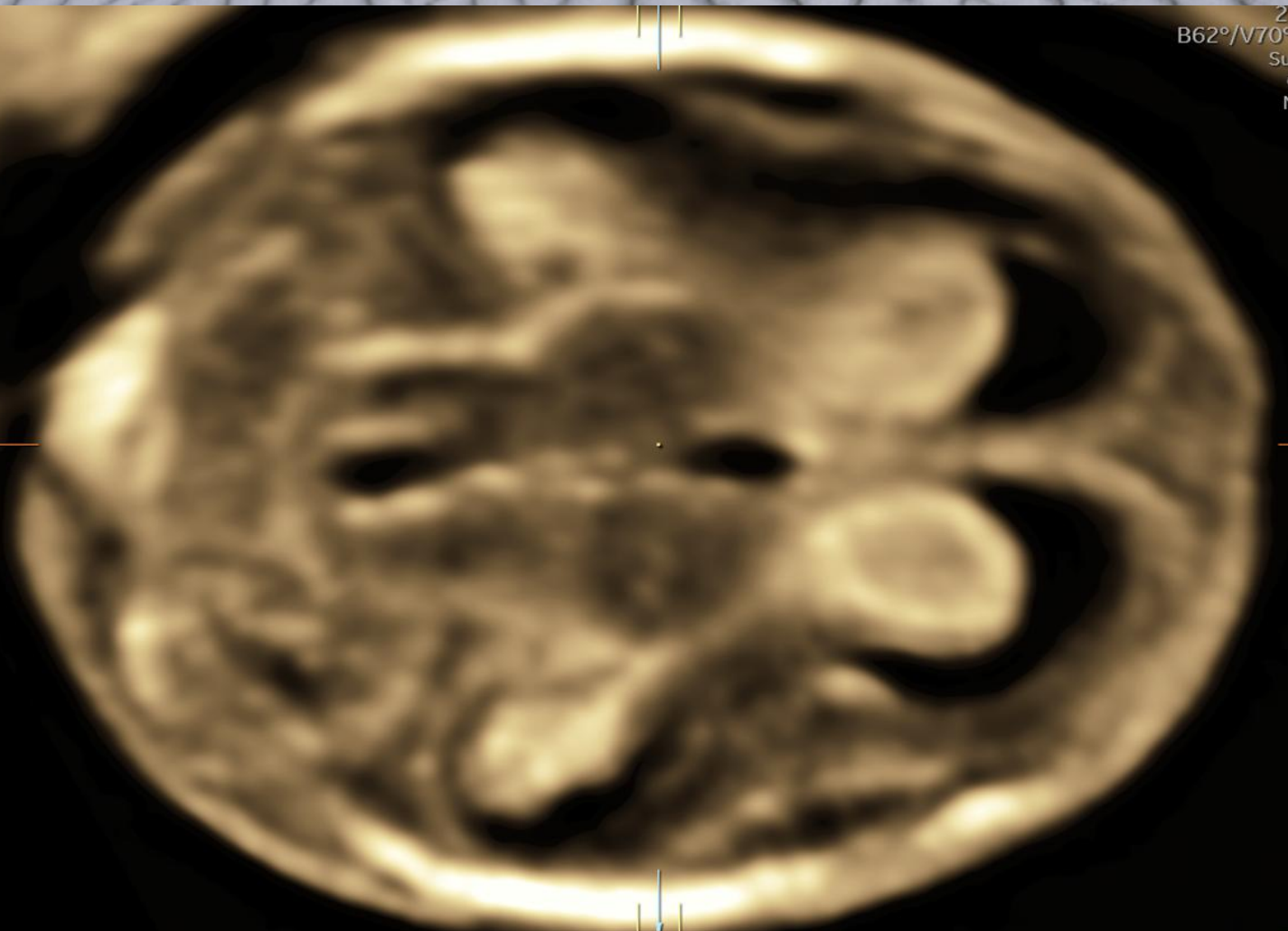
Tonni G, Palmisano M, Ginocchi V, Ventura A, Baldi M, Baffico AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency. Early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). *Congenital Anomalies*. 2014;54(4):228-232. doi:10.1111/cga.12056

TD I – poszerzenie wodociągu i IV komory 13 hbd



Tonni G, Palmisano M, Ginocchi V, Ventura A, Baldi M, Baffico AM. Dysmorphic choroid plexuses and hydrocephalus associated with increased nuchal translucency. Early ultrasound markers of de novo thanatophoric dysplasia type II with cloverleaf skull (Kleeblattschaedel). *Congenital Anomalies*. 2014;54(4):228-232. doi:10.1111/cga.12056

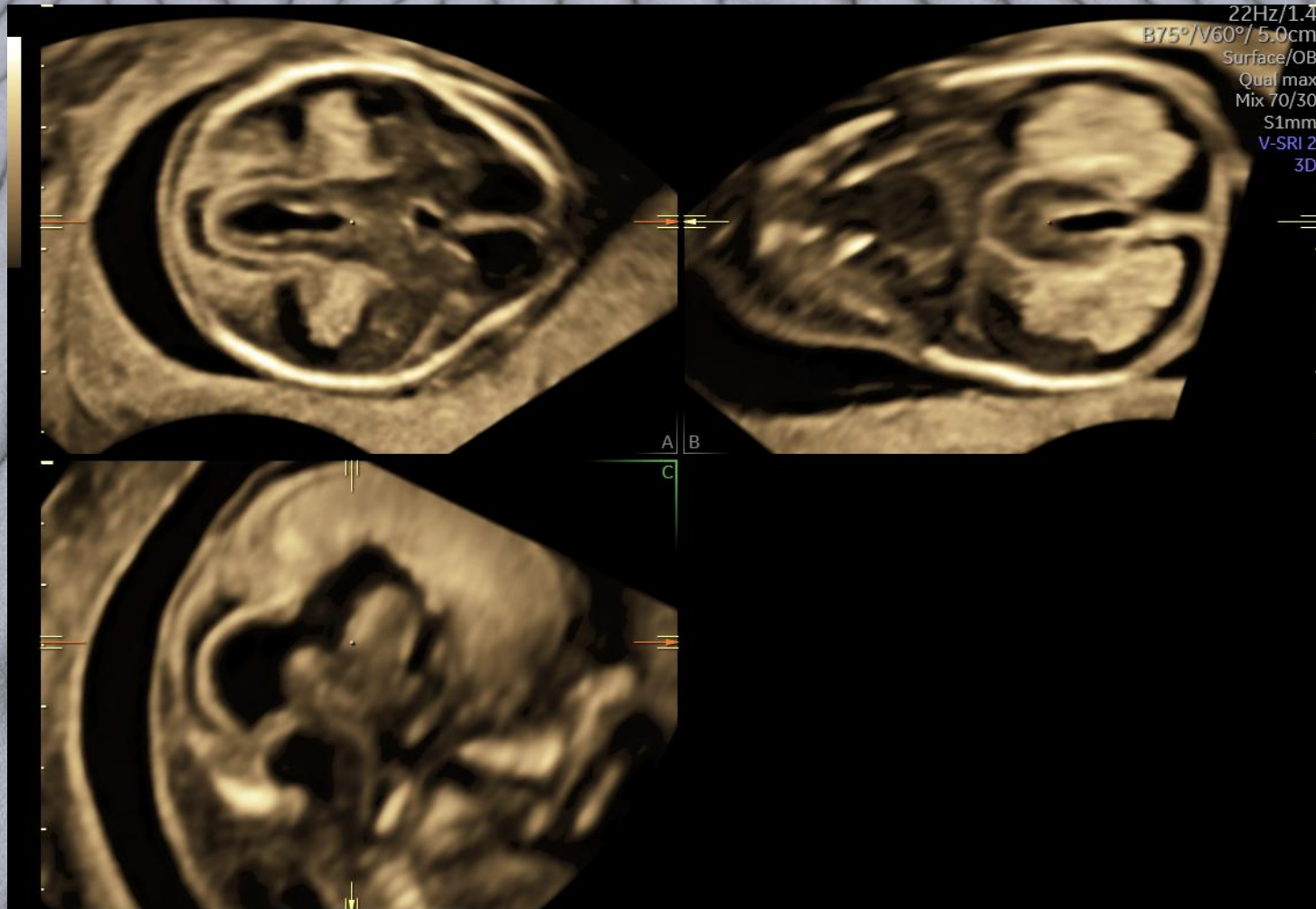
prawidłowy wodociąg 13 hbd



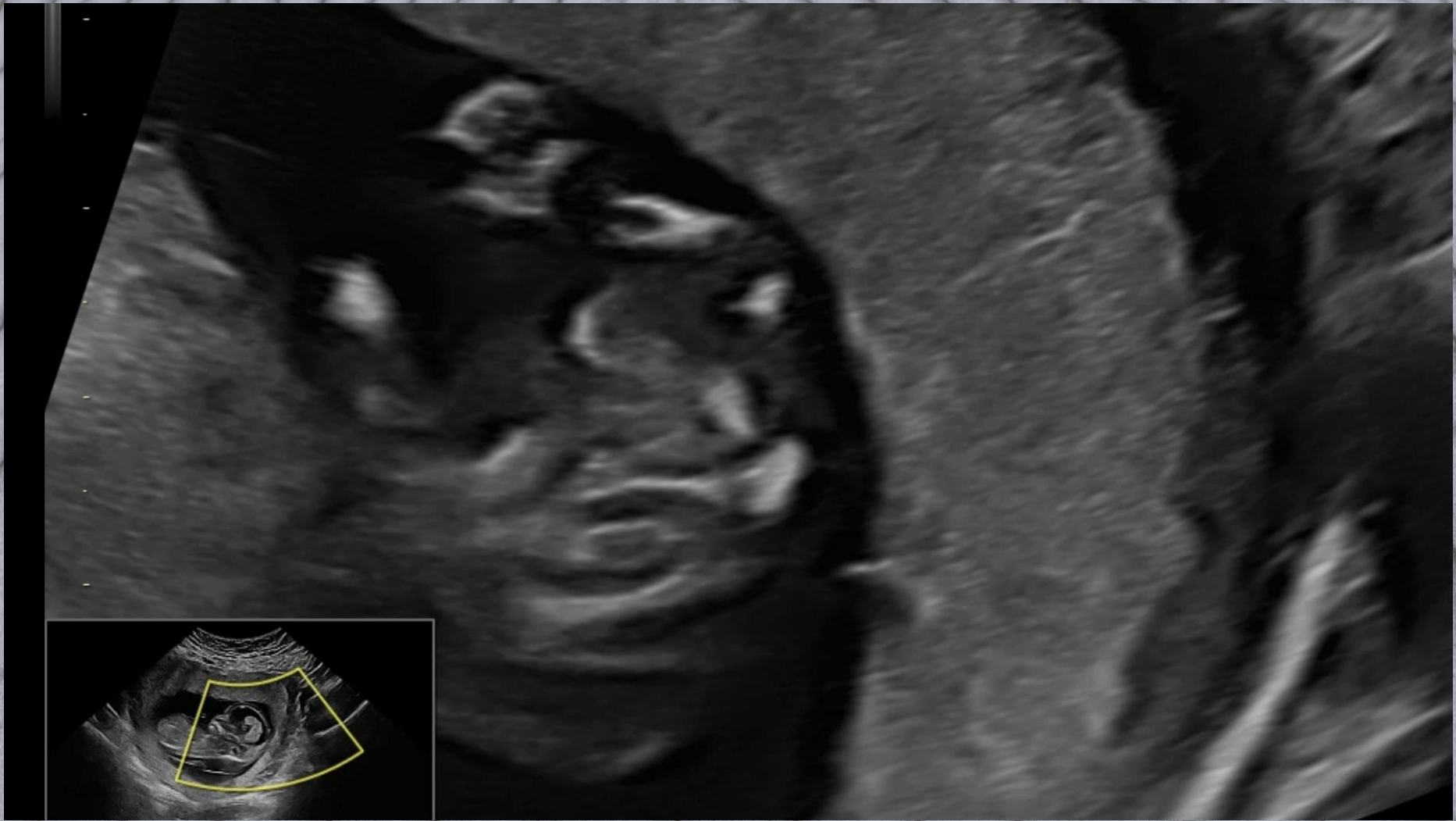
**TD I – nieregularne spl nacz kom bocznych
ścianczenie ścian pnia mózgu – poszerzenie
wodociągu i IV komory**



TD I – nieregularne spl nacz kom bocznych ściężczenie ścian pnia mózgu – poszerzenie wodociągu i IV komory



**TD I 13 † zagięte, skrócone kości długie, krótkie
żebra, makrokrania**



Achondroplazja



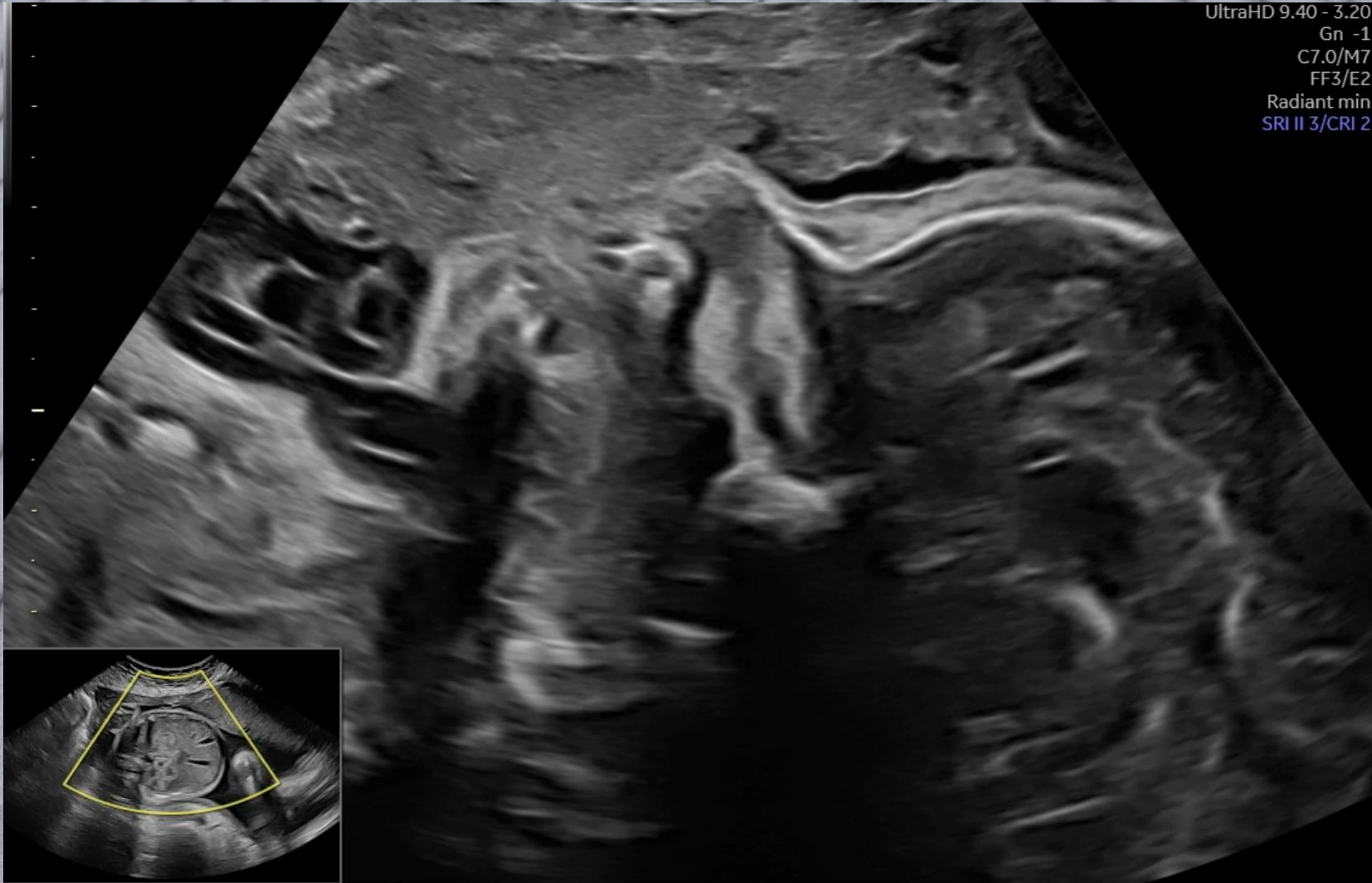
Achondroplazja



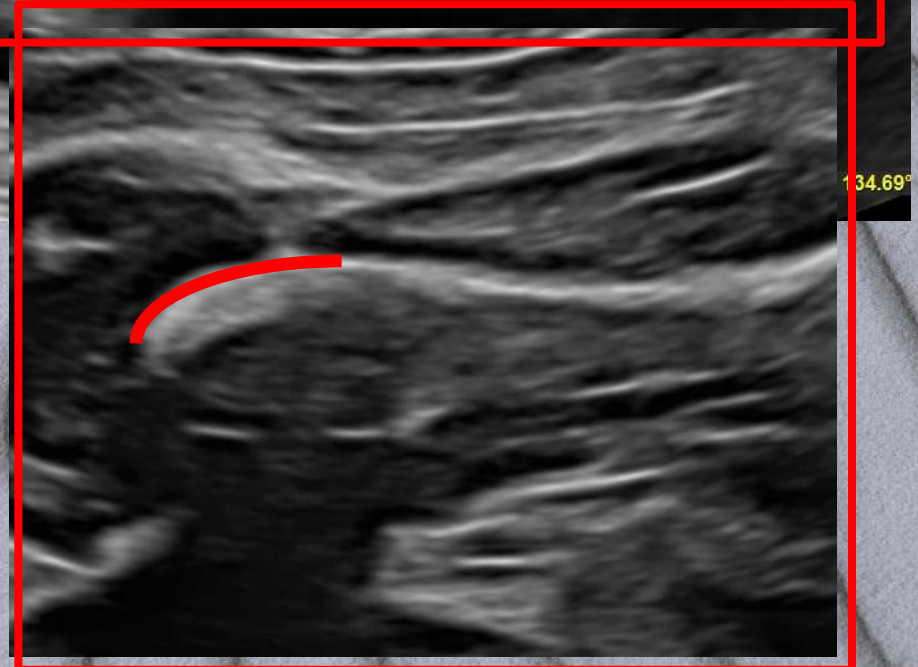
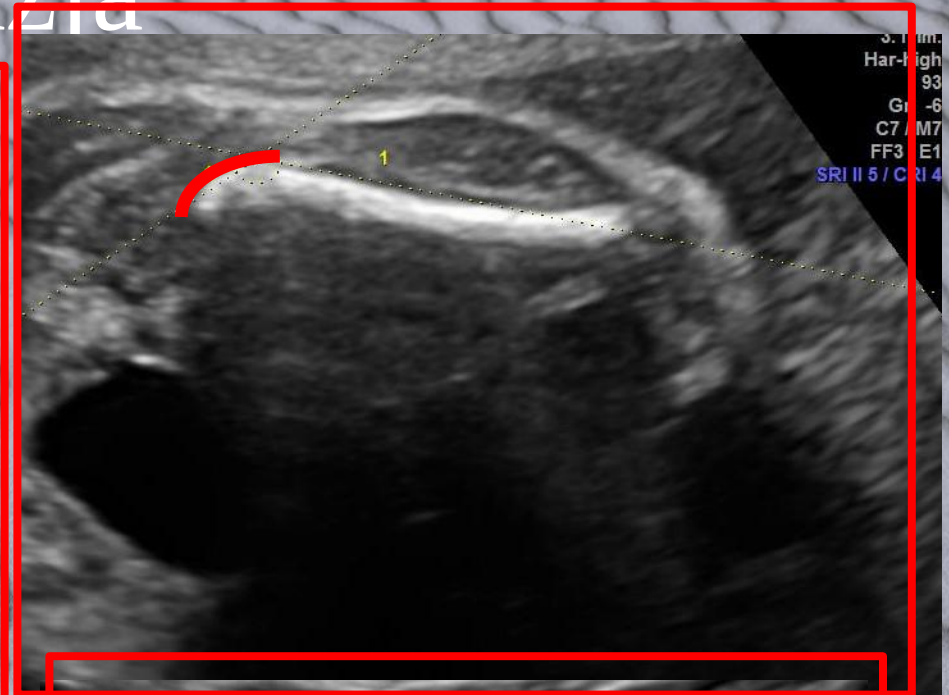
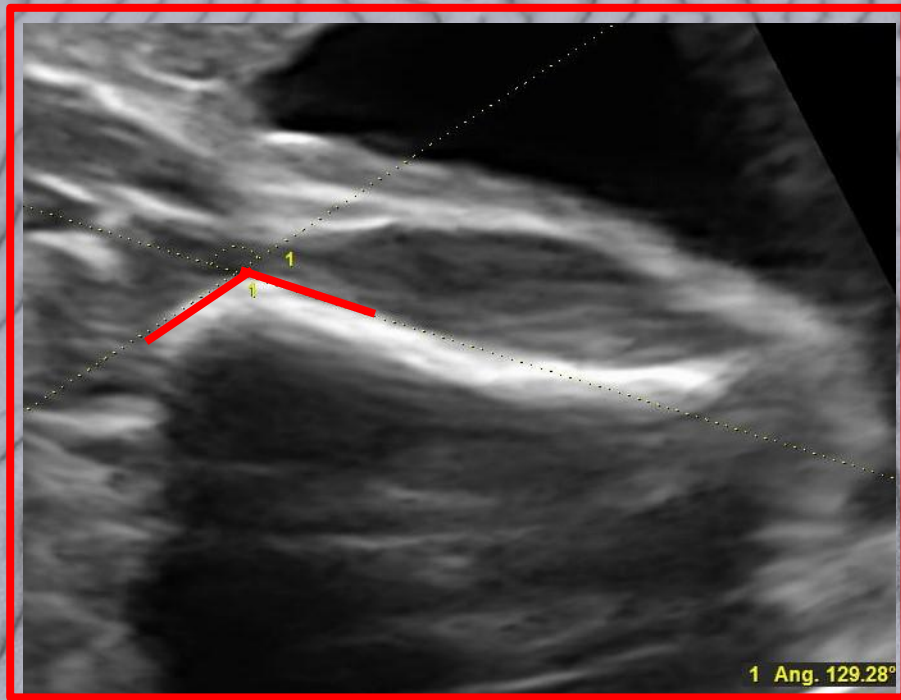
Achondroplazja



Achondroplazja

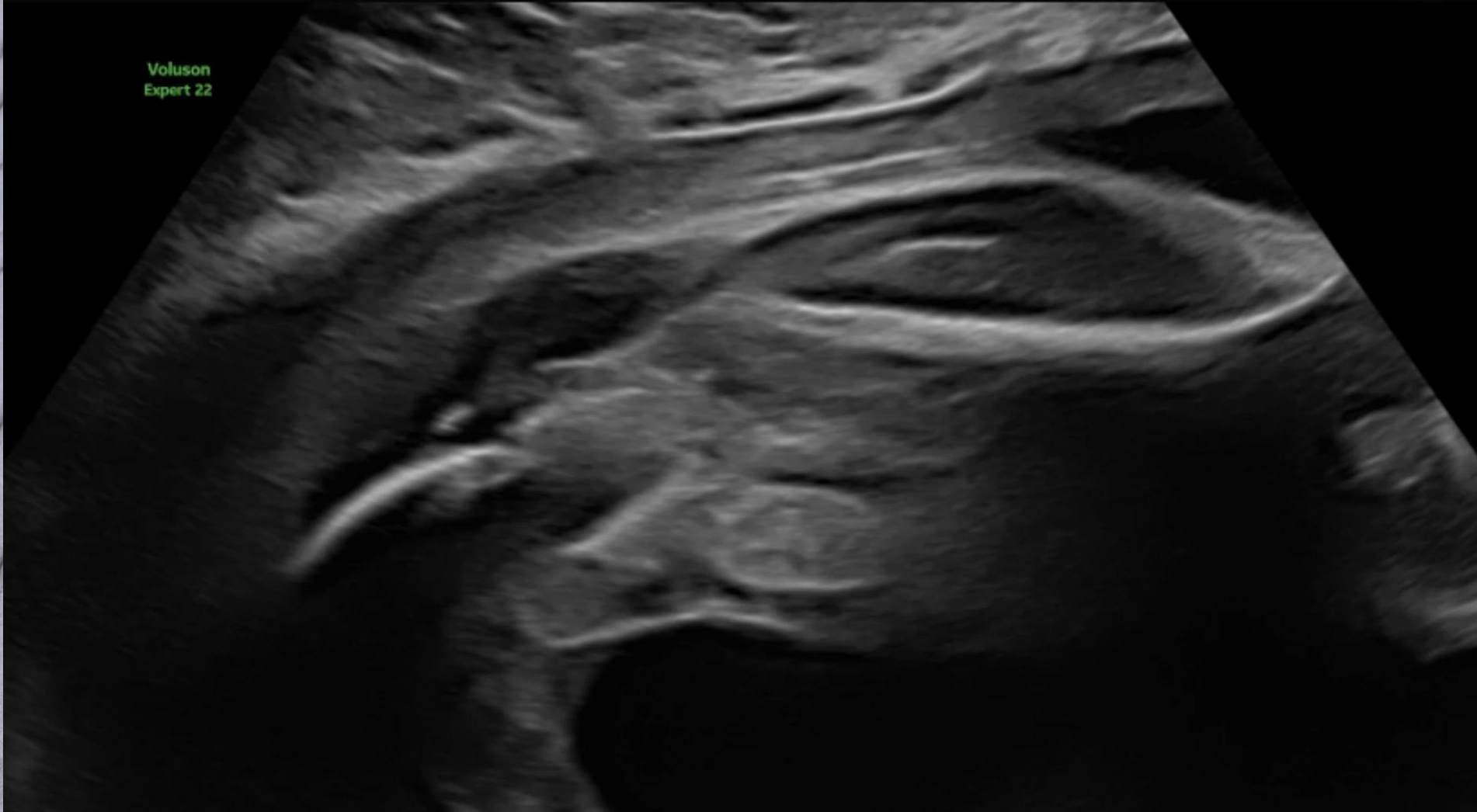


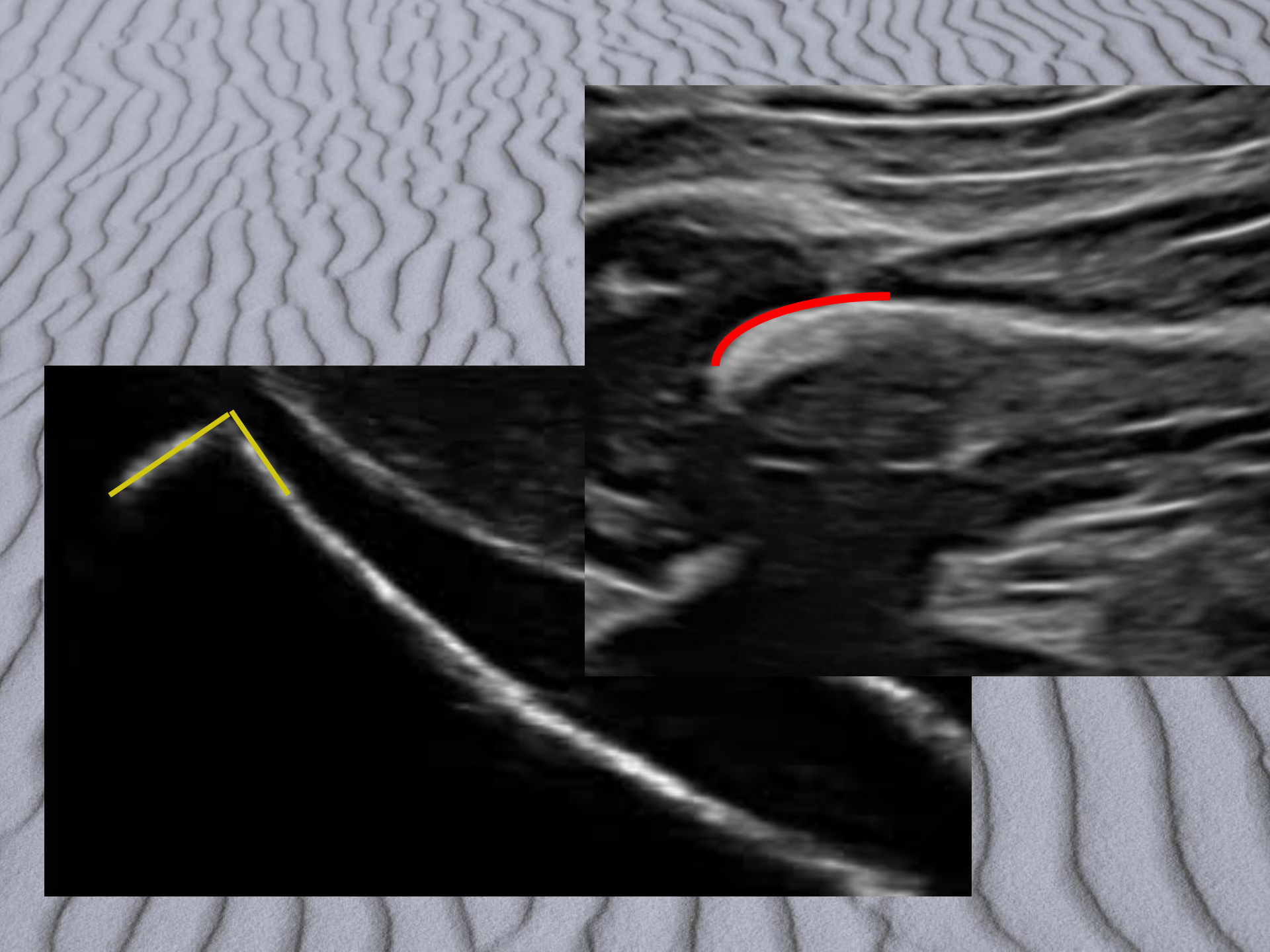
Achondroplazia

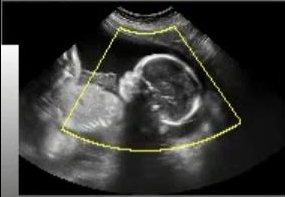


Achondroplazja

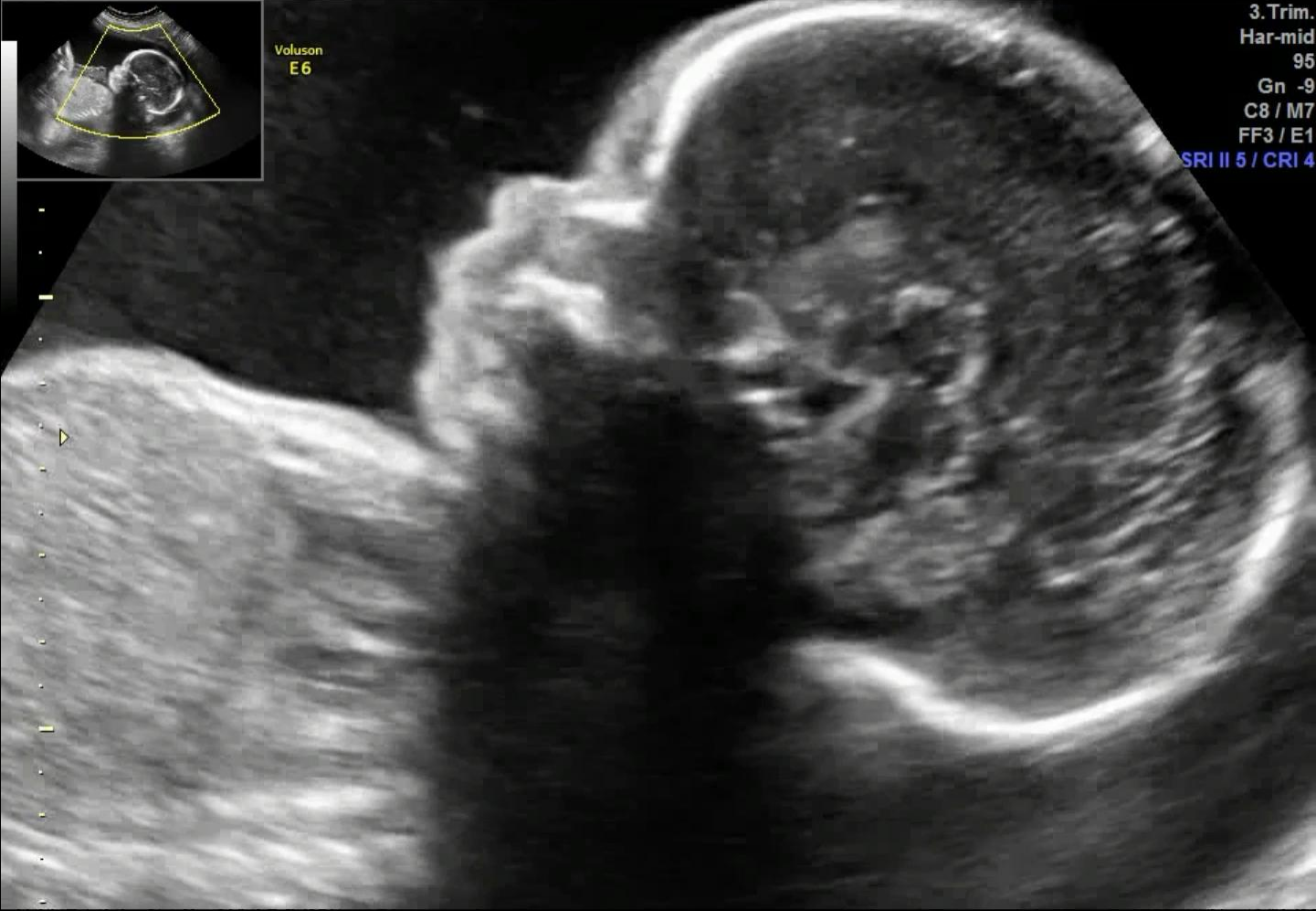
Voluson
Expert 22







Voluson
E6



3.Trim.

Har-mid

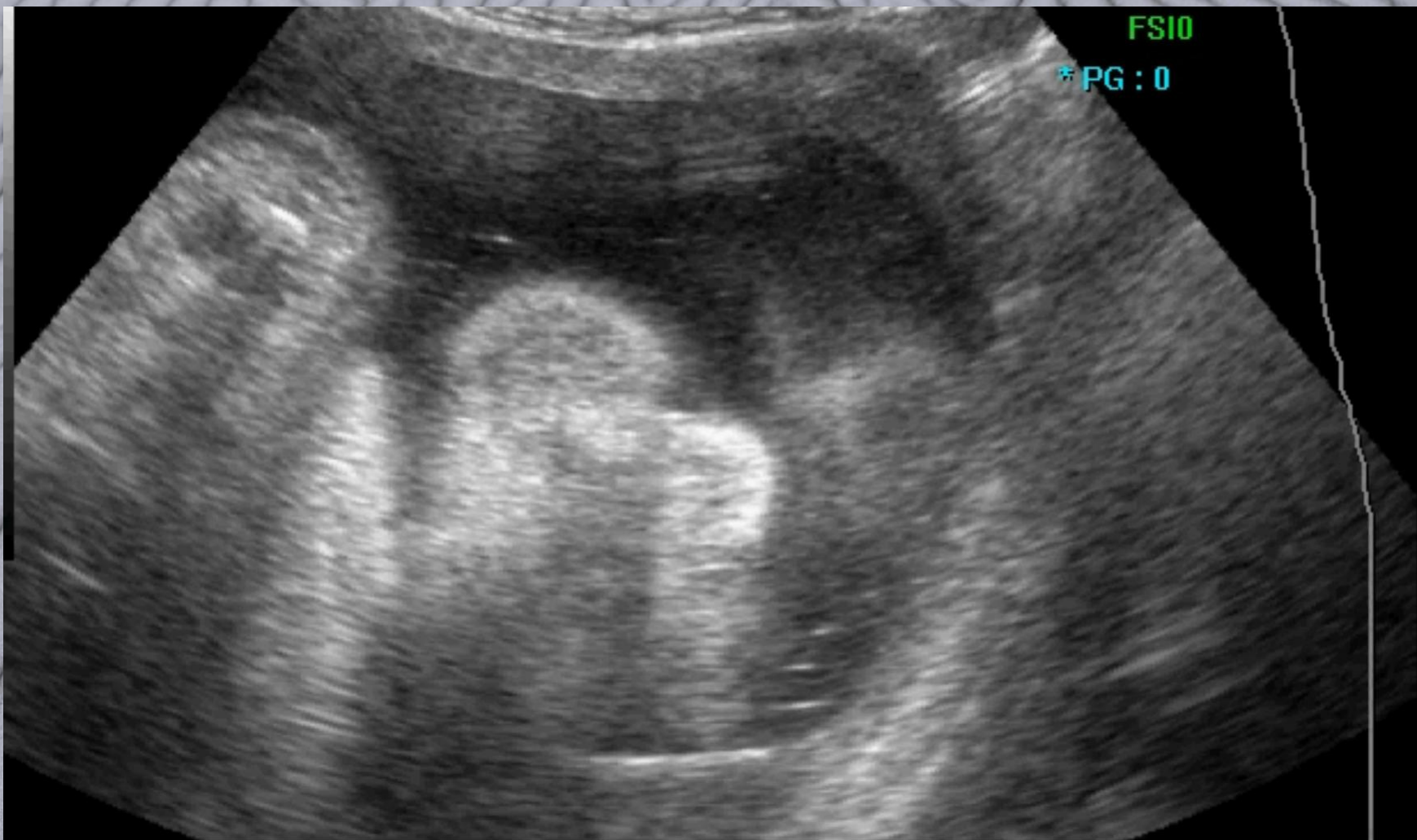
95

Gn -9

C8 / M7

FF3 / E1

SRI II 5 / CRI 4

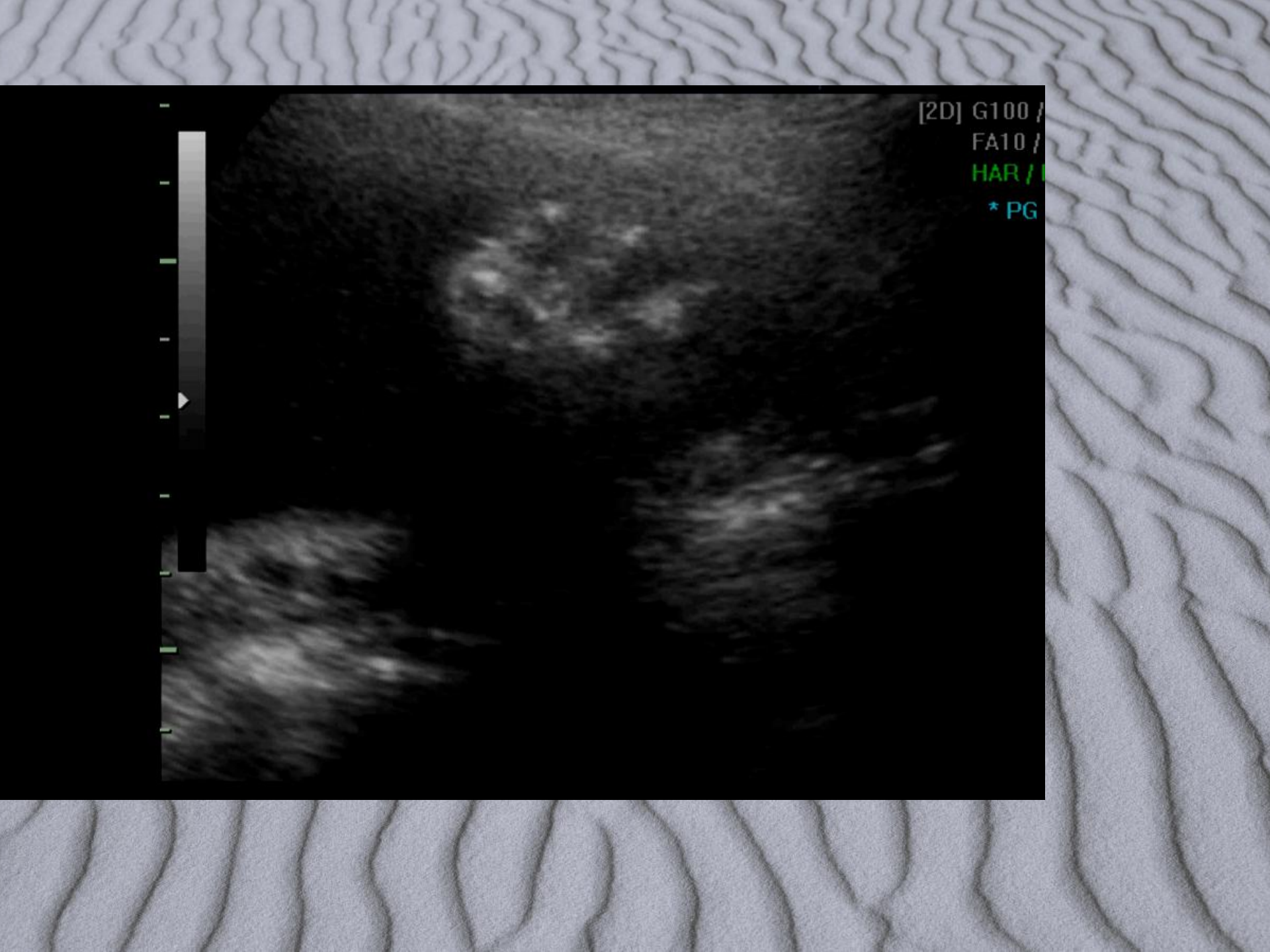


FSI0

*PG : 0



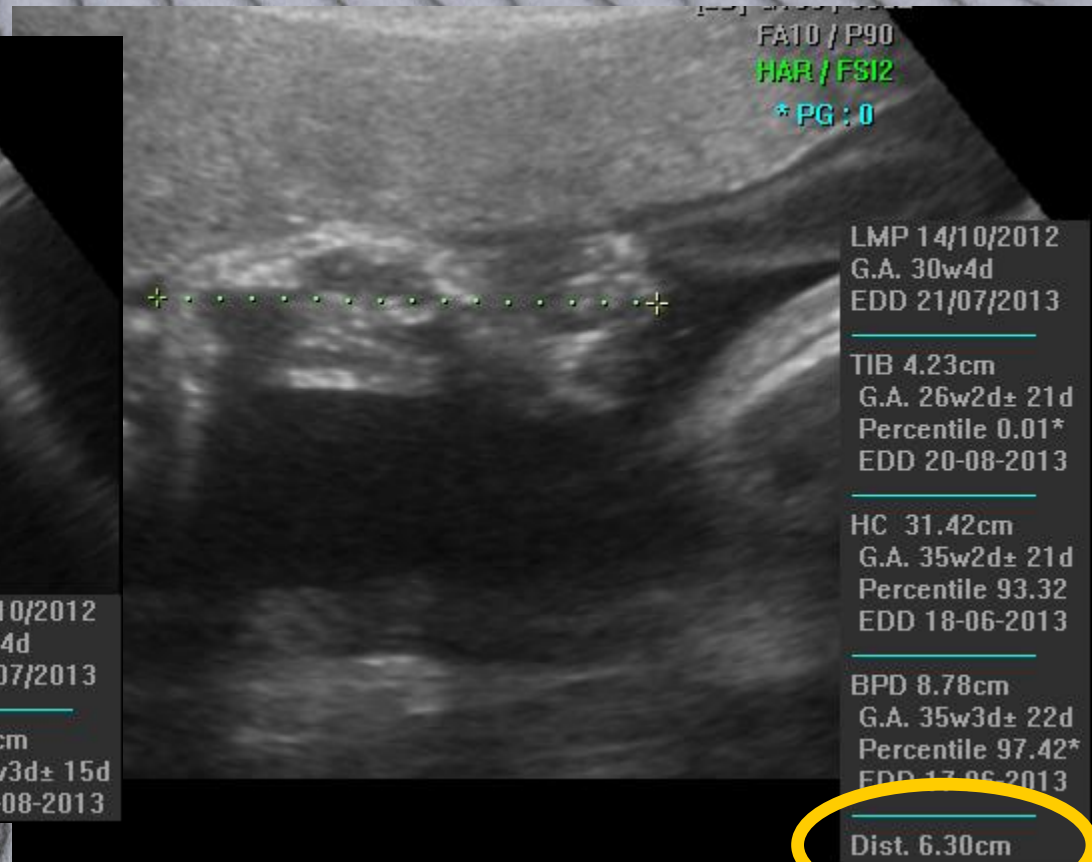
[2D] C100
FA10,
HAR /
* PG



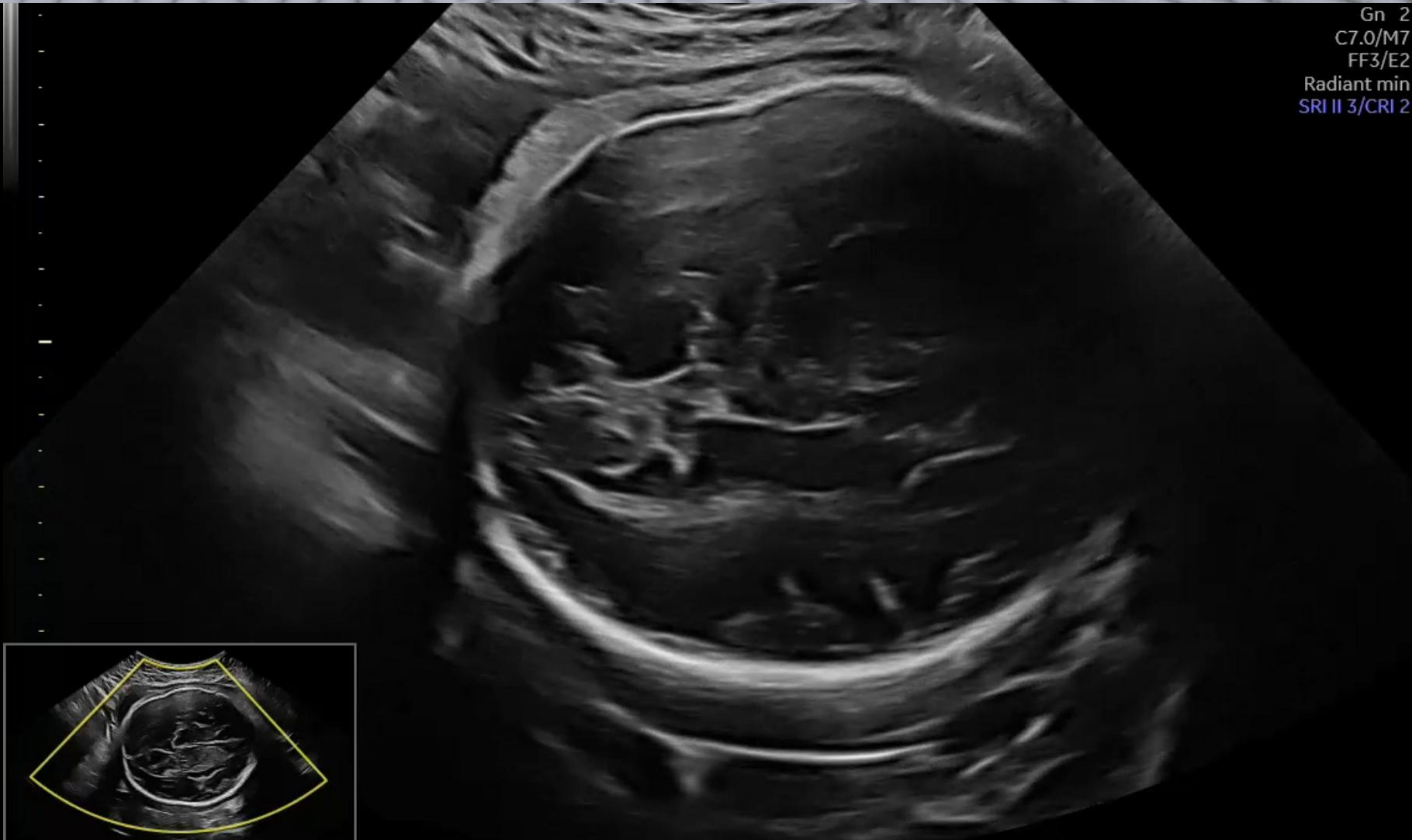
Achondroplasia



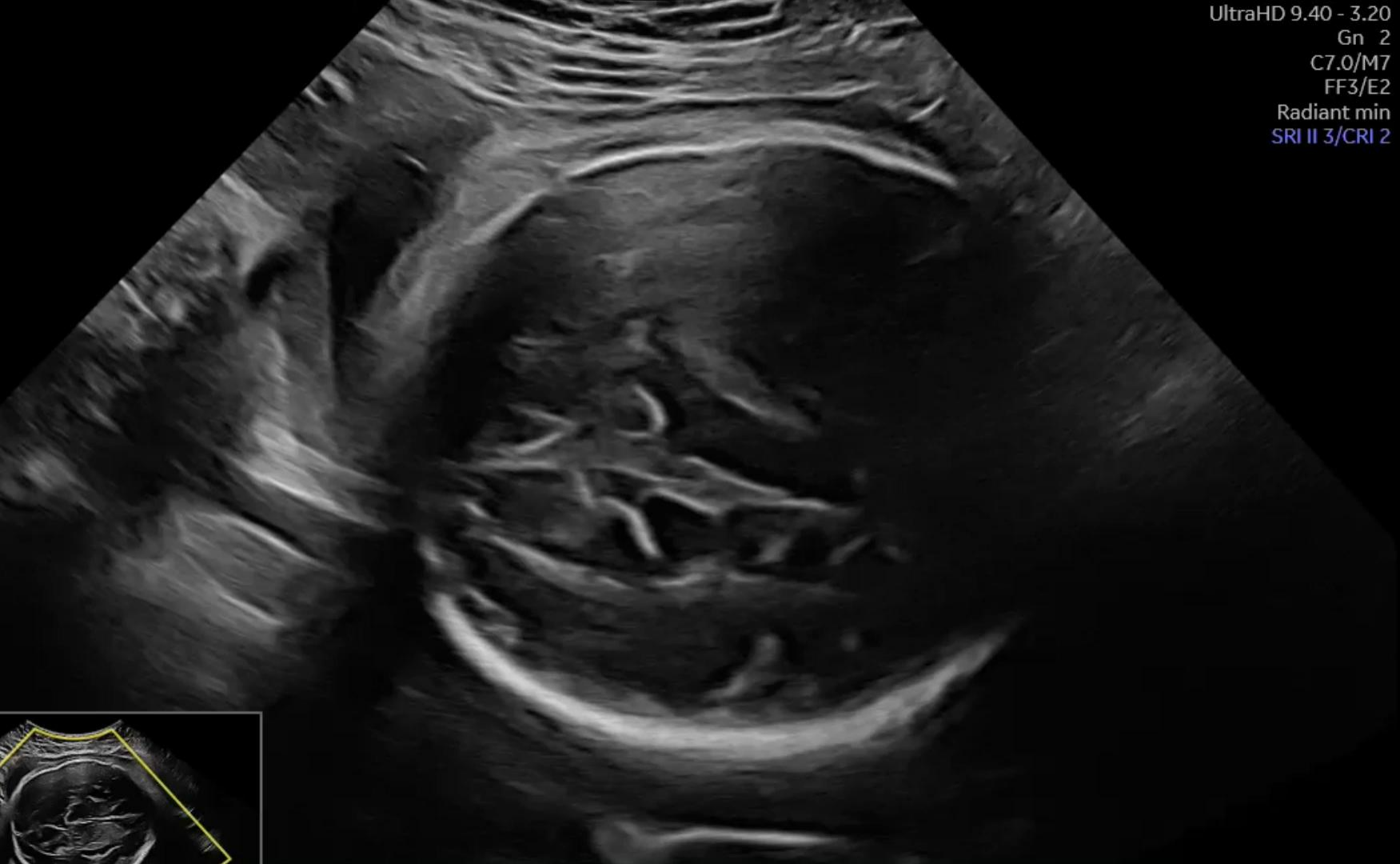
Achondroplasia



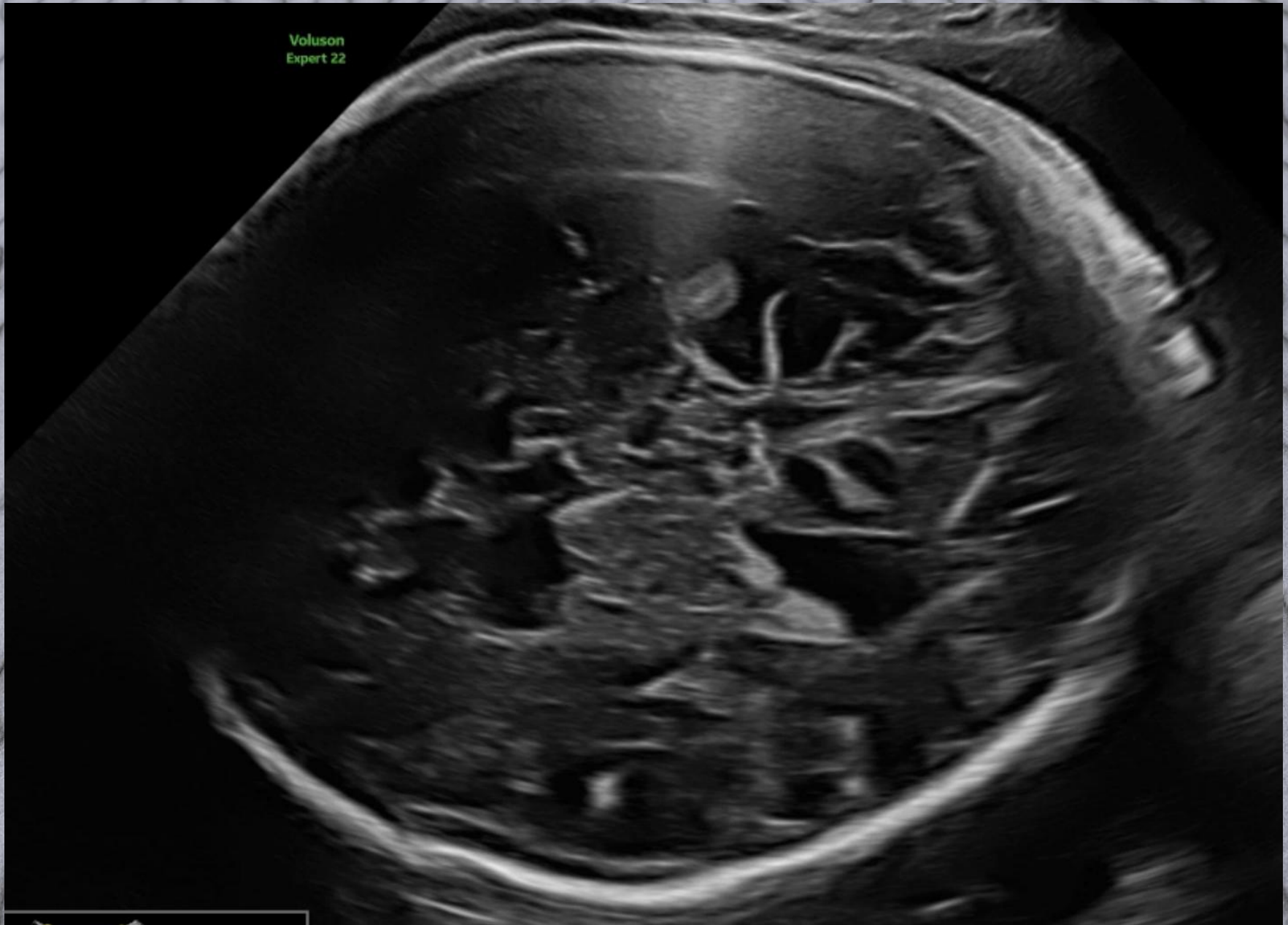
Achondroplazja



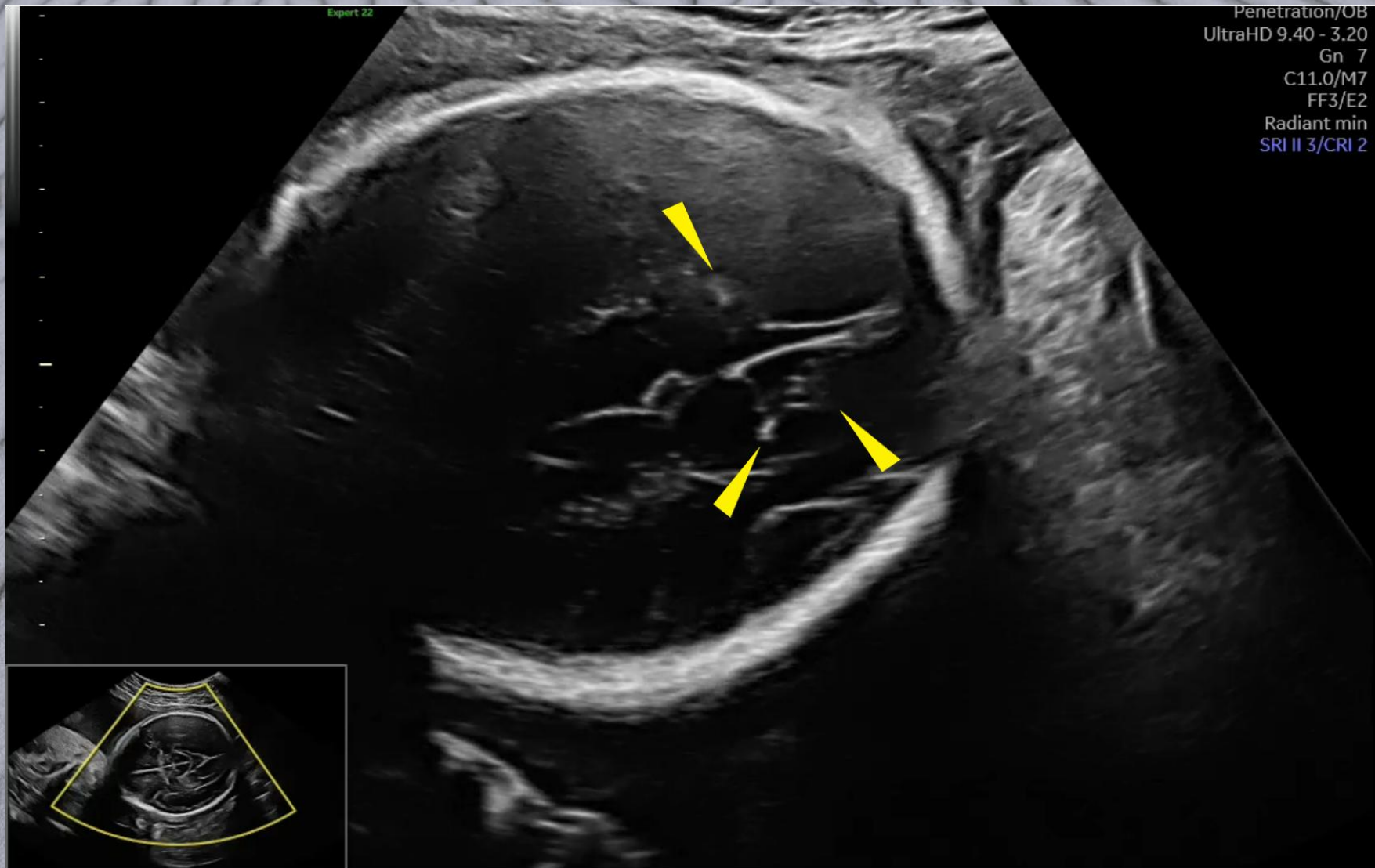
Achondroplazja



Hipochondroplazja



Prawidłowa sulkacja płatów skroniowych



Achondroplazja

Zaburzenia RAMP (recurrent, autosomal dominant,
male biased, paternal age effect disorders)

Nawrotowe, autosomalnie dominujące,
zaburzenia związane z wiekiem ojca, zależne od płci rodzica

Wszystkie prawdopodobnie wynikają z pozytywnego
selektywnego wpływu mutacji leżącej u ich podłoża na
spermatogonia, MUTACJA ROZPRZESTRZENIA SIĘ Z
WIEKIEM (mechanizm oczywiście nie działa u matki). Inne
zaburzenia, w przypadku których istnieją przekonujące dowody
na podobne efekty, obejmują zespół Aperta i zespół Noonan

Achondroplazja i powiązania kliniczne

- Niewielki wzrost częstości kraniosynostozy
- Niewielki wzrost częstości padaczki
- Wyraźnie zmniejszone ryzyko cukrzycy

Wrodzona łamliwość kości

Osteogenesis imperfecta

Typ IIa – śmiertelny perinatalnie

Typ IIb – lżejszy, śmiertelny zazwyczaj w wieku niemowlęcym

Typ III – przeżycie dłuższe – ale ciężka niepełnosprawność



2+3 Trim
Har-high
Voluson 92
E6
Gn 1
C8 / M7
FF3 / E2
SRI II 5 / CRI 4

COMP

Gn -
CH /
CR



Osteogenesis imperfecta t IIA



©2007 Lech Dudarewicz

Zdj. rtg. dzięki uprzejm.
Prof. Tadeusza
Biegańskiego
ICZMP





Voluson
E6



Pat. ID F161109-23-11-22-3

Perf. Phys.

Ref. Phys.

Indication

Sonogr.

LMP

24.08.2023

GA(Clin)

20w6d

EDD(GA)

30.05.2024

G

2

Ab

1

DOC

GA(AUA)

19w6d

EDD(AUA)

06.06.2024

P

Ec

EFW (Hadlock)

Value

Range

Age

Range

GP

Hadlock

AC/BPD/FL

281g

± 41g

19w1d

1.8%

2D Measurements

AUA

Value

m1

m2

m3

Meth.

GP

Age

BPD (Hadlock)

✓

4.93 cm

4.93

avg.

51.6%

20w6d

OFD (HC)

6.27 cm

6.27

avg.

OFD (Jeanty)

✓

6.00 cm

6.00

avg.

46.0%

20w5d

HC (Hadlock)

✓

17.99 cm

17.99

avg.

22.5%

20w3d

HC* (Hadlock)

■

17.23 cm

17.23

6.5%

19w6d

AC (Hadlock)

✓

14.52 cm

14.52

avg.

14.5%

19w6d

FL (Hadlock)

✓

2.61 cm

2.78

2.65

2.41

avg.

<1%

18w0d

HL (Jeanty)

✓

2.75 cm

2.75

avg.

1.9%

18w5d

Ulna (Jeanty)

✓

2.61 cm

2.61

avg.

6.5%

19w3d

Cereb (Hill)

✓

2.17 cm

2.17

avg.

49.6%

20w3d

CLAV (Yarkoni)

✓

2.00 cm

2.00

avg.

27.1%

20w2d

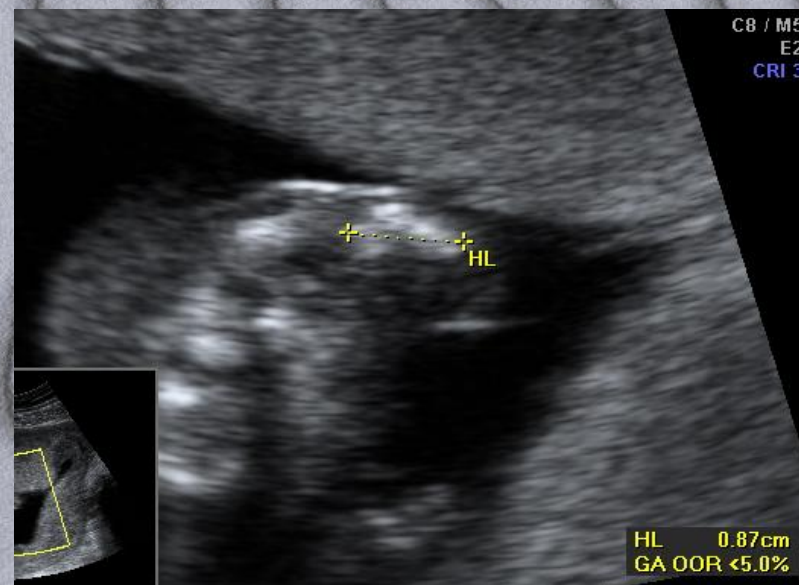
2D Calculations

FL/AC

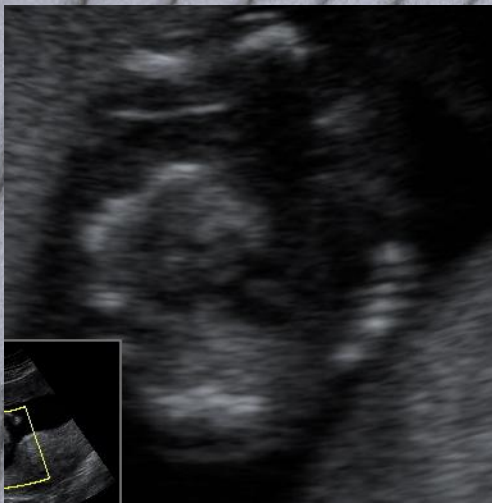
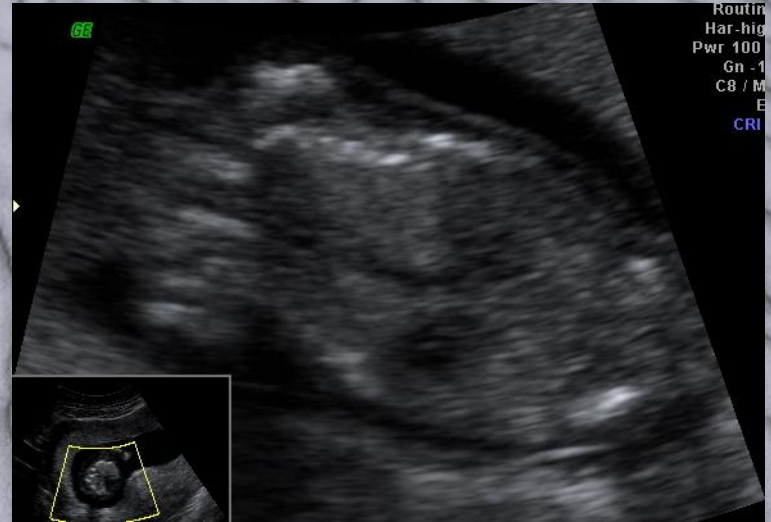
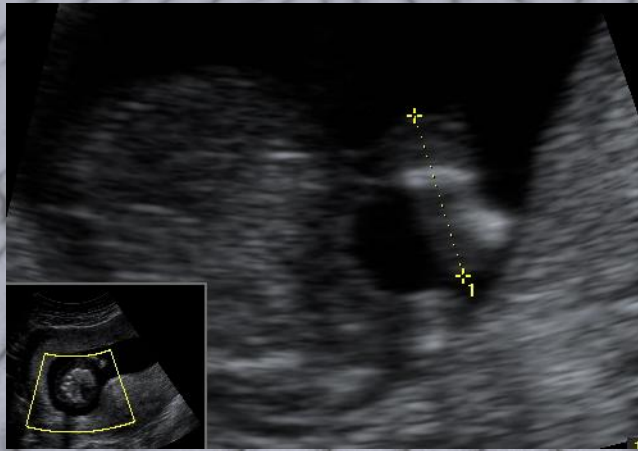
18% (20 - 24%)

FL/HC (Hadlock)

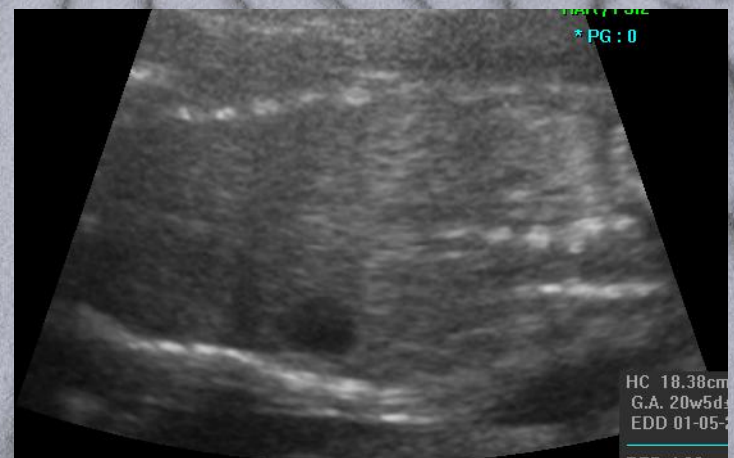
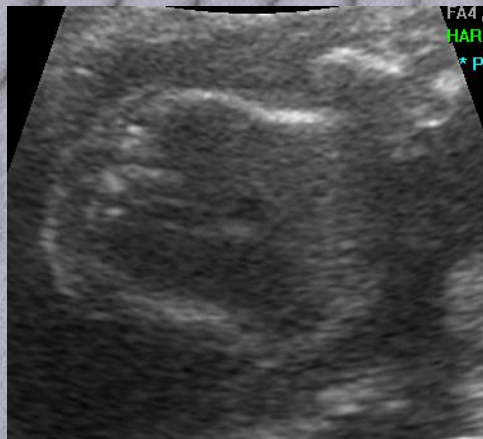
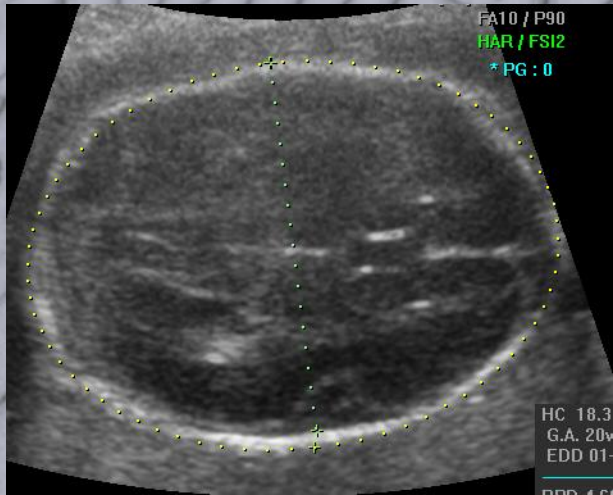
0.15 (0.16 - 0.20)



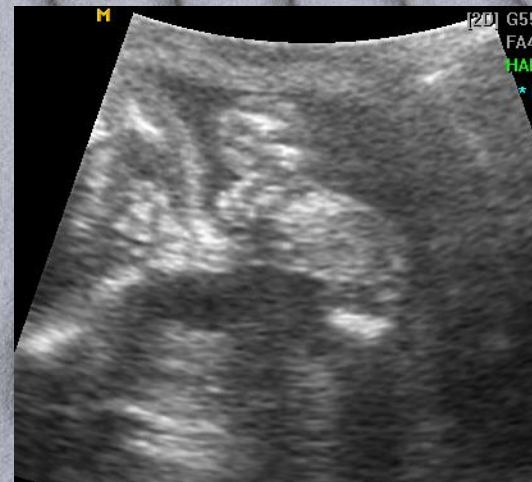
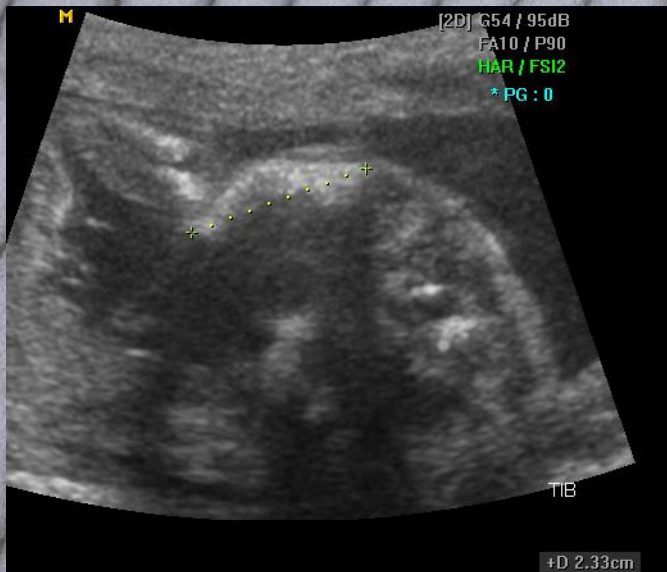
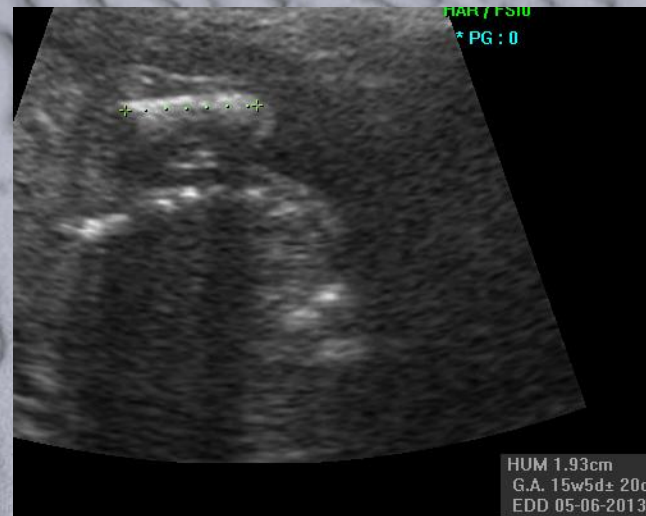
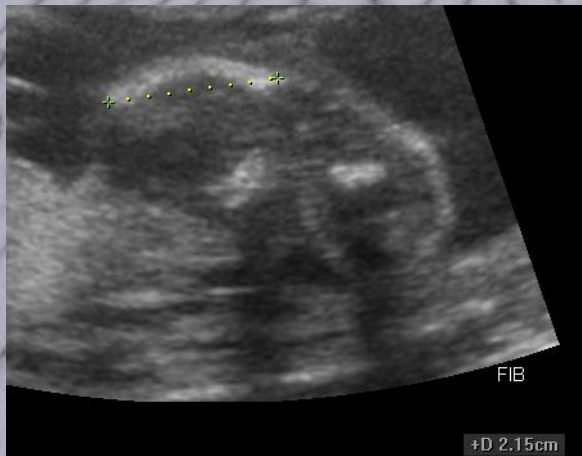
Osteogenesis imperfecta t IIA



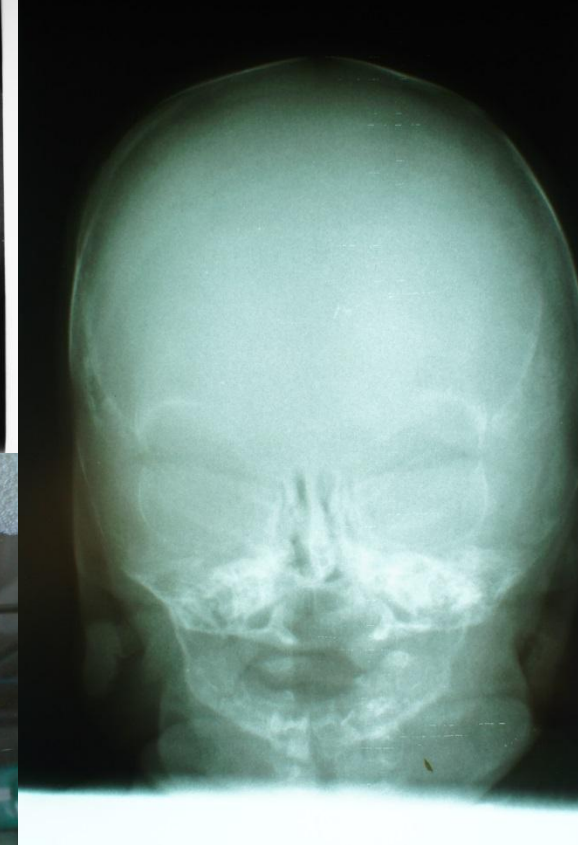
Osteogenesis imperfecta t IIB



Osteogenesis imperfecta t IIB



Osteogenesis imperfecta t IIB



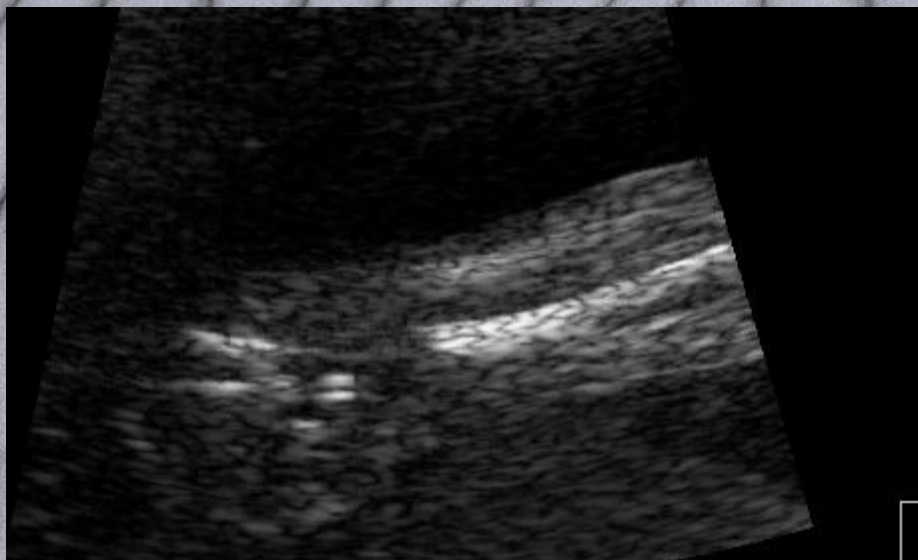
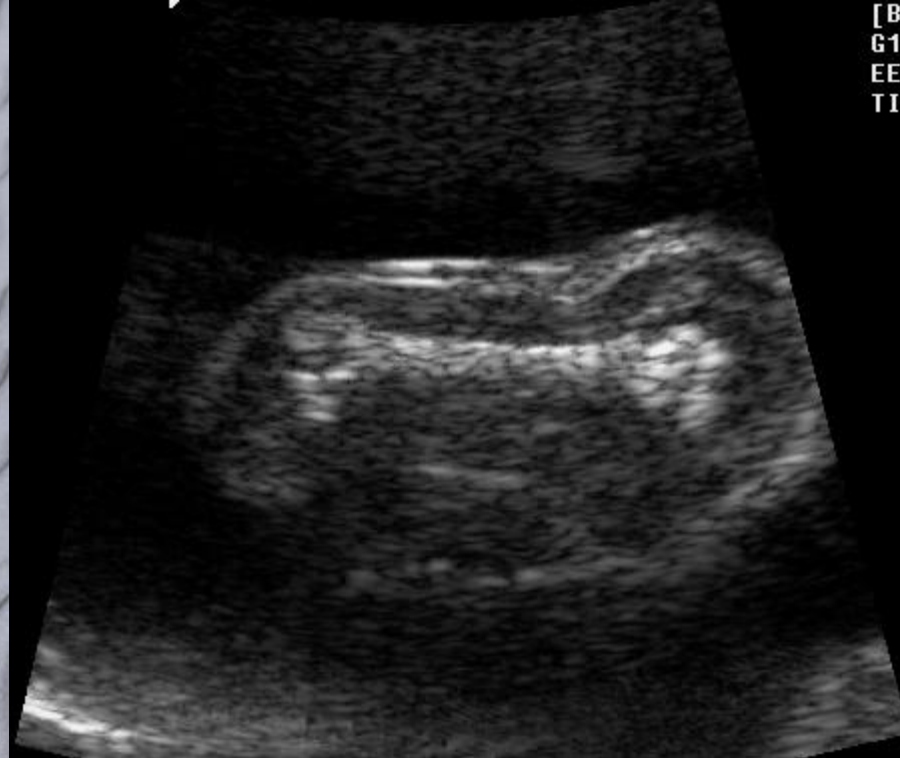
Zdj. rtg. dzięki uprzejm.
Prof. Tadeusza
Biegańskiego
ICZMP

Skrócenie kończyn, makroglosja, podejrzenie z. Downa



Skrócenie kończyn, makroglosja, podejrzenie z. Downa



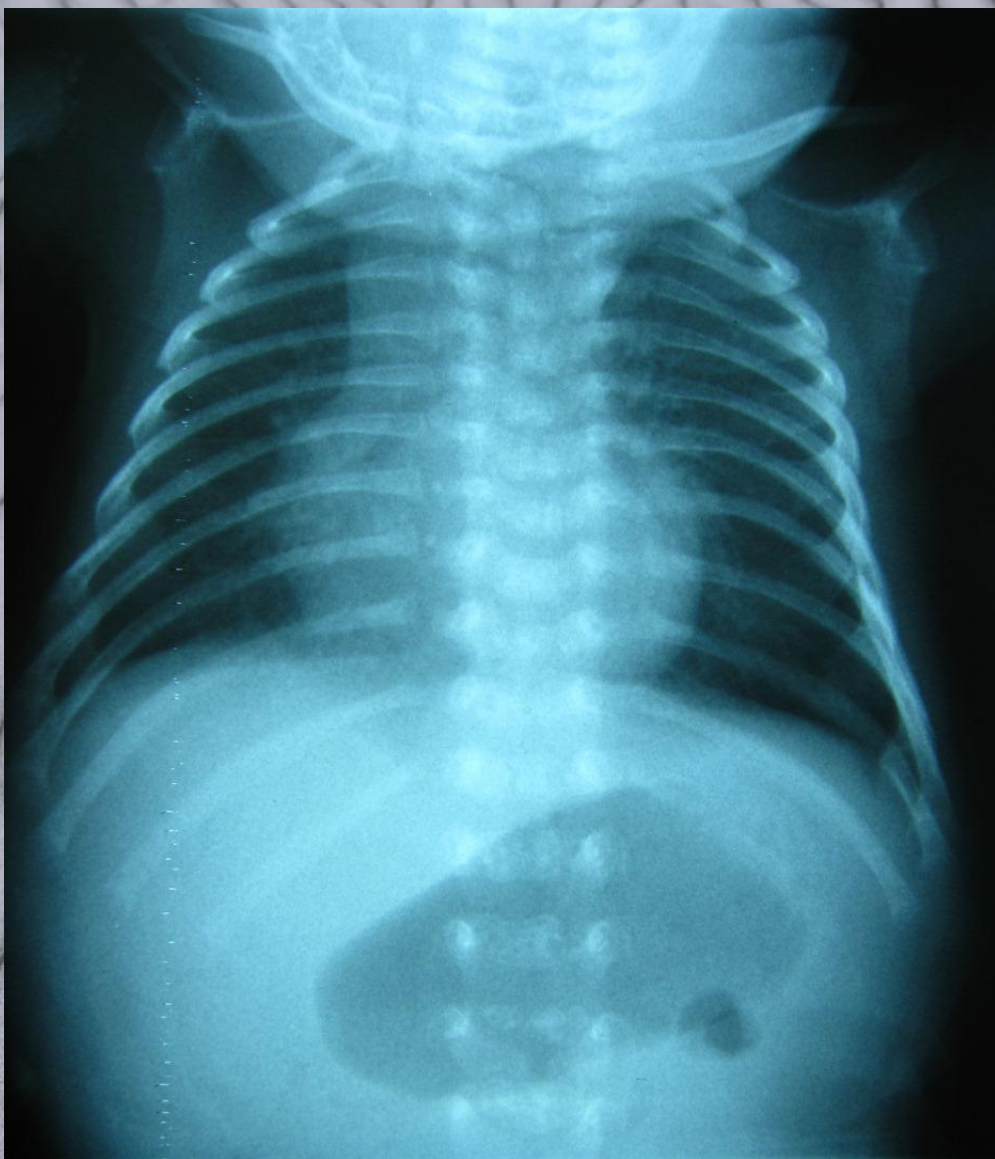




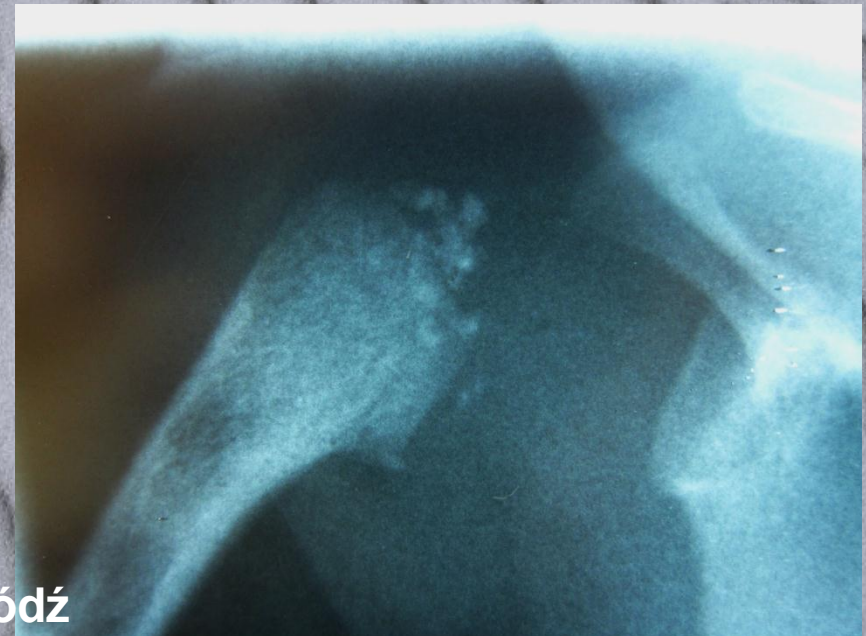
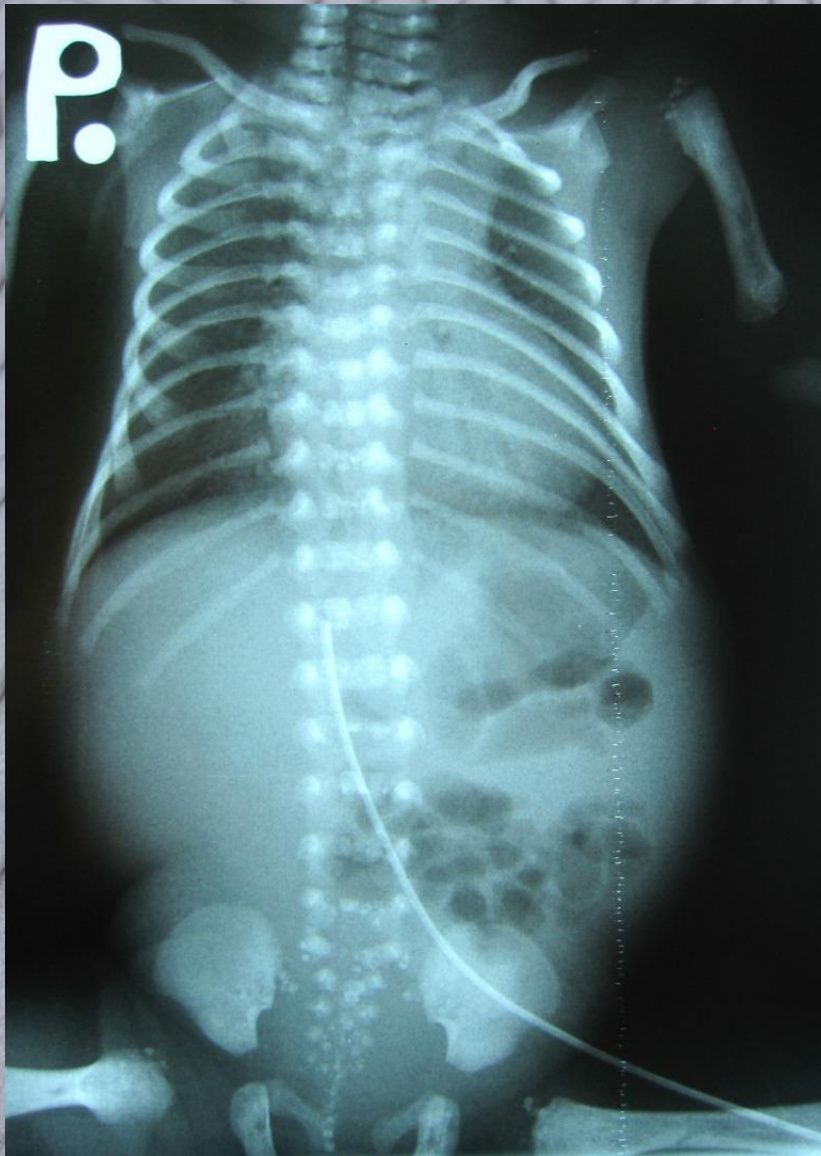






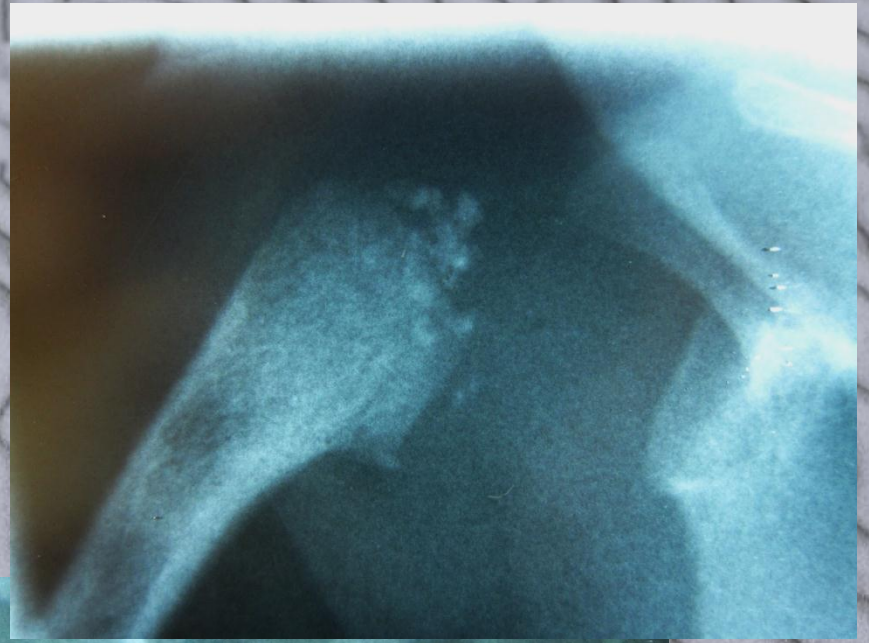


**Zdj. Rtg dzięki
uprzejmości
prof. T.
Biegańskiego
oraz Kliniki
neonatologii
ICZMP w Łodzi**



Courtesy prof. T. Bieganski and Neonatology clinic Polish Mothers' MH in Łódź

Chondrodysplasia punctata



CDP– echogenna kość krzyżowa

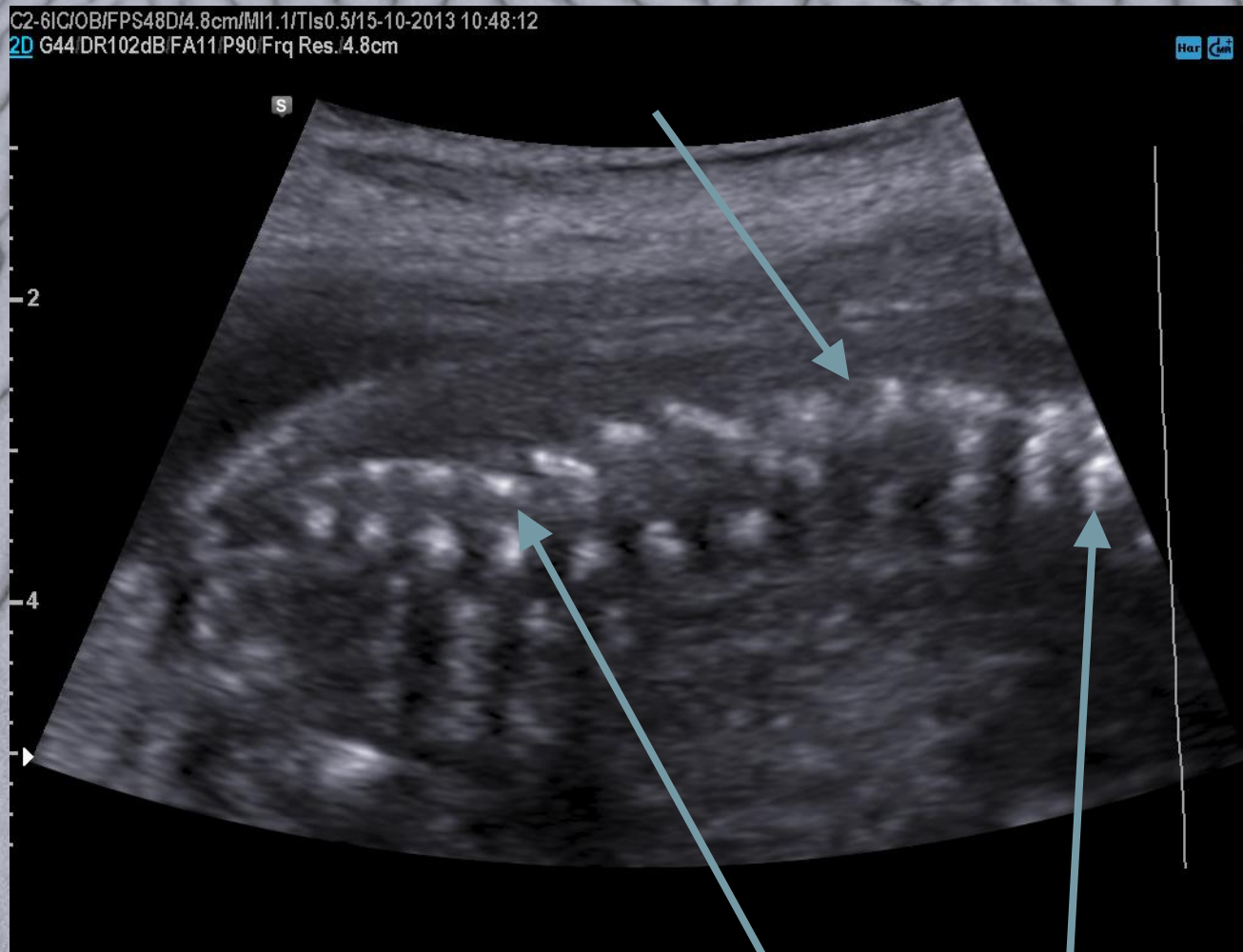


CDP– echogenna kość ogonowa



©2014 Sivasamy Manohar

Fenotyp CDP



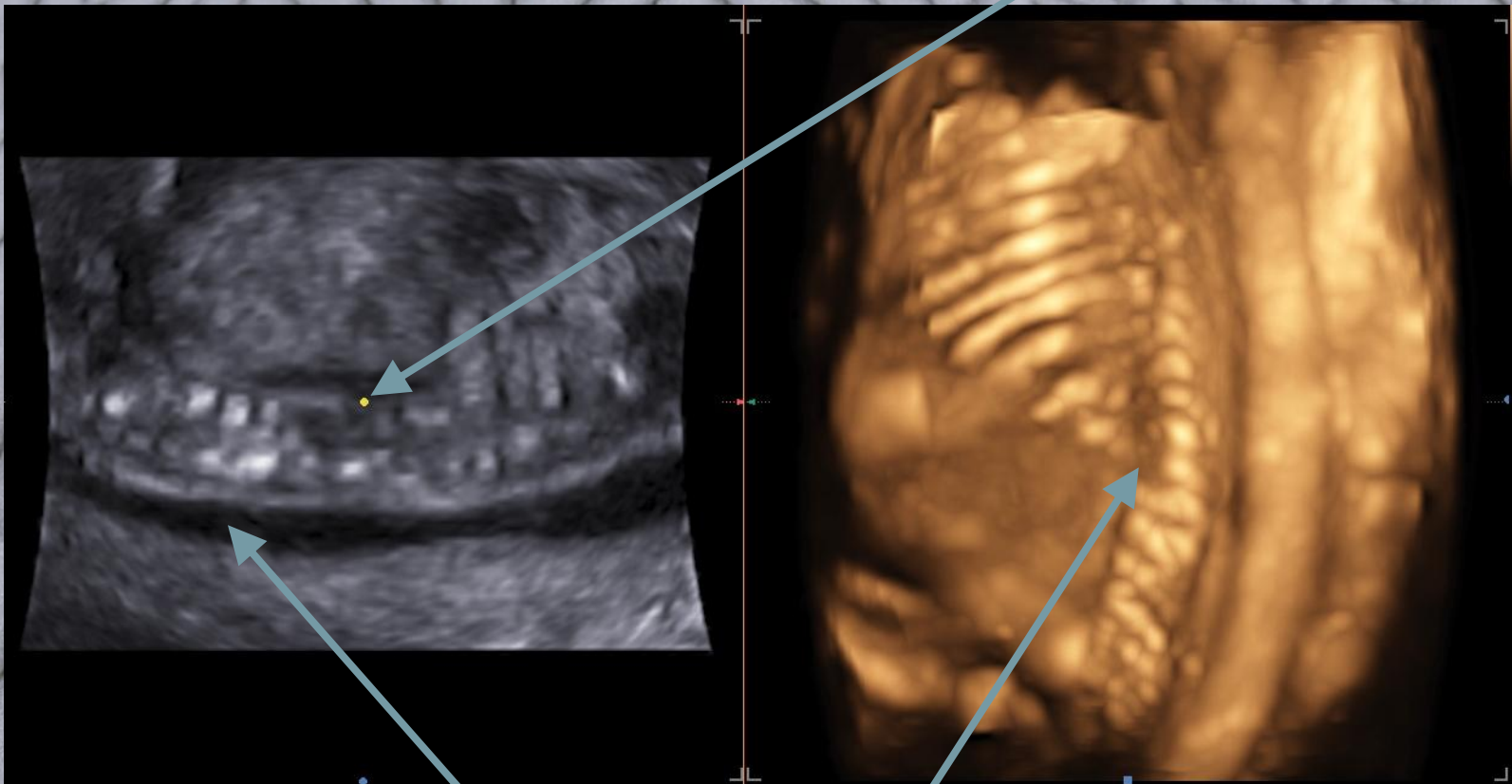
punkcikowanie

S



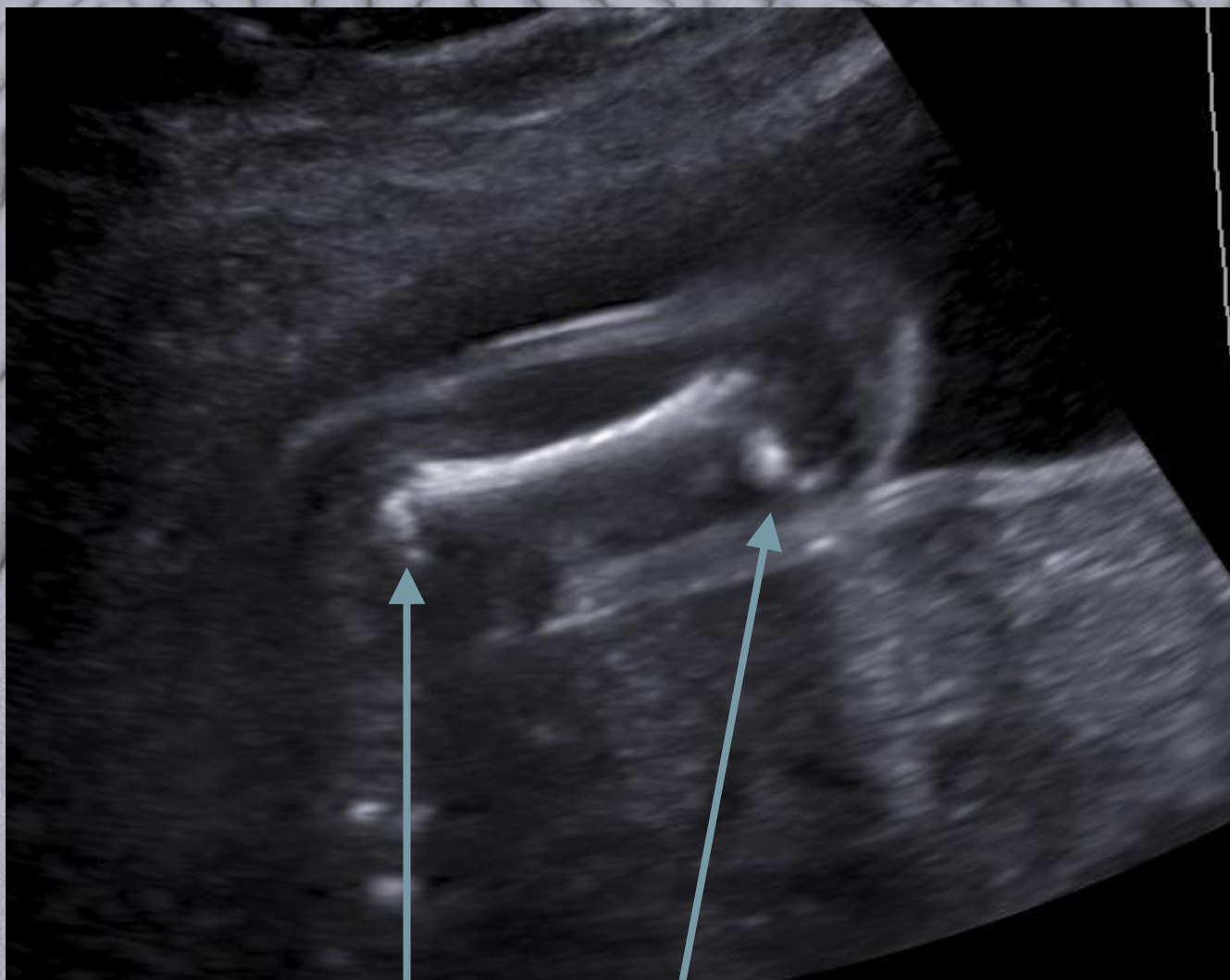
Fenotyp CDP

deficyt kostnienia, dysorganizacja struktury kostnej



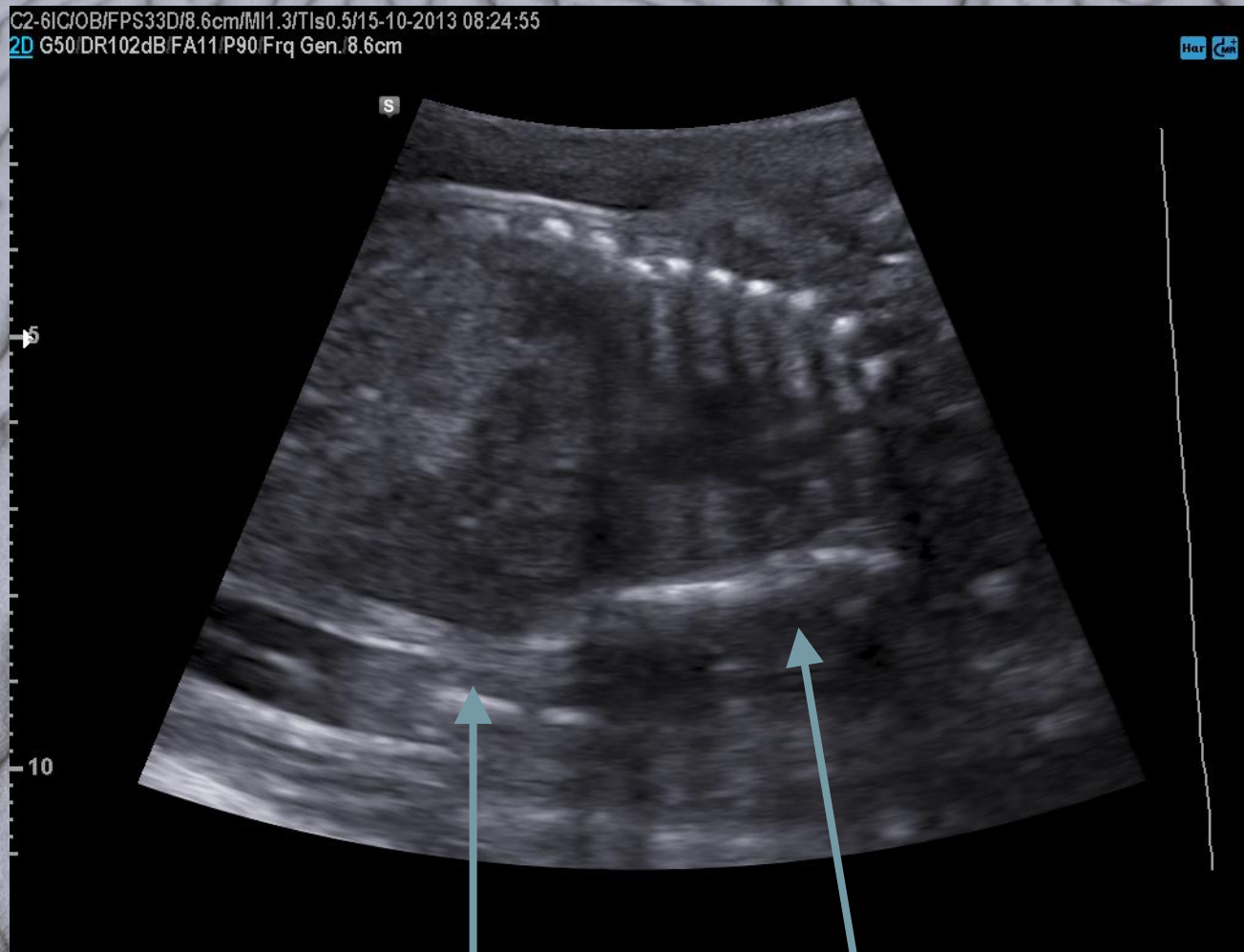
punkcikowanie

Fenotyp CDP



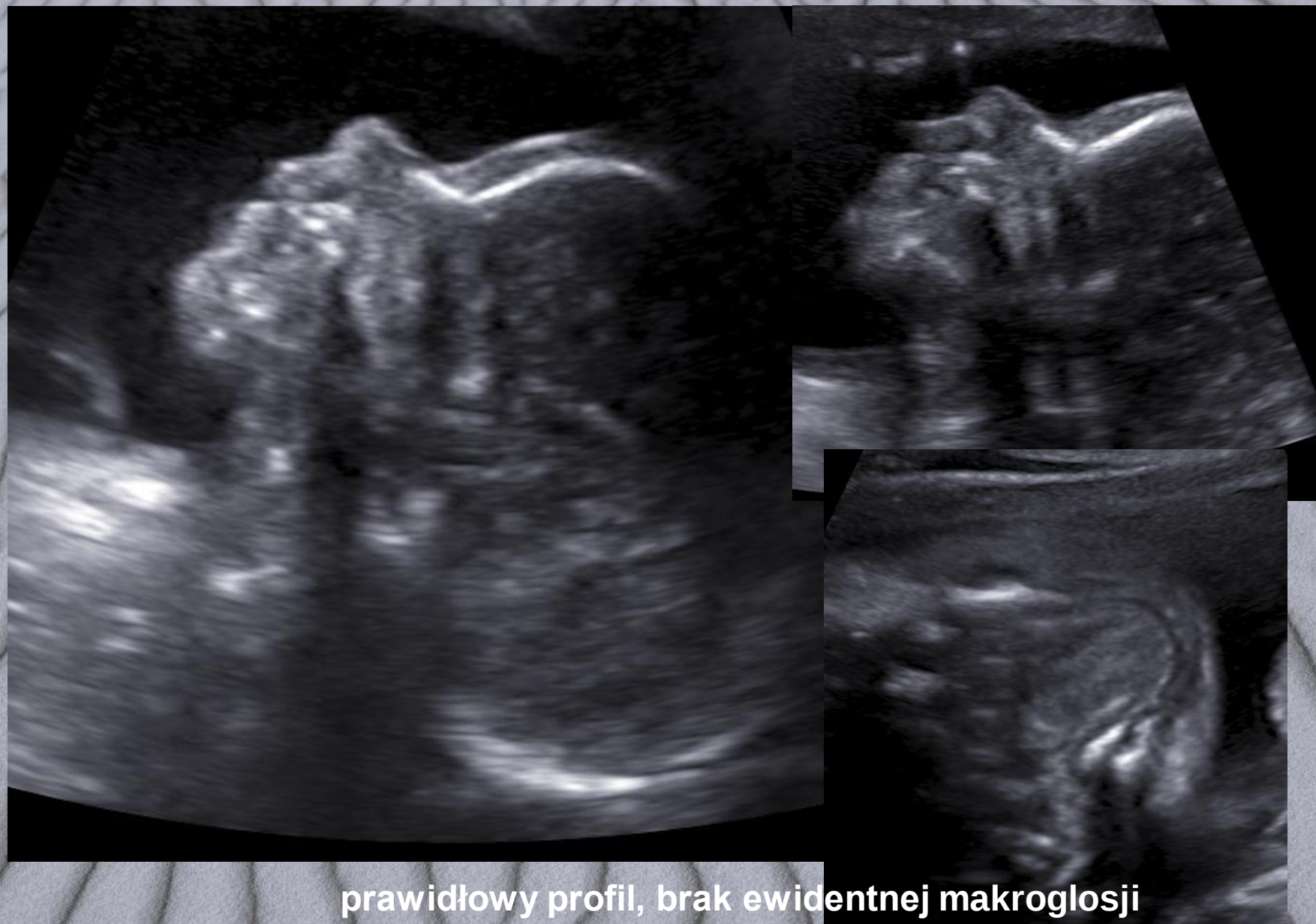
punkcikowanie nasad

Fenotyp CDP



umiarkowanie wąska kl. piers.

Fenotyp CDP



Fenotyp CDP



Fenotyp CDP

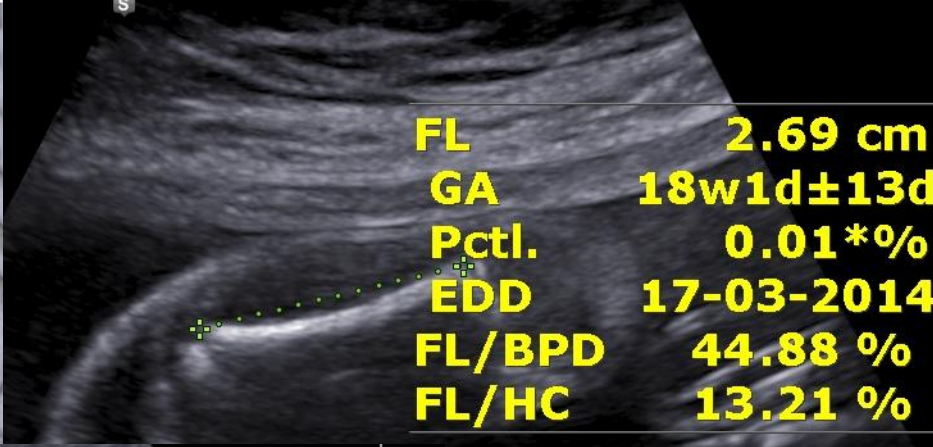


Brachydaktylia, ograniczenie ruchomości, nietypowe ustawienie

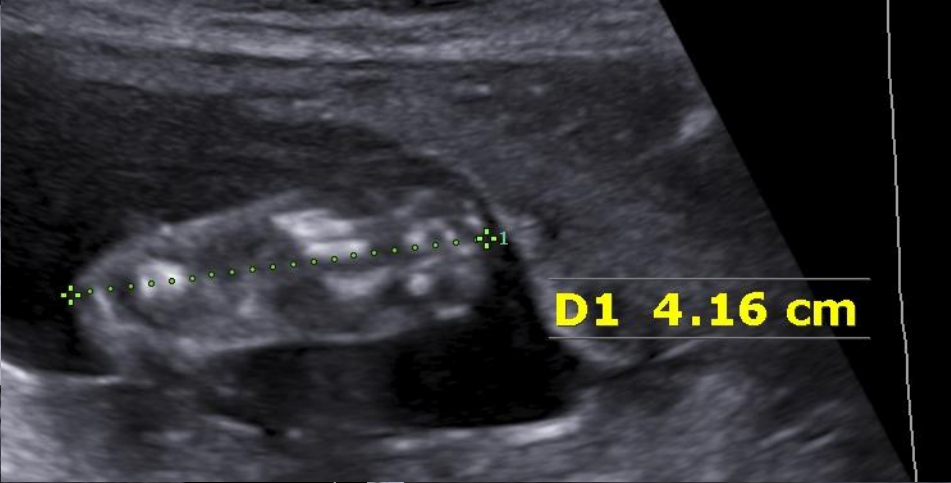
Fenotyp CDP



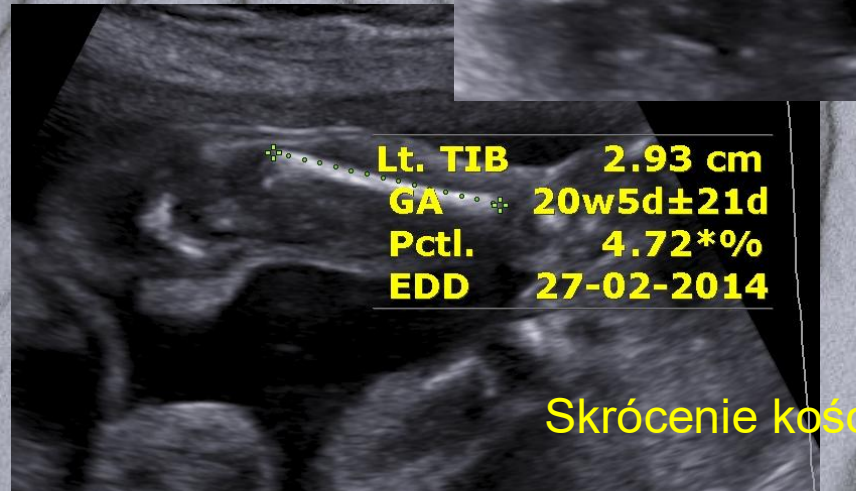
Lt. ULNA 2.59 cm
GA 19w3d±22d
Pctl. 2.32*%
EDD 08-03-2014



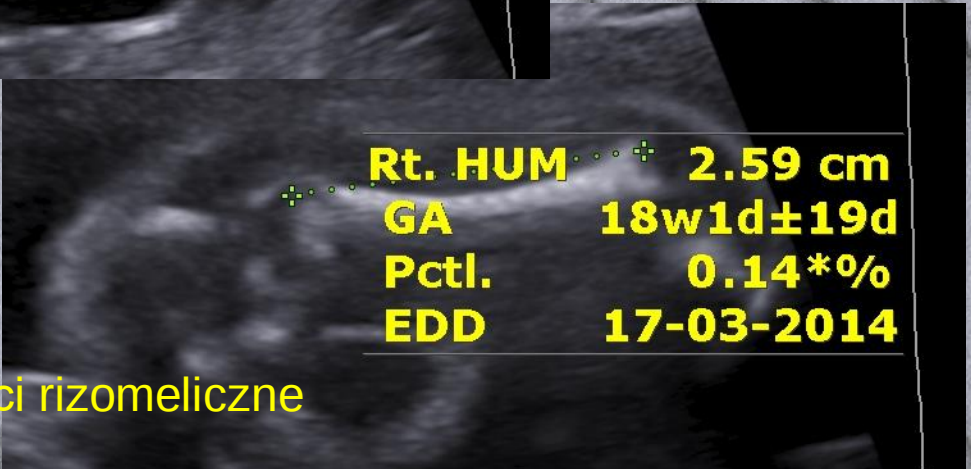
FL 2.69 cm
GA 18w1d±13d
Pctl. 0.01*%
EDD 17-03-2014
FL/BPD 44.88 %
FL/HC 13.21 %



D1 4.16 cm



Lt. TIB 2.93 cm
GA 20w5d±21d
Pctl. 4.72*%
EDD 27-02-2014



Rt. HUM 2.59 cm
GA 18w1d±19d
Pctl. 0.14*%
EDD 17-03-2014

Skrócenie kości rizomeliczne

fenotyp CDP– echogenna kość krzyżowa

34Hz/ 5.4cm
78°/2.1
NT / Duct. Ven./OB
UltraHD 15.80 - 5.30
Gn -1
C9.5/M7
FF3/E3
Radiant min
SRI II 4/CRI 3



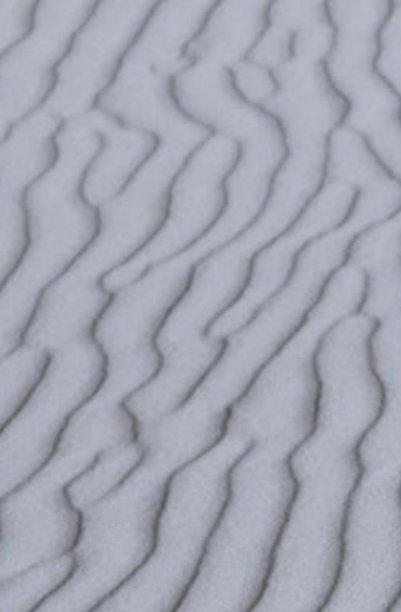
Fenotyp CDP 20 tyg – Nasada k. Udowej, fenotyp Bindera

Voluson
Expert 22

30 / 1.5
NT / Duct. Ven./OB
UltraHD 10.50 - 4.00
Gn -3
C7.0/M16
FF3/E3
Radiant min
SRI II 4/CRI 3

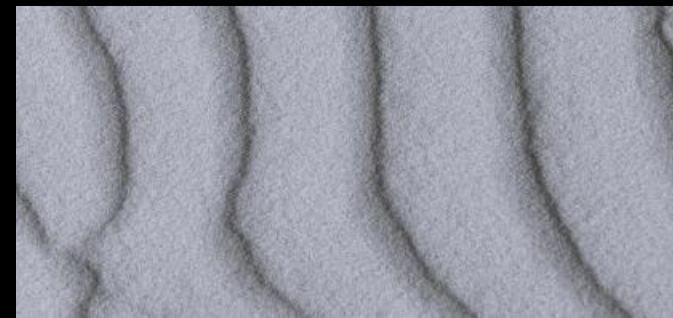


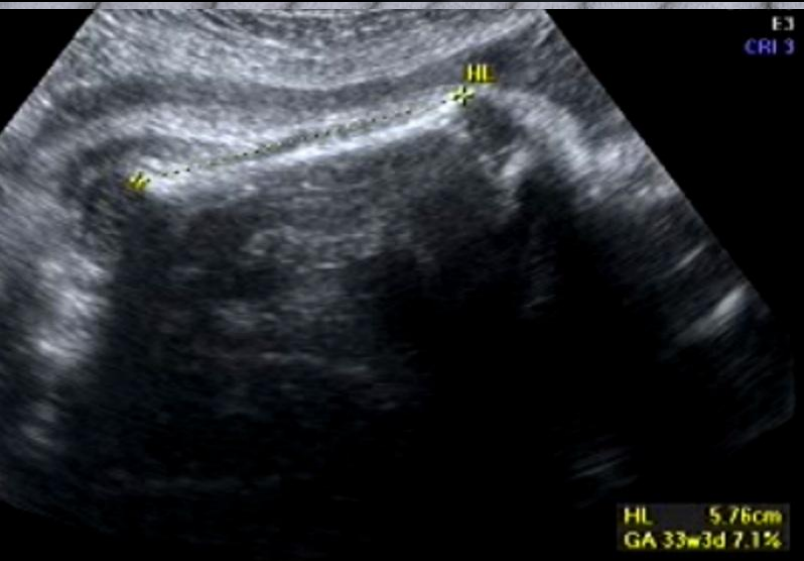
Fenotyp CDP ale w WES – MUKOLIPIDOZA t II



OFD (HC)	10.92cm
HC	32.17cm
GA	36w2d 19.4%
BPD	9.30cm
GA	37w6d 90.7%
HC*	31.82cm
GA	35w6d 11.4%
OFD	10.71cm
GA	35w3d 26.2%

FL 5.79cm
GA 30w2d <2.0%







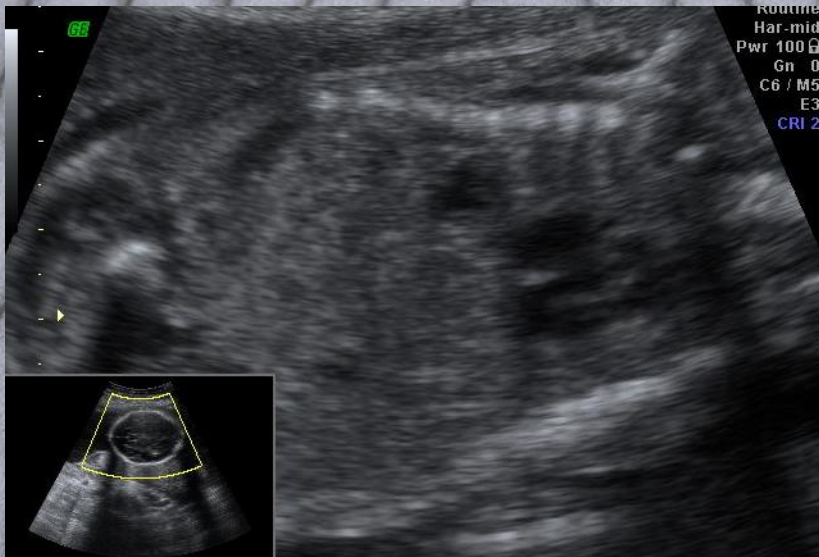
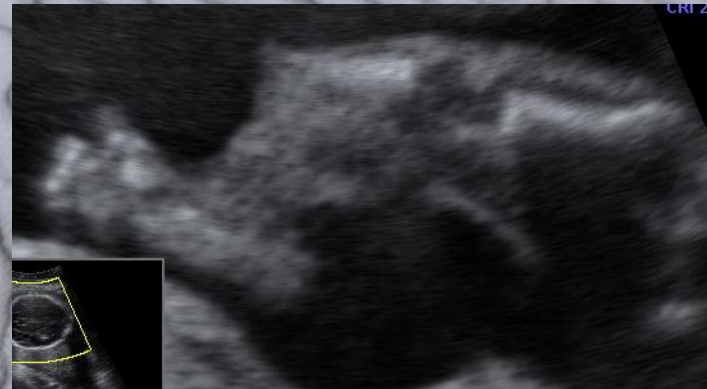
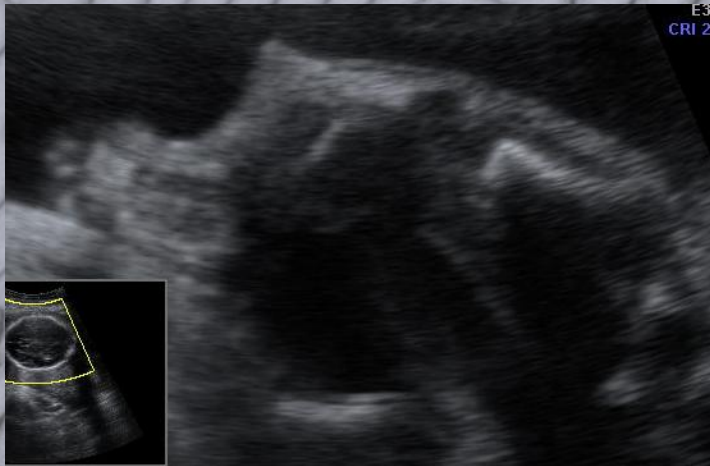
Źródło:
Geneva Foundation for Medical Education and
Research



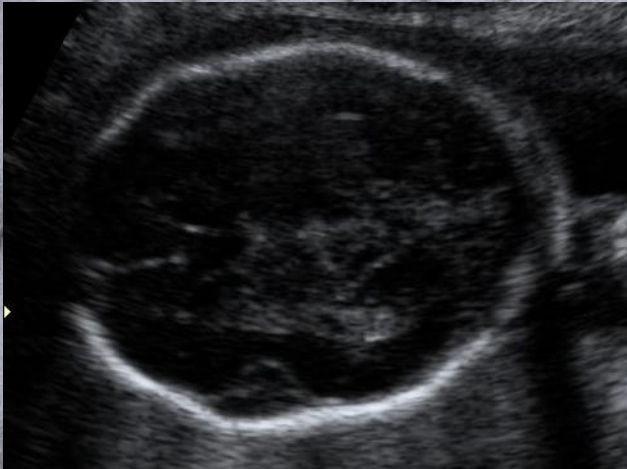
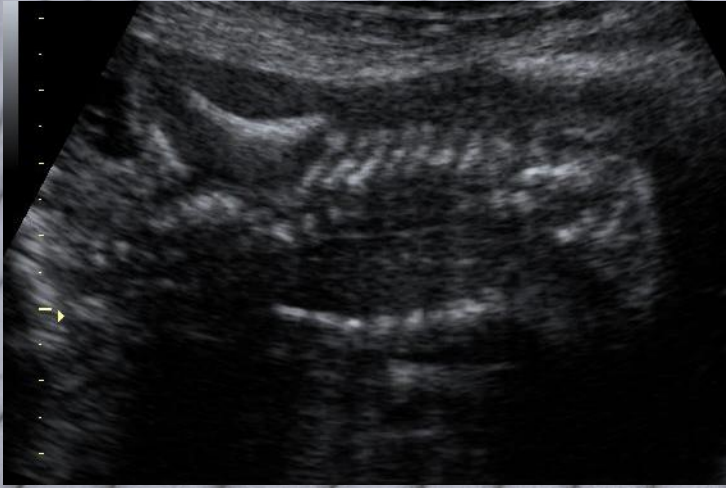
Campomelic dysplasia



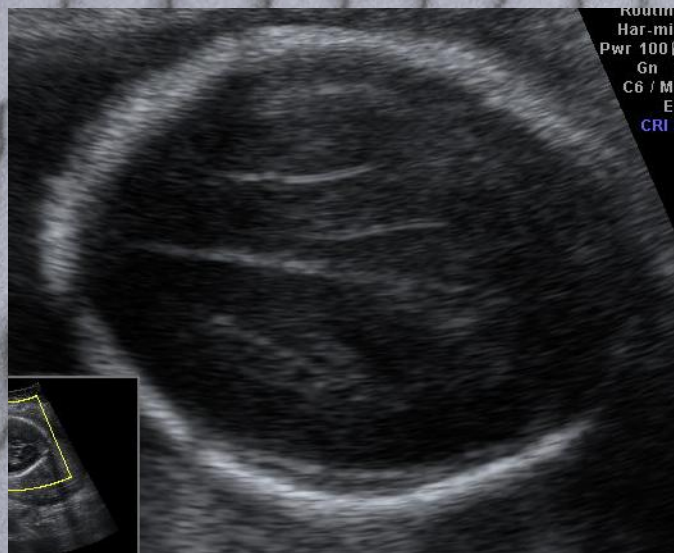
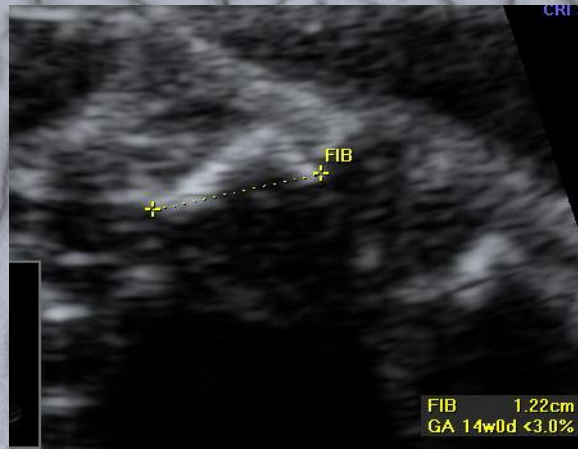
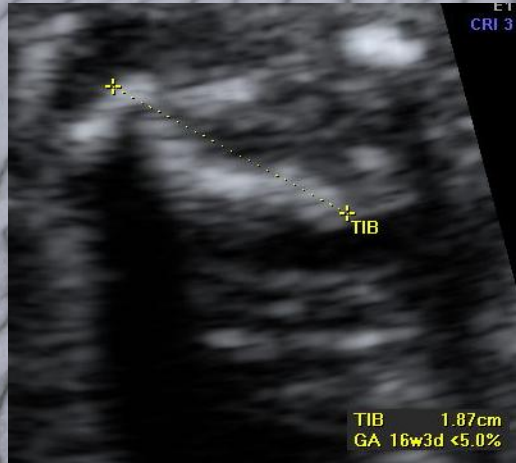
Campomelic dysplasia



Campomelic dysplasia



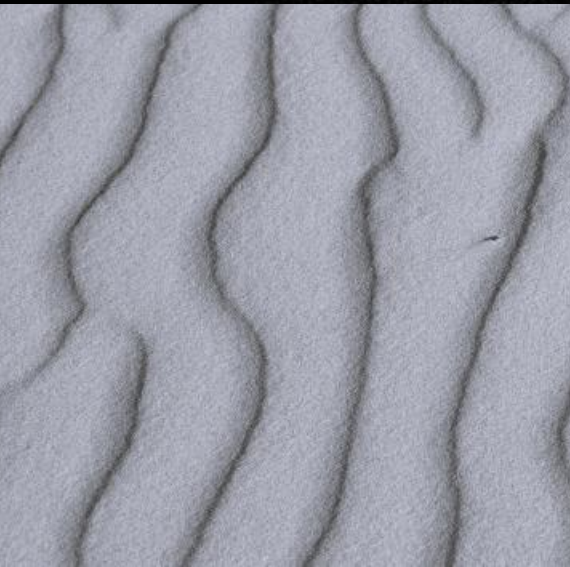
Campomelic dysplasia

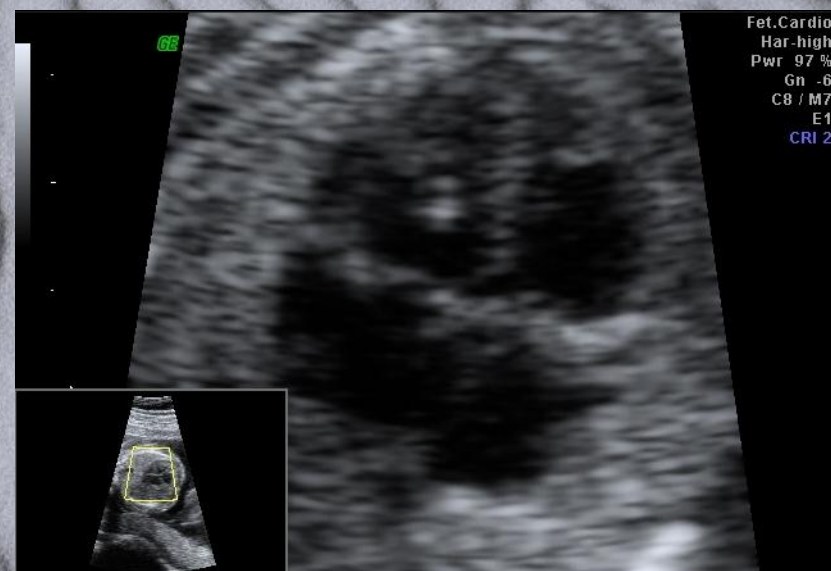
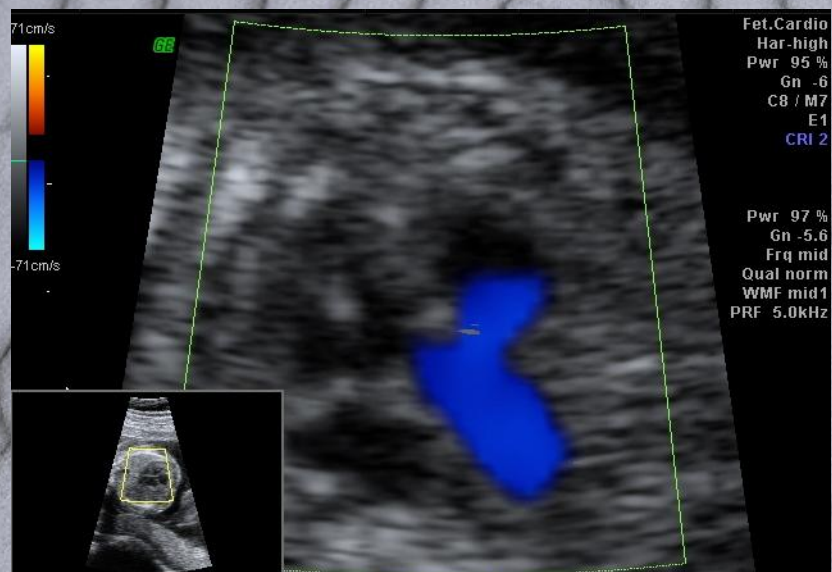
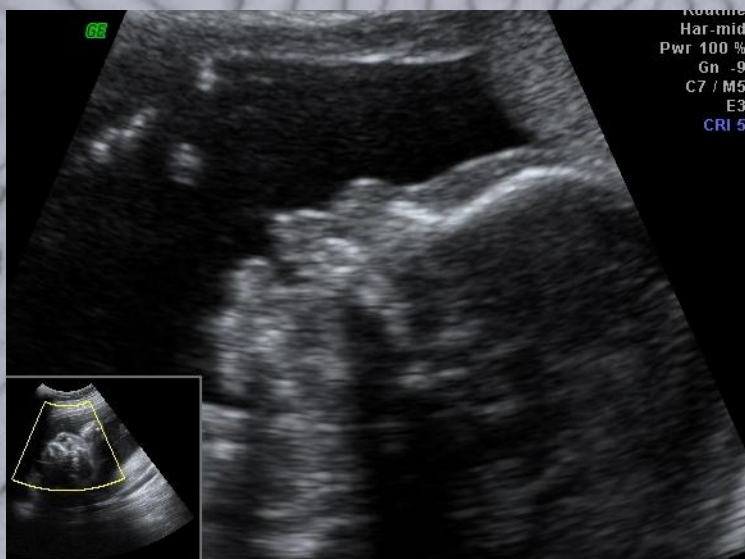


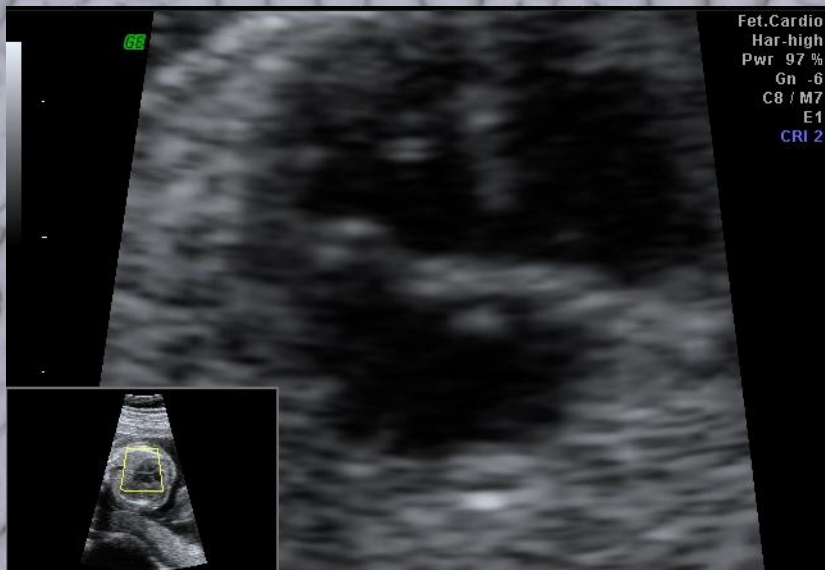
Excessive cervical lordosis

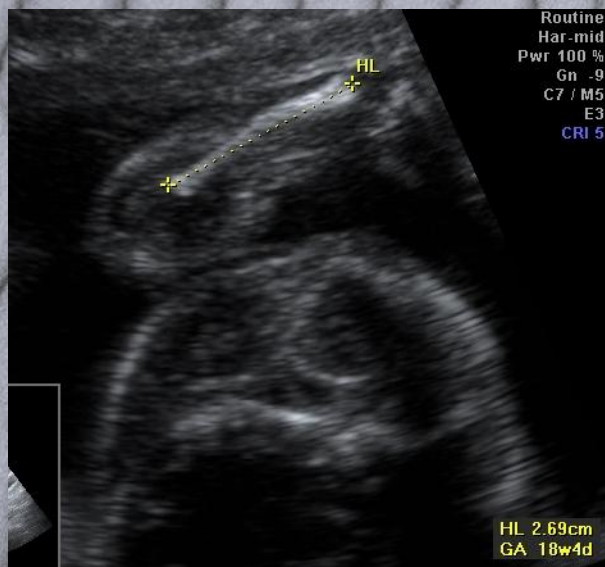
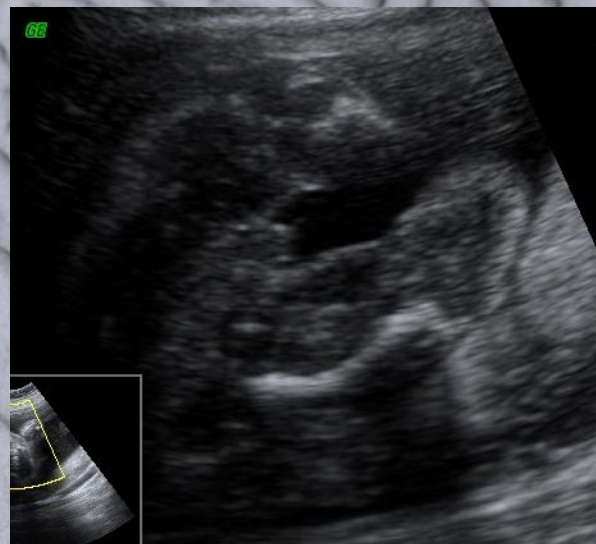
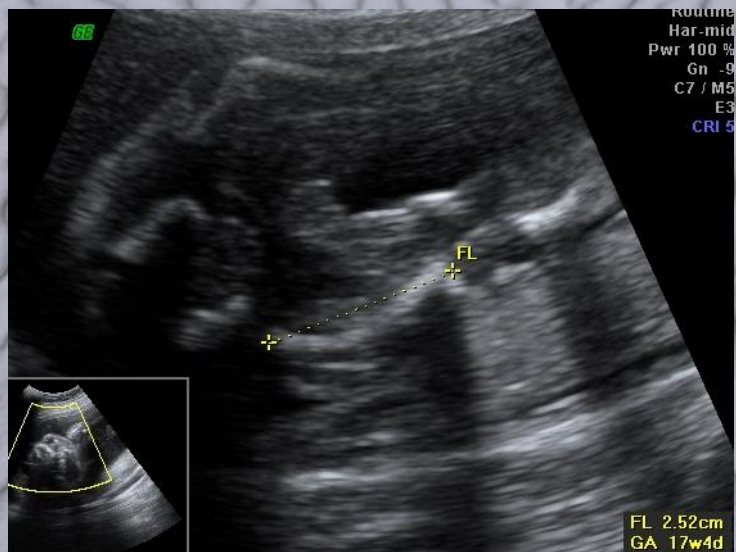










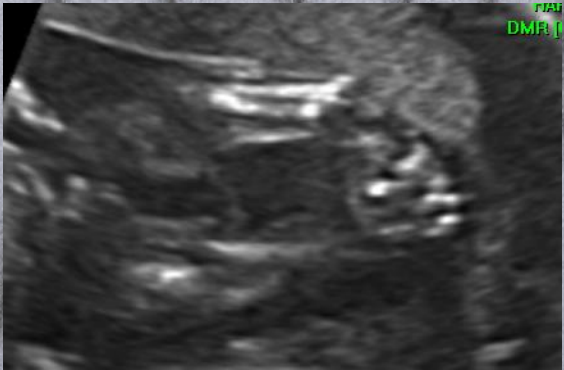
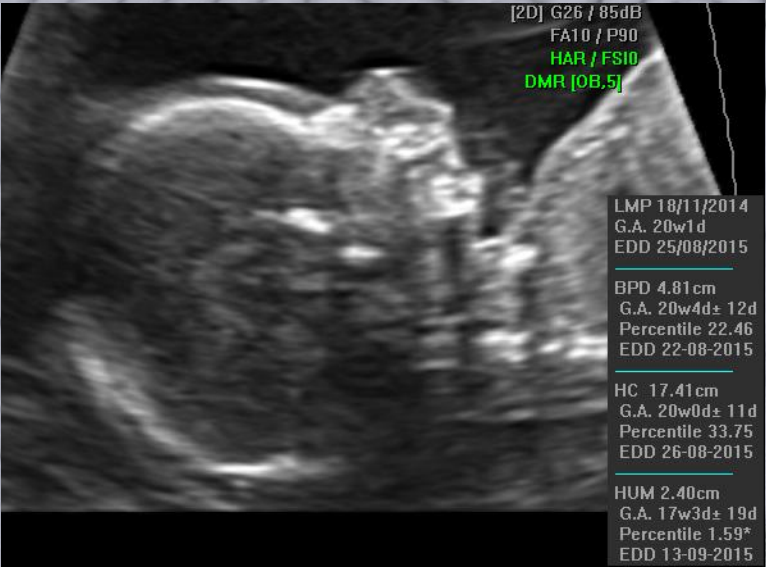




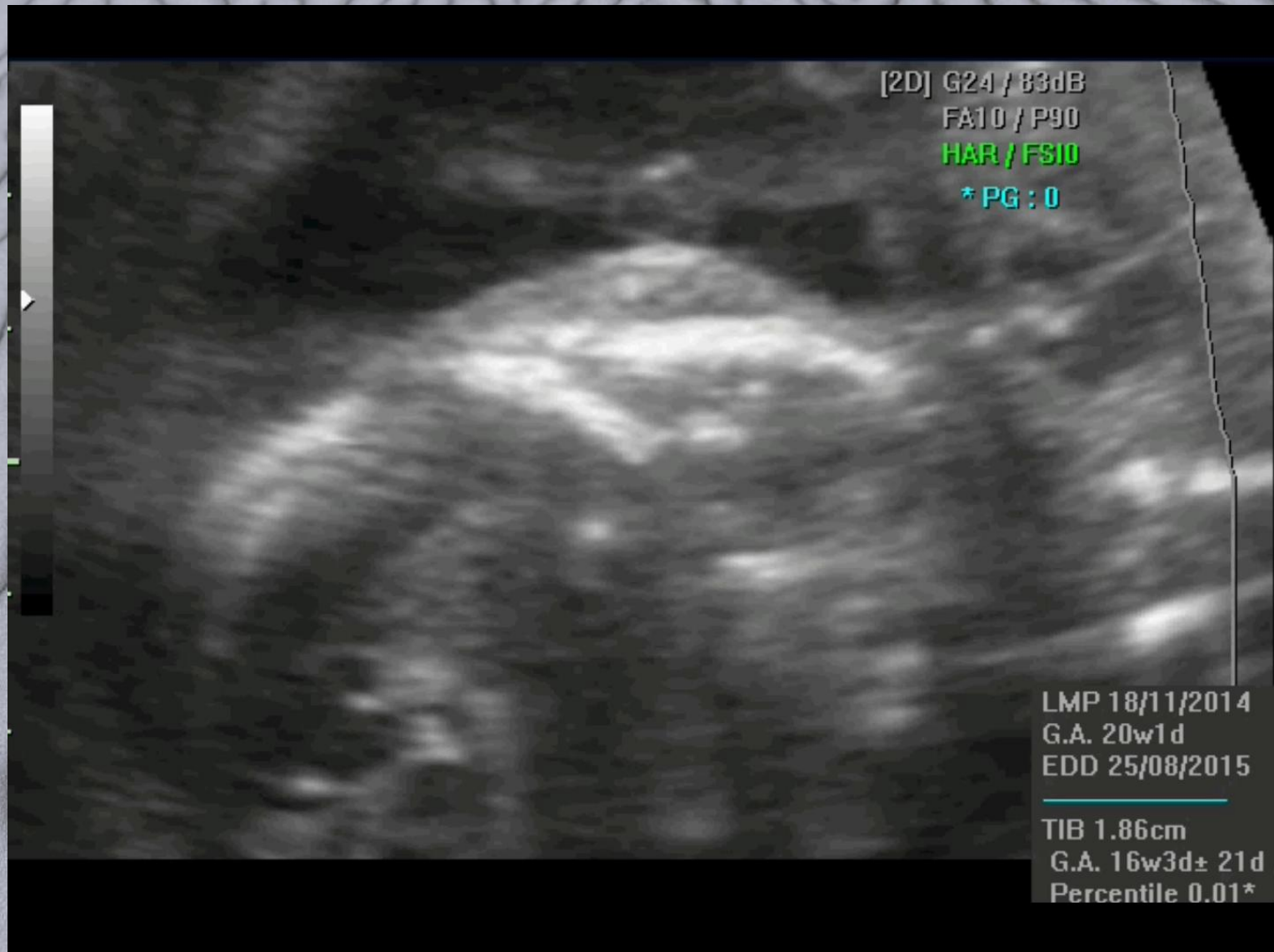
Mechanizm molekularny dysplazji diastroficznej

-  Genetyka: mutacje bialleliczne w genie SLC26A2 (DTDST), dziedziczenie autosomalne recesywne
- ☐ Funkcja prawidłowego białka: transporter siarczanów w chondrocytach → niezbędny do syntezy siarczanowanych glikozaminoglikanów (GAG) w macierzy chrząstki
-  Skutek mutacji: ↓ transportu siarczanów → ↓ siarczanowania proteoglikanów (szczególnie agrekanu)
-  Konsekwencja: zmniejszona zdolność zatrzymywania wody w chrząstce → zaburzona organizacja macierzy pozakomórkowej
- ☐ Efekt końcowy: nieprawidłowa ossyfikacja endochondralna → skrócenie kości, przykurcze stawowe, deformacje stóp i kręgosłupa, 'hitchhiker thumb', charakterystyczne uszy

Bialleliczne chondrodysplazje typu diastroficznego



Diastrophic dysplasia



Diastrophic dysplasia

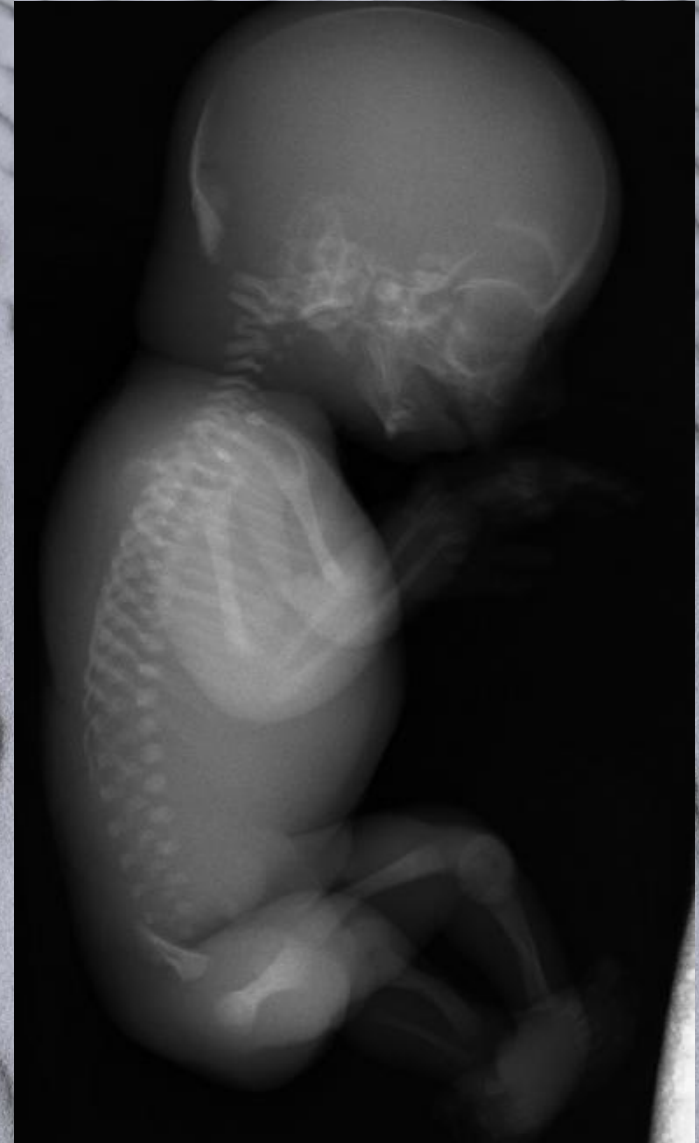
Custom Field1

LMP	18-11-2014	Estab. Due Date	
GA(LMP)	20w1d	Average US GA	18w3d
EDD(LMP)	25-08-2015	EDD(Average US GA)	06-09-2015
EFW Hadlock3	250g	GA(EFW)	18w4d
Percentile(EFW)	2.20*	SD(EFW)	-2.01*
Pctl. Criteria	GA(LMP)		

PK		1	2	3	Avg.		G.A.	Percentile
BPD	Hadlock	4.81			4.81	cm	20w4d± 12d	22.46
HC	Hadlock	17.41			17.41	cm	20w0d± 11d	33.75
AC	Hadlock	14.69			14.69	cm	20w0d± 15d	24.31
FL	Hadlock	2.17	2.23		2.20	cm	16w4d± 10d	
HUM	Jeanty	2.40	2.47		2.44	cm	17w4d± 19d	2.33*
TIB	Jeanty	1.86			1.86	cm	16w3d± 21d	0.01*
ULNA	Jeanty	2.17			2.17	cm	17w4d± 22d	5.22

Autosomal recessive disease

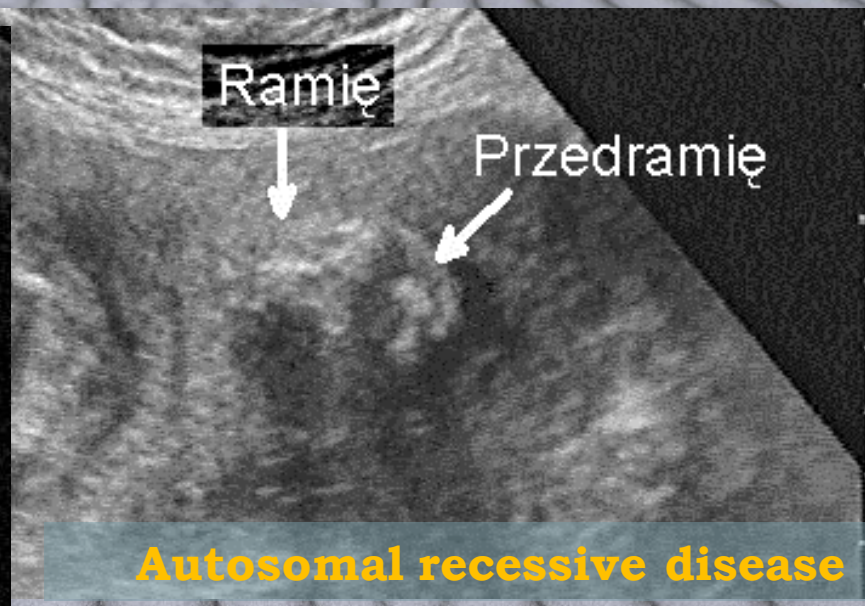
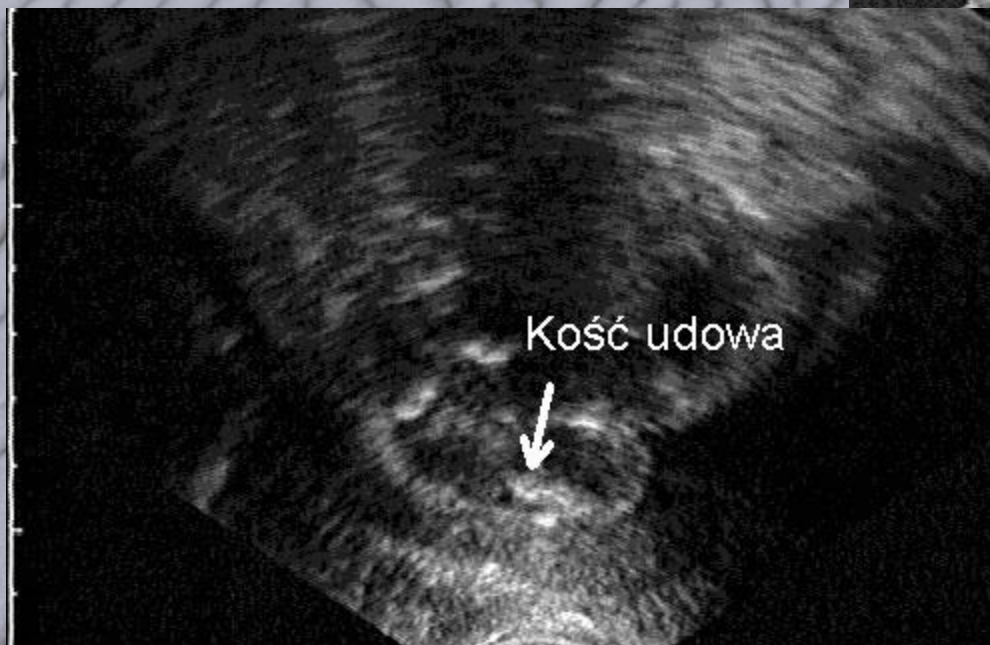
Dysplazja Diastroficzna



Zależność pomiędzy genotypem a fenotypem dysplazji szkieletowych

- ● Ciężka (letalna okołoporodowo): homozygota alleli null → achondrogeneza typ IB
- □ Pośrednia: heterozygota złożone z jednego allelu ciężkiego i jednego łagodniejszego → atelosteogeneza typ II
- □ Klasyczna dysplazja diastroficzna: dwa allele łagodne
- □ Łagodna (dysplazja wielonasadowa): przynajmniej jeden allel łagodny (prenatalne USG - niediagnostyczne)

Achondrogeneza typ Ia



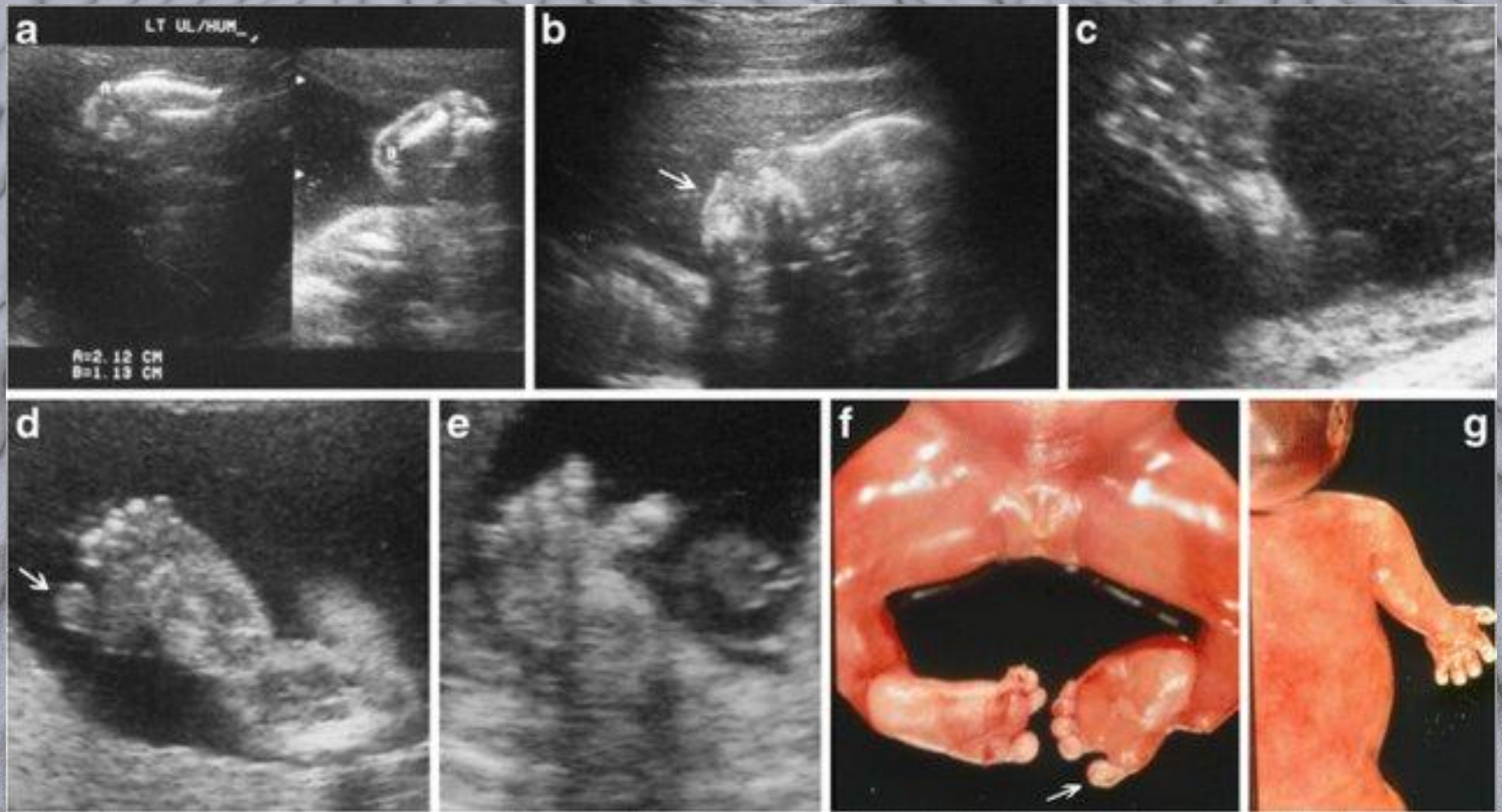
Achondrogenezja



Achondrogenezja



Atelosteogenenezja

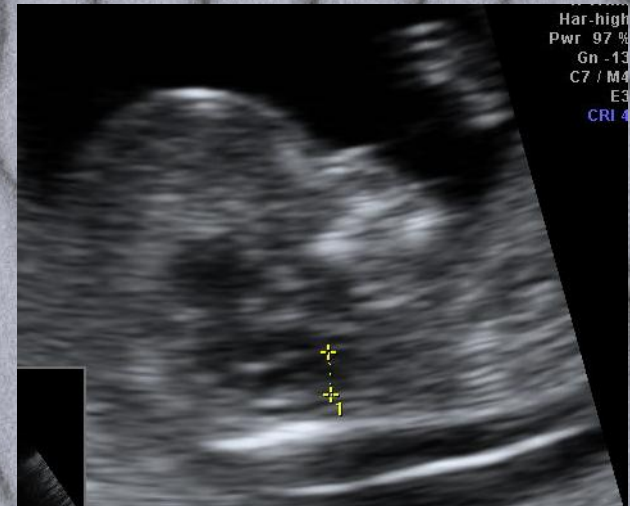
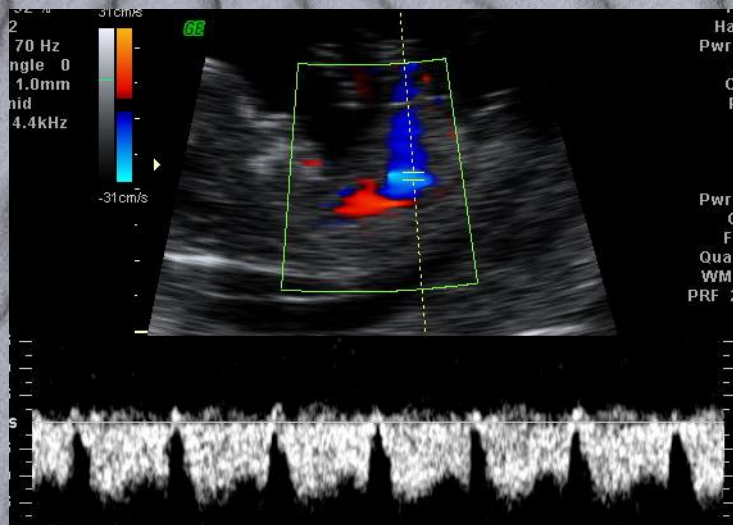
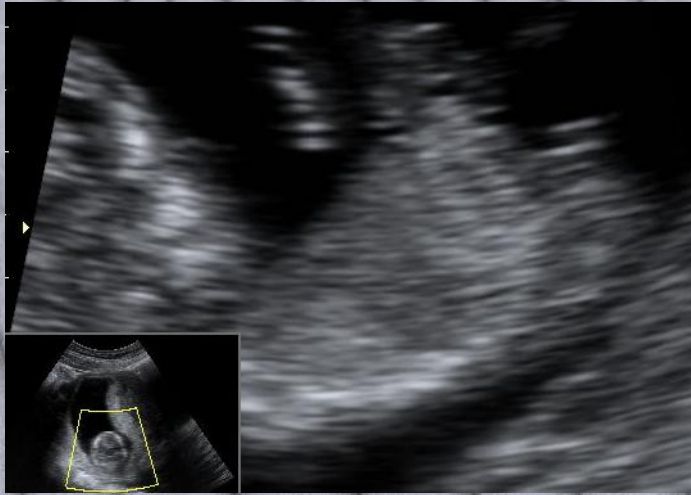
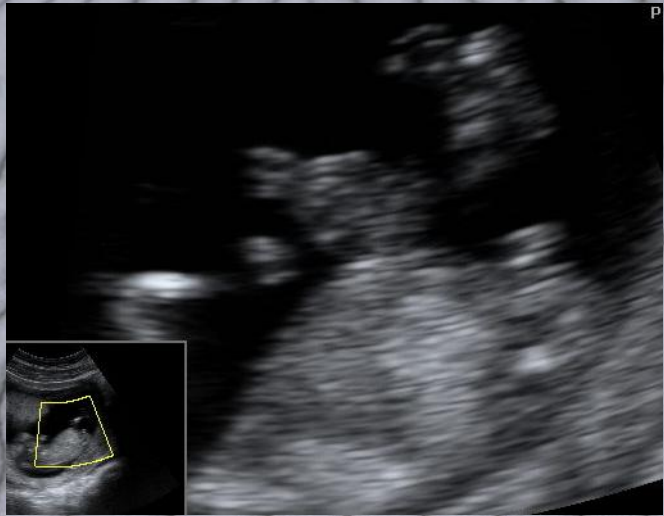


©Nicolette S den Hollander 1993

Dysplazje kostne związane z ciliopatiami

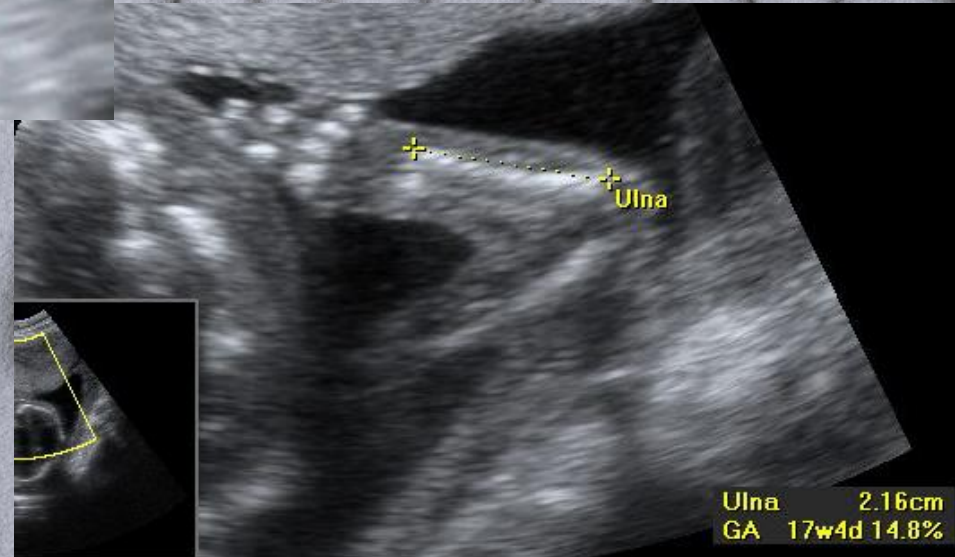
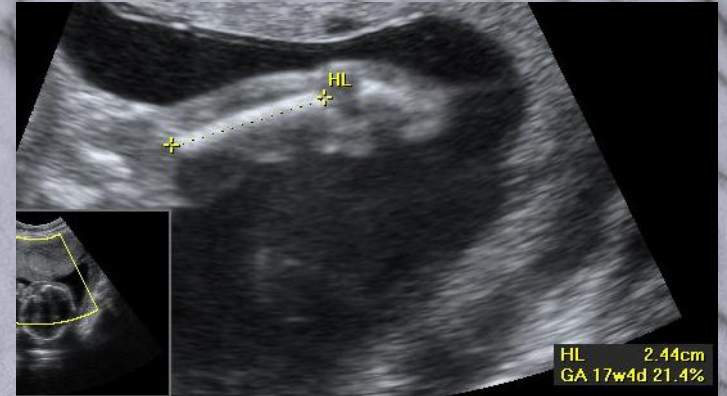
Nazwa zespołu / dysplazji	Cechy szkieletowe	Cechy pozaszkieletowe
Z. krótkich żeber z dysplazją kl. piersiowej (Dysplazja Jeune'a (ATD))	Krótkie żebra, wąska klatka piersiowa	Zmiany w nerkach, wątrobie, siatkówce
Krótkożebrowe dysplazje kręgosłupowe (SRTD)	Krótkie żebra, skrócone kości długie, polidaktylia	Zmiany nerkowe, wątrobowe, OUN
Zespół Ellisa–van Crevelda	Krótki wzrost, polidaktylia, nieprawidłowości zębów i paznokci	Wady serca
Zespół Cohena	Skolioza, nadmierna ruchomość stawów	Hipotonia, opóźnienie rozwoju, dysmorfia twarzy
Zespół Mainzera–Saldino	Krótkie żebra, łagodniejsze zmiany kostne	Nefropatia, zwyrodnienie siatkówki
Cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner)	Dolichocefalia, wąska klatka piersiowa, krótkie kończyny	Zmiany włosów, zębów, paznokci, nerki, wątroba

Dysplazja chondroektodermalna- z. Sensenbrennera

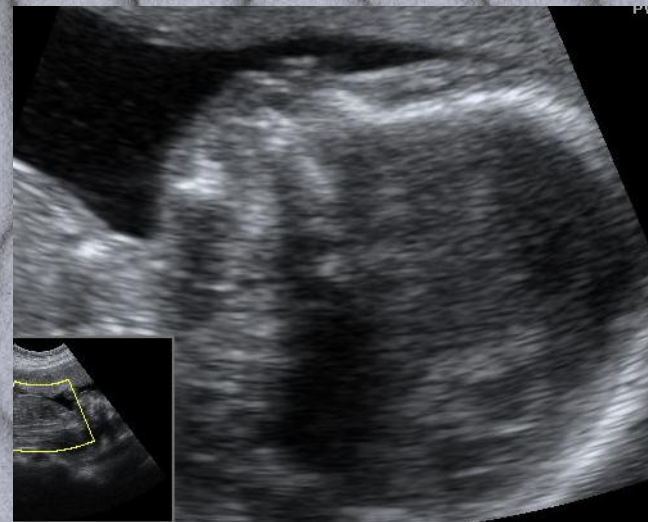
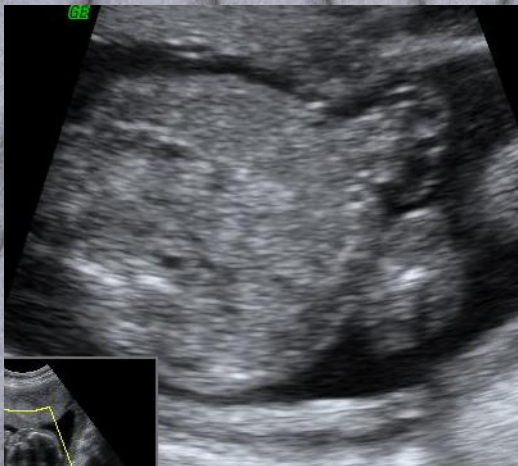
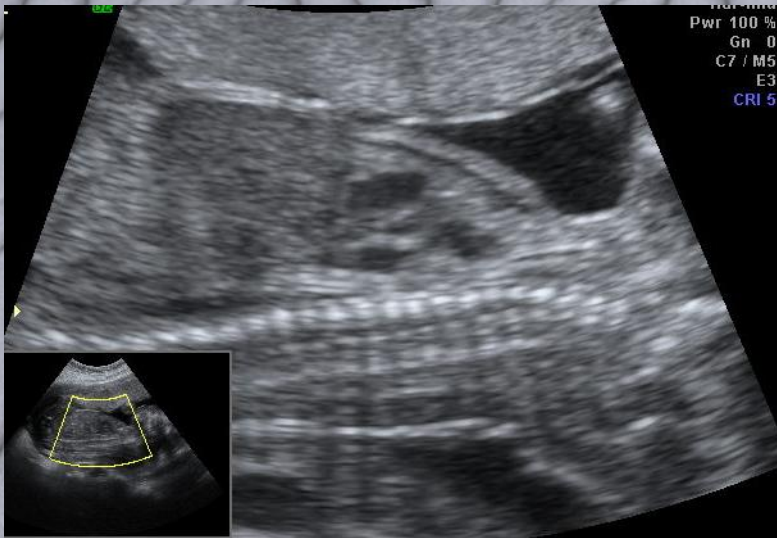




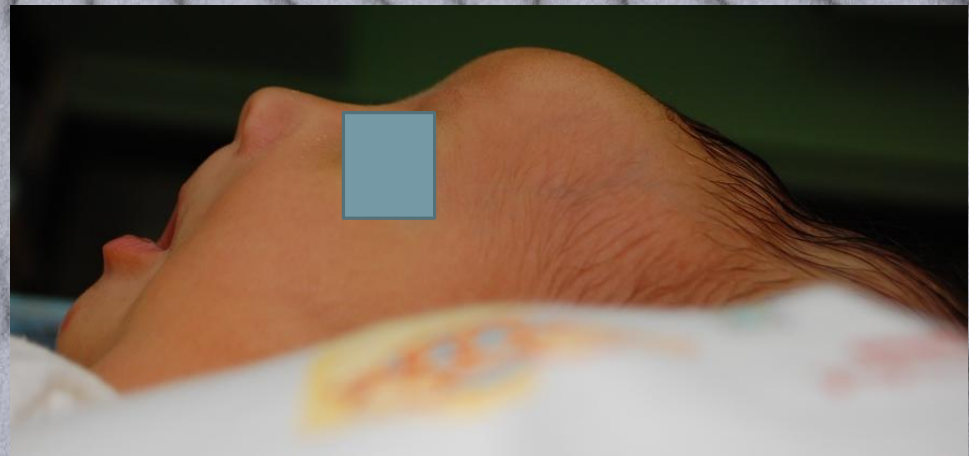
Dysplazja chondroektodermalna- z. Sensenbrennera



Dysplazja chondroektodermalna- z. Sensenbrennera

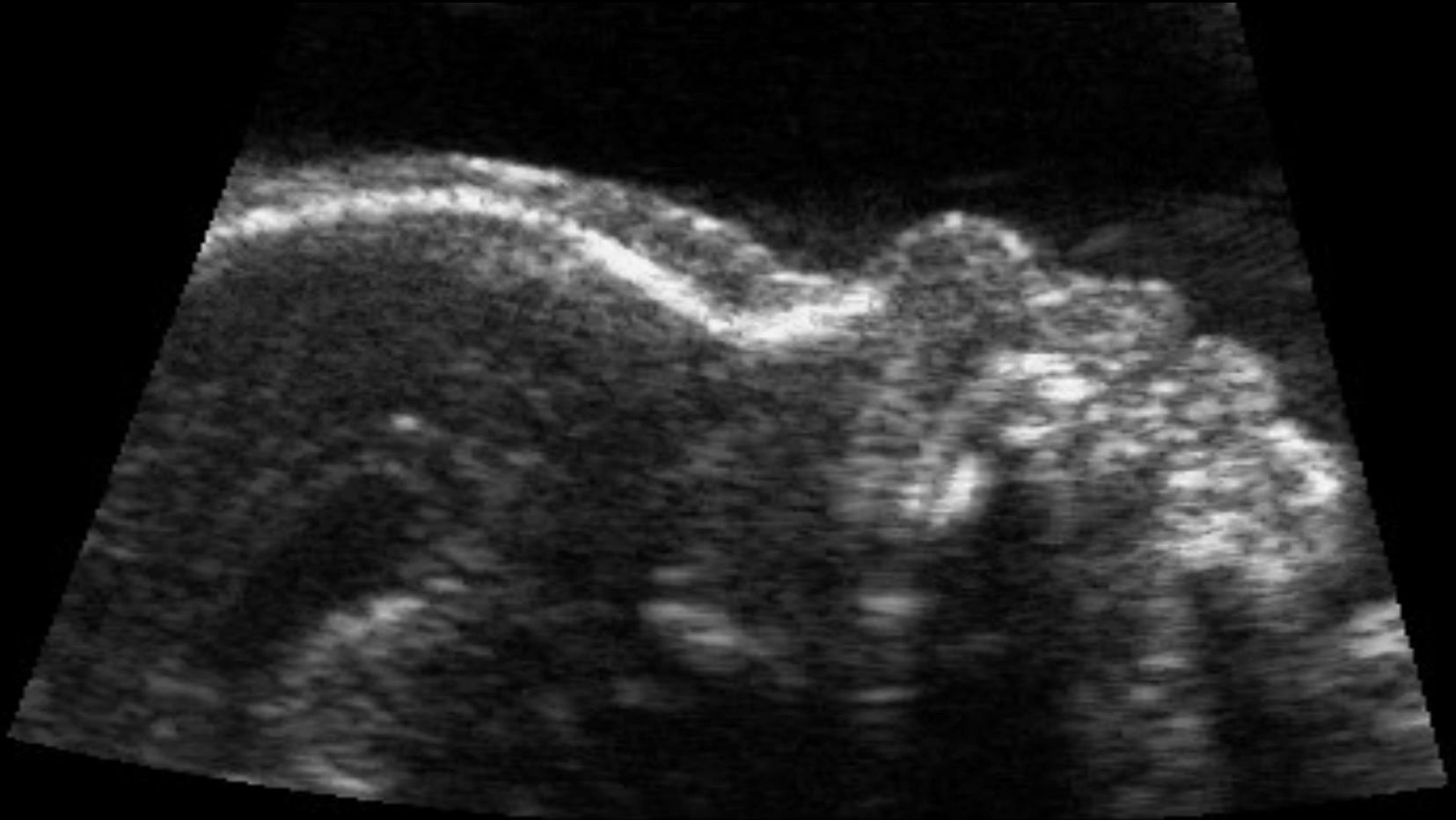


Chondroectodermal dysplasia – Sensenbrenner s.



Autosomal recessive disease

Ciliopatia – Bardet-Biedl s.



Rozpoznanie prof. M Pasińska

Ciliopatia – z żeber krótkich z dysplazją kl. piersiowej

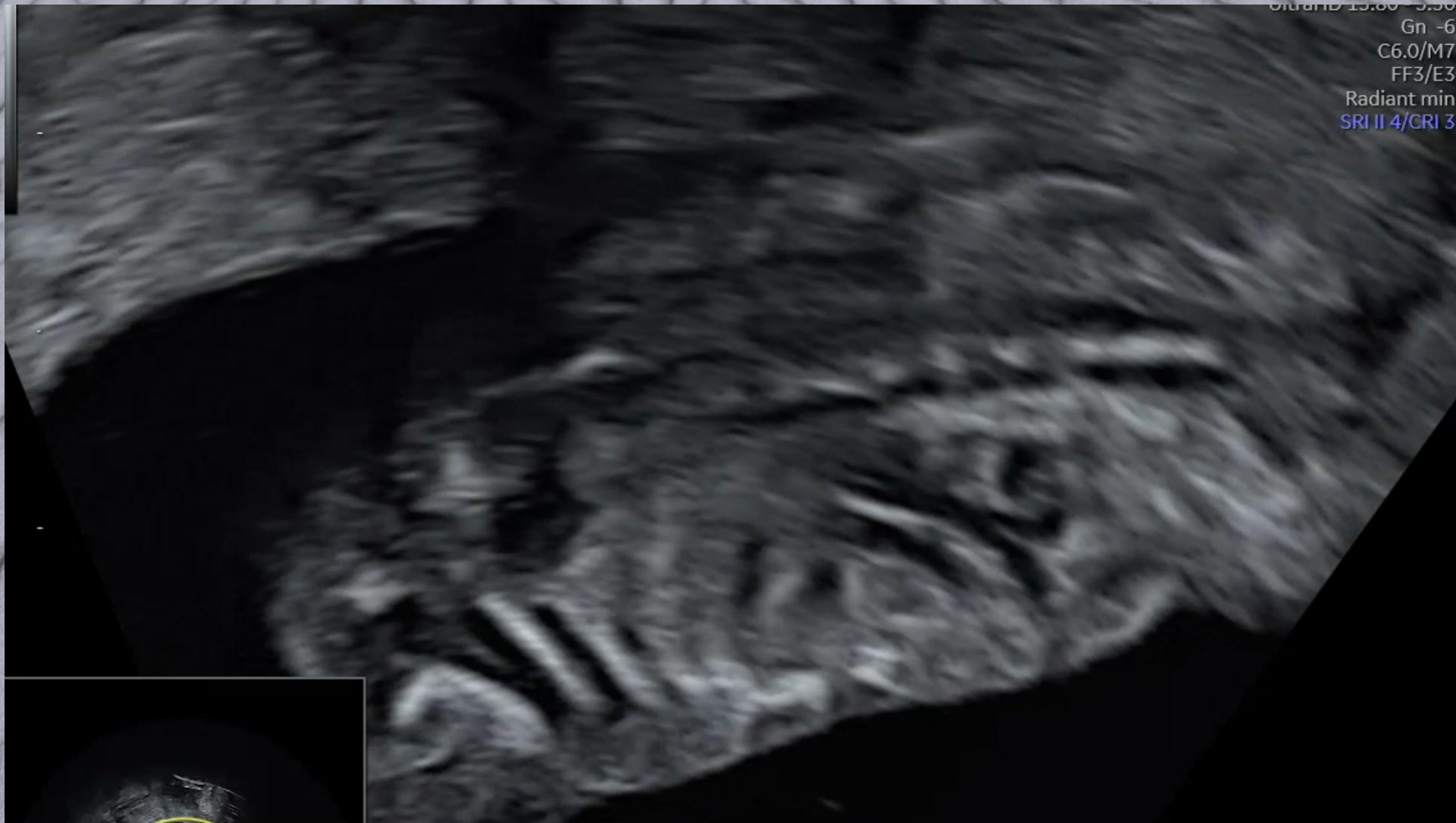


nieregularne końce żeber, przynasady, wąska klatka

Ciliopatia – Meckel S

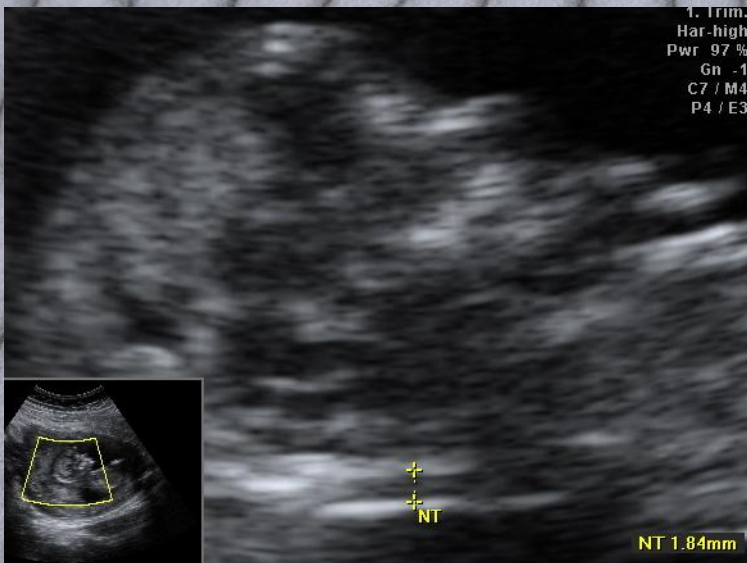
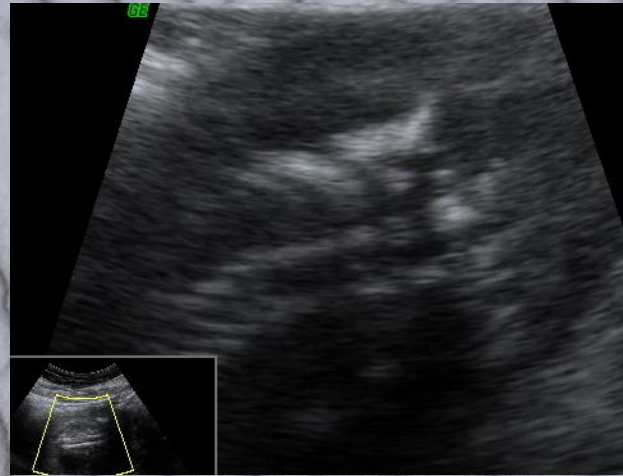
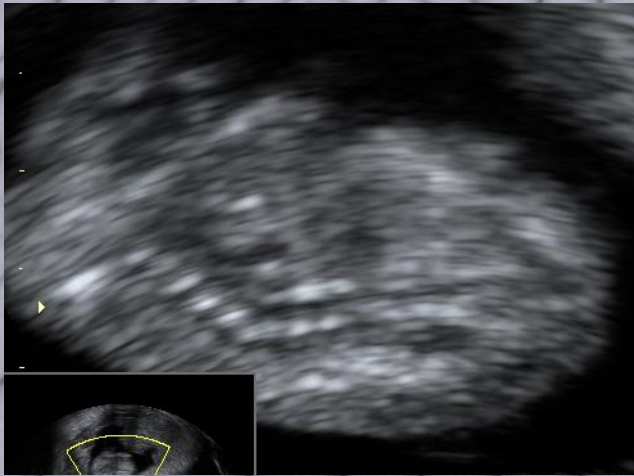


Ciliopatia – Meckel S

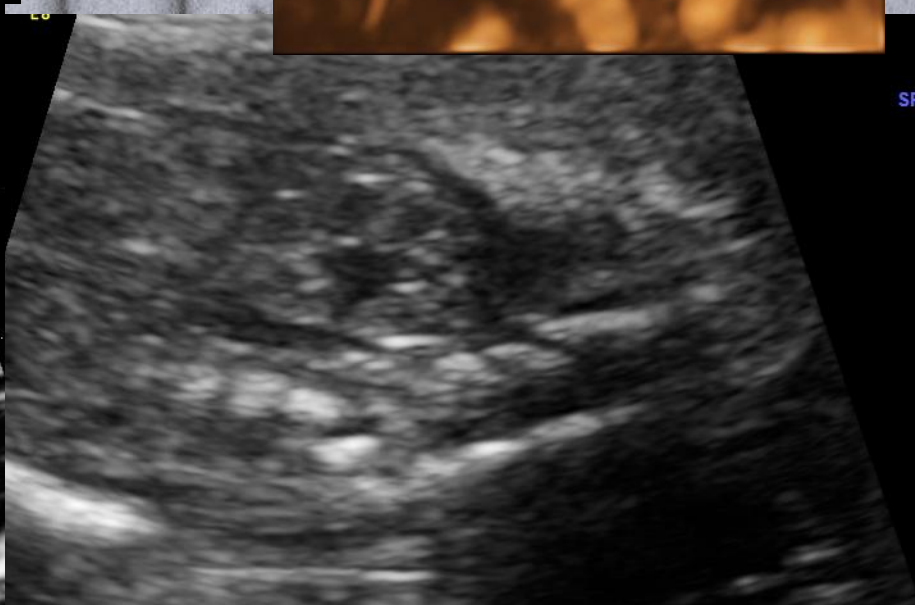


Ordn 15.00 - 5.50
Gn -6
C6.0/M7
FF3/E3
Radiant min
SRI II 4/CRI 3

I trym. – półkrąg, zniekształcenia żeber



Z. Jarcho-Levin



Cel diagnostyki w dysplazjach kostnych PRZED PORODEM

W wielu przypadkach PRZED PORODEM nie jest możliwe postawienie rozpoznania dysplazji kostnej.

Celem diagnostyki jest określenie prawdopodobieństwa letalności choroby i stopnia niepełnosprawności dziecka

Cel diagnostyki w dysplazjach kostnych PO PORODZIE

TYLKO ZNAJĄC OSTATECZNE ROZPOZNANIE MOŻNA UDZIELIĆ PACJENTCE INFORMACJI O:

Ryzyku powtórzenia choroby w kolejnych ciążach (0-75%)

Rodzaju diagnostyki proponowanej w przyszłości (Obrazowa, molekularna, również nieinwazyjna, PGD)

Dlaczego BABYGRAM?

Badanie radiologiczne jest podstawą diagnostyki w tej grupie chorób.

W większości przypadków umożliwia ostateczne rozpoznanie dysplazji kostnej.

Jeżeli nie umożliwia ostatecznej diagnozy, to zawęża diagnostykę różnicową.

Przed porodem badanie radiologiczne nie jest możliwe (i nie jest wskazane, oprócz wad letalnych)

Dlaczego BABYGRAM?

Nie wykonanie BABYGRAMU przy podejrzeniu dysplazji kostnej jest błędem w sztuce lekarskiej

JAK babygram?

Każda pracownia RTG ma warunki do wykonania babygramu

Standardowa ekspozycja dla płodu urodzonego w drugim trymestrze ciąży odpowiada ustawieniom aparatu rtg do badania dłoni, lub słabszym

Standardowa ekspozycja dla płodu urodzonego w trzecim trymestrze ciąży odpowiada ustawieniom aparatu rtg do badania noworodka

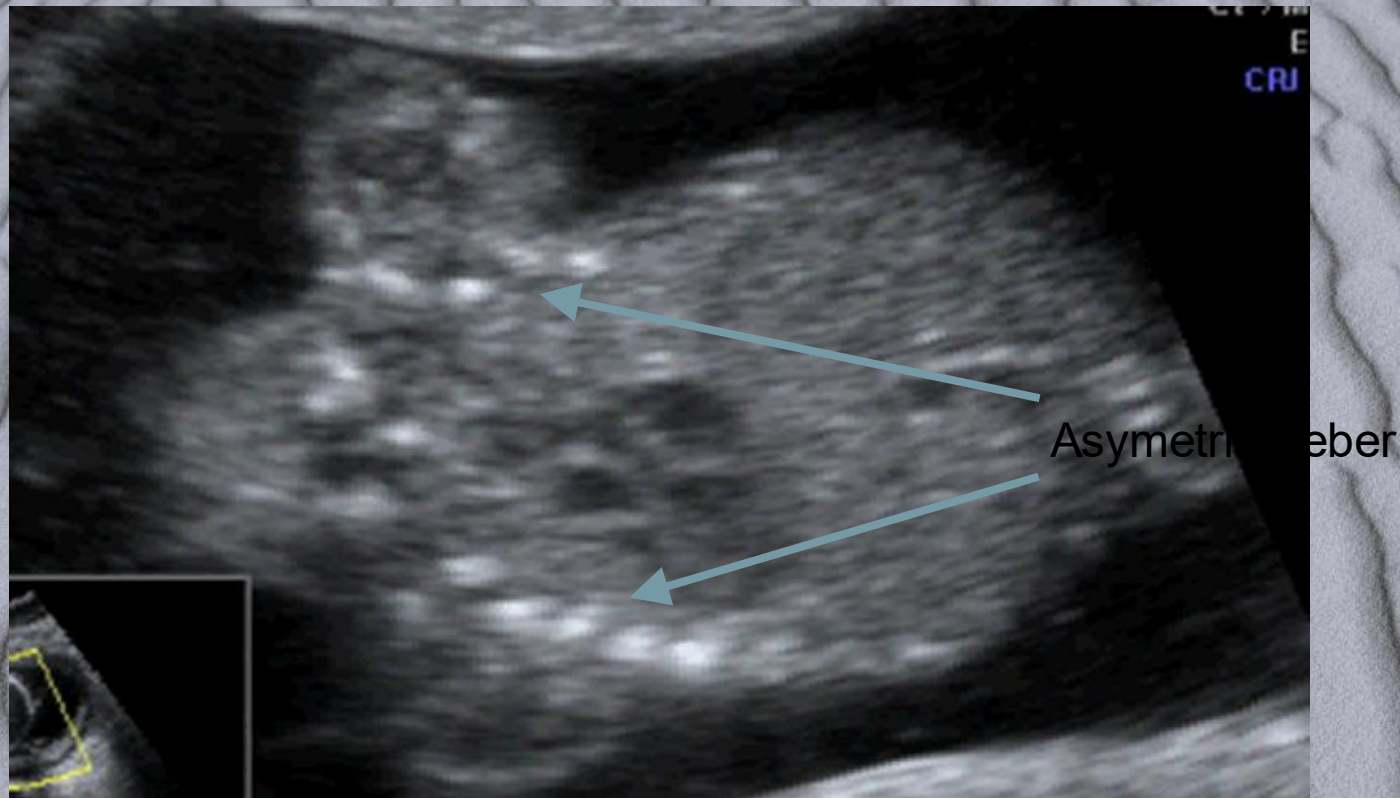
Dysplazje kostne

objawy różnicujące/PATOGNOMONICZNE

Dysplazja	Objawy
Tanatoforyczna	Nieprawidłowa SULKACJA PŁ. SKRONIOWYCH
Achondroplazja	Collar hoop sign/OBJ. KOŁNIERZA, sulkacja
Osteogenesis Imperfecta	Złamania, brak/słabe skostnienie pokrywy czaszki, OBIE WARSTWY KOROWE
Kampomeliczna	HIPOPLASTYCZNE ŁOPATKI, kk. biodrowe, kulszowe, zagięte kk. udowe, hipoplazja strzałki, „sex reversal płci męskiej”
Chondrodysplasia punctata	PUNKCIKOWANIE nasad k. dł, kręgosłupa, WCZESNE SKOSTNIENIE KOŚCI OGONOWEJ
Diastrophic d.	KCIUK AUTOSTOPOWICZA, stopa końsko-szpotawa
Achondrogeneza	Skrajna mikromelia OSIOWY BRAK SKOSTNIENIA, obrzęk uogólniony

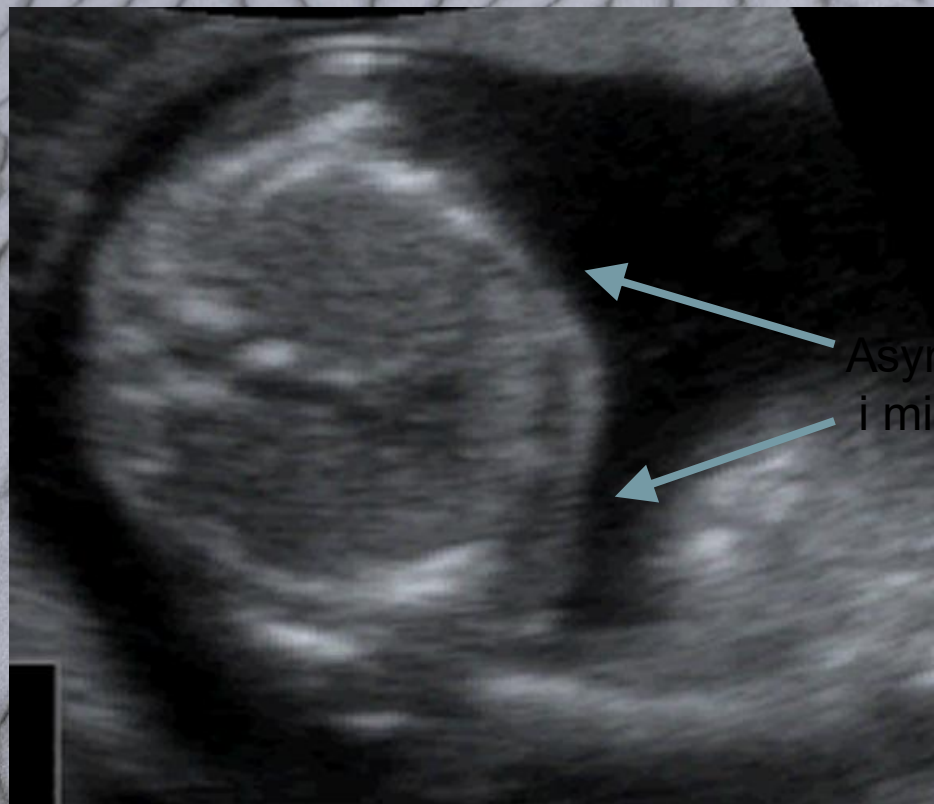
Z. Poland

ipsilateralne zniekształcenie kl. piersiowej i dłoni



Z. Poland

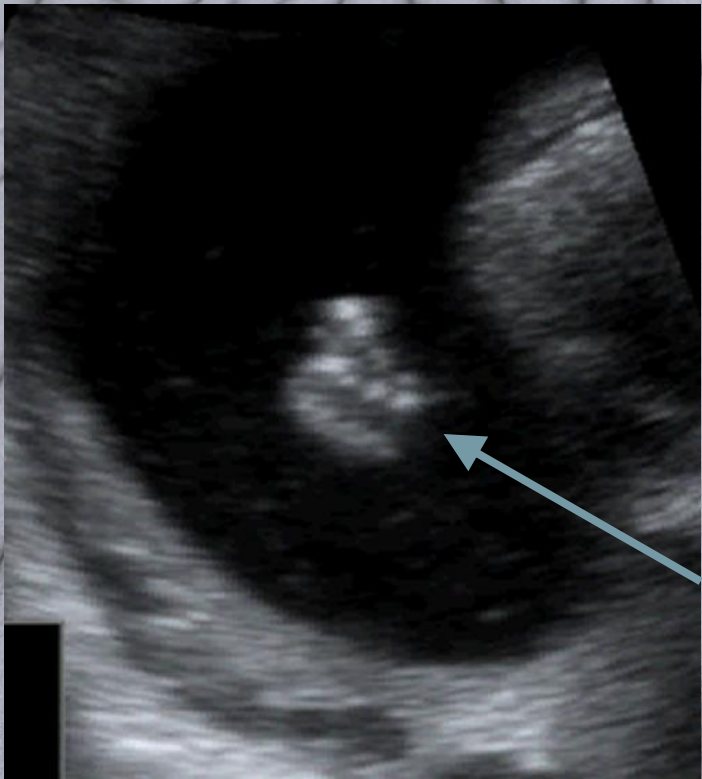
ipsilateralne zniekształcenie kl. piersiowej i dłoni



Aśymetria żeber
i mięśni piersiowych

Z. Poland

ipsilateralne zniekształcenie kl. piersiowej i dłoni



Asymetria dłoni

