

Diagnosestellung bei seltenen Erkrankungen

Methodik und Herausforderung

Stefan Mundlos

Institut für Medizinische Genetik

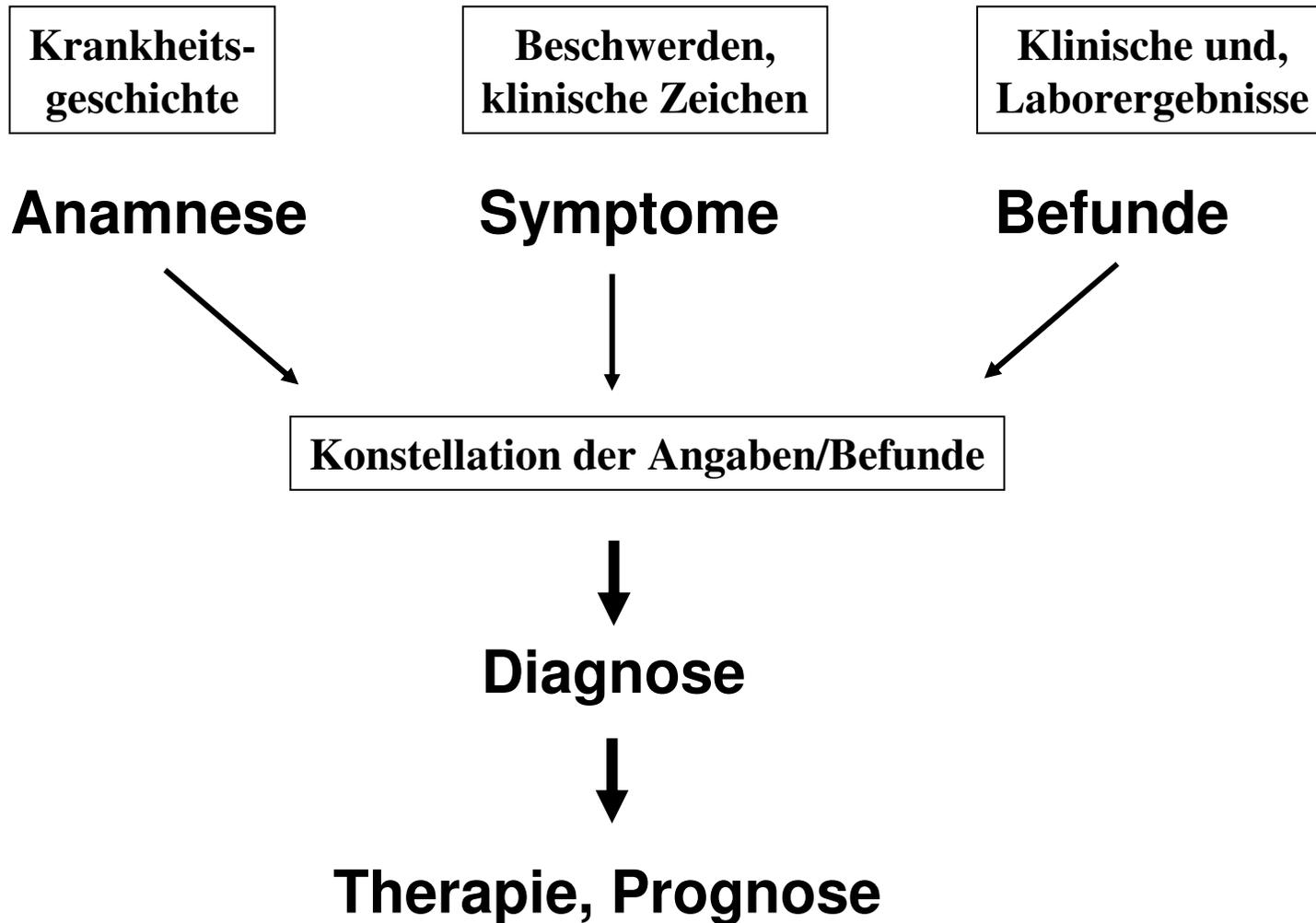


Max Planck Institut für Molekulare Genetik

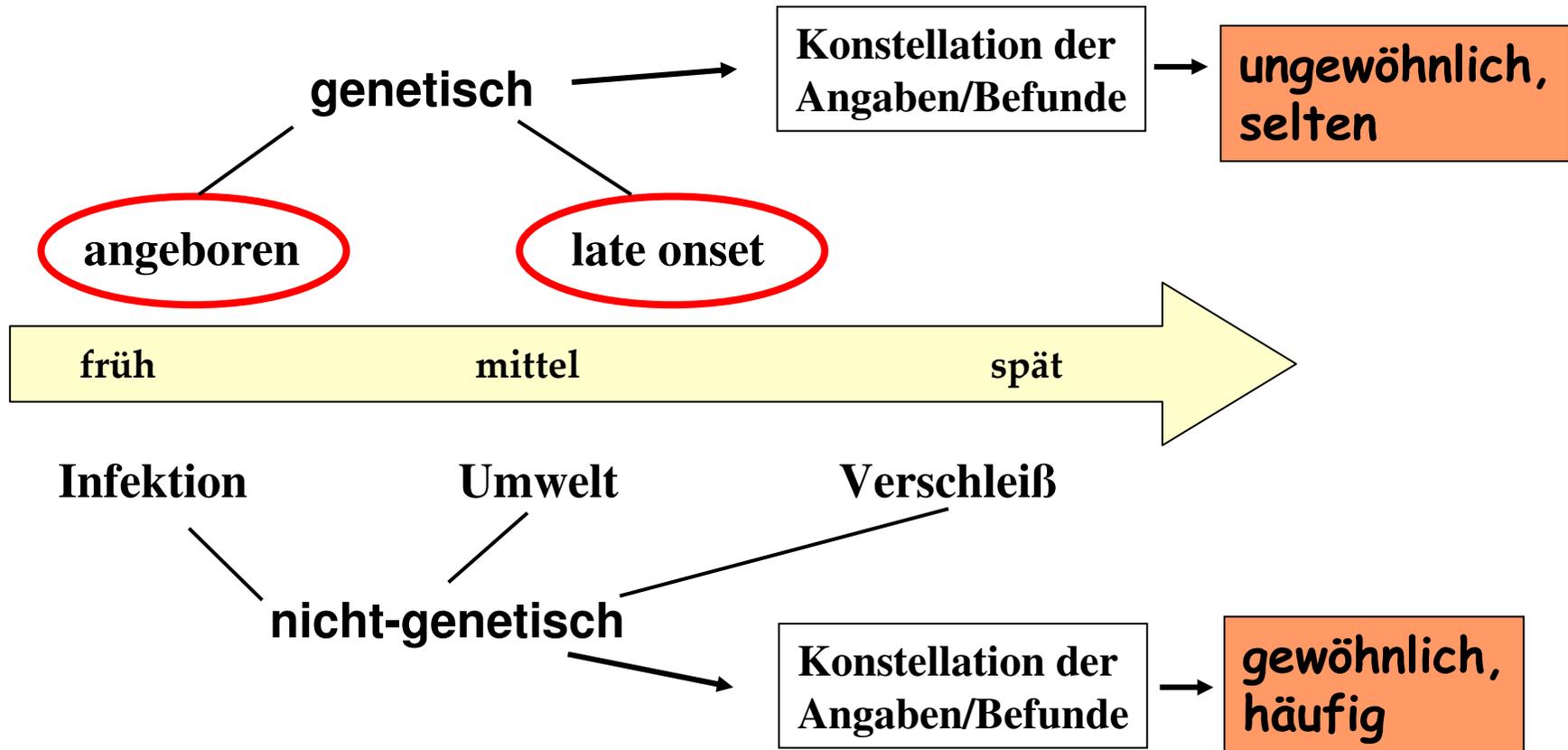
Was ist und wofür nutzt eine Diagnose?

**die genaue Zuordnung von Befunden – diagnostischen Zeichen
oder Symptomen– zu einem Krankheitsbegriff oder einer
Symptomatik im Sinne eines Syndroms**

Durch das diagnostische Vorgehen wird immer eine **positive Diagnose** angestrebt, die immer dann gestellt werden kann, wenn die Konstellation der anamnestischen Angaben und/oder Befunde spezifisch für ein Krankheitsbild ist.



Diagnose bei den Seltenen



*„Der Anfang aller Ordnung besteht darin,
den Dingen ihren richtigen Namen zu geben.“*

Confucius

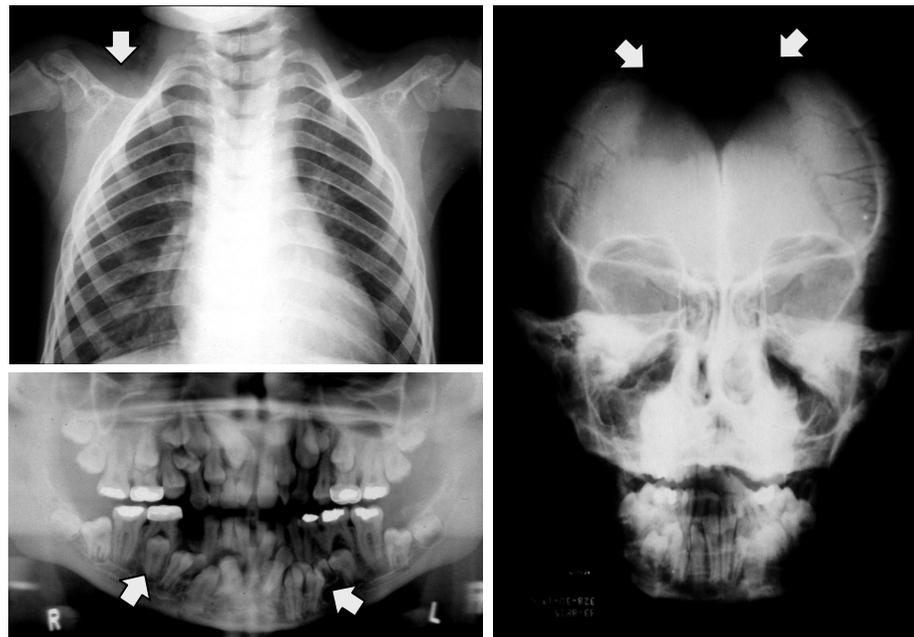
aus dem Buch Lun Yu, Chapter Zi Lu

Der Syndrom-Begriff

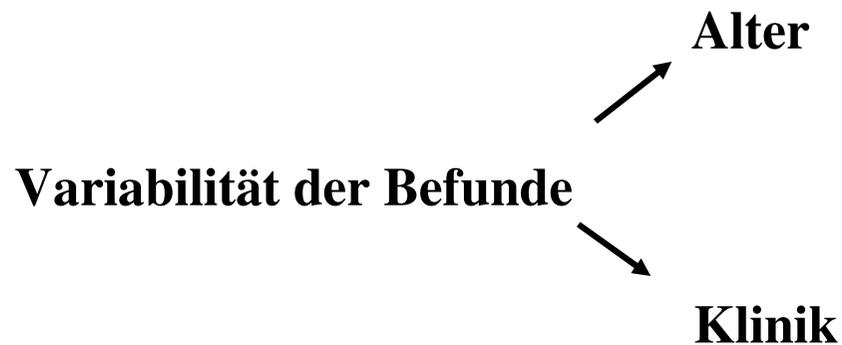
<u>Kategorie</u>	<u>Ätiologie</u>	<u>Pathogenese</u>	<u>Phänotyp</u>
1. Ordnung Phänotyp	heterogen unbekannt	heterogen unbekannt	definiert
2. Ordnung Sequenz	heterogen unbekannt	homogen	definiert
3. Ordnung Syndrom	homogen	unbekannt	definiert

Diagnose: cleidocraniale Dysplasie

fehlende Claviculae, offene Fontanelle,
Kleinwuchs, überzählige Zähne

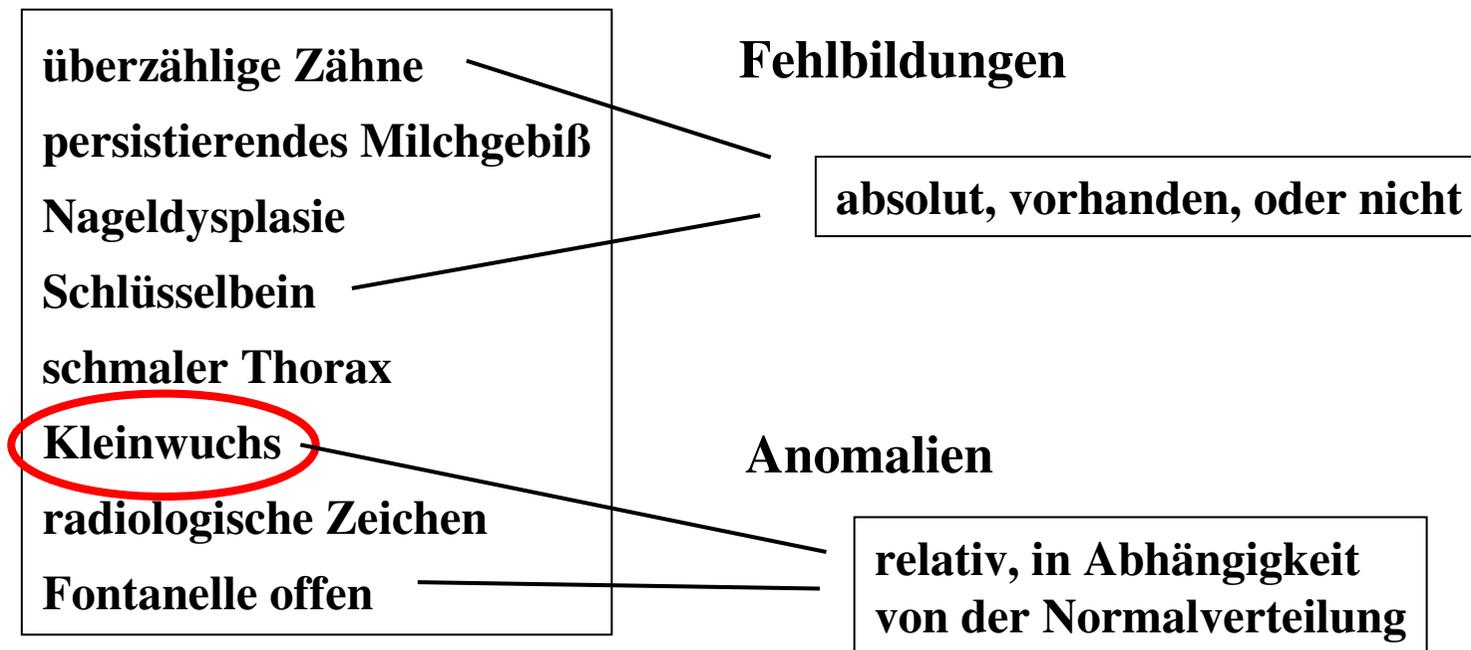


Diagnose: cleidocraniale Dysplasie



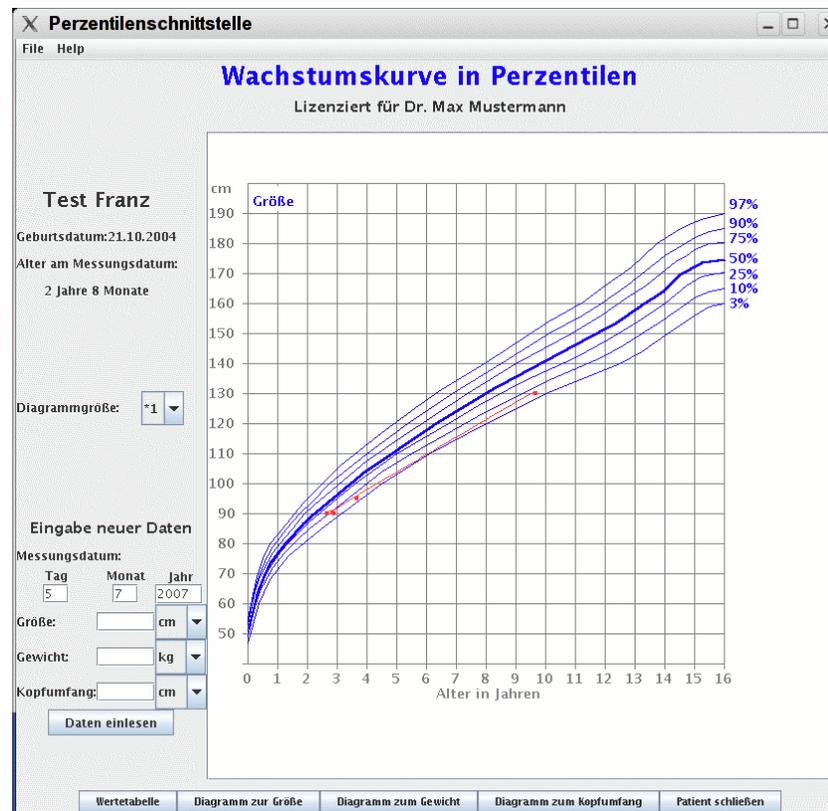
überzählige Zähne
persistierendes Milchgebiß
Fontanelle offen
Schlüsselbein
schmaler Thorax
Kleinwuchs
radiologische Zeichen
Nageldysplasie

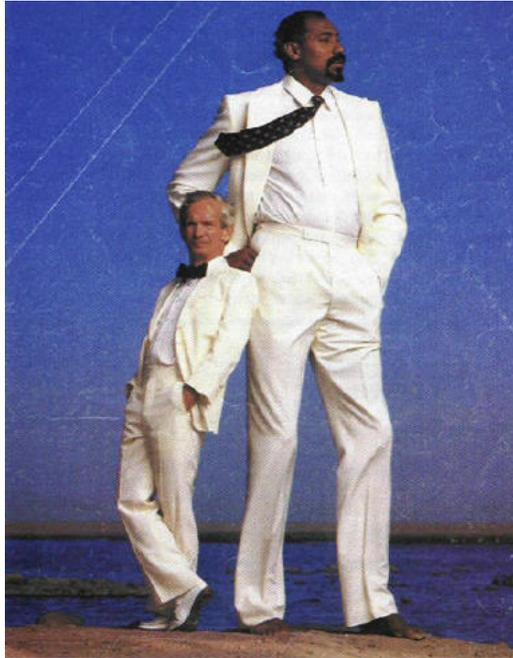
Diagnose: cleidocraniale Dysplasie



Kleinwuchs

ein von der Norm abweichendes, geringeres Wachstum in der Körperhöhe



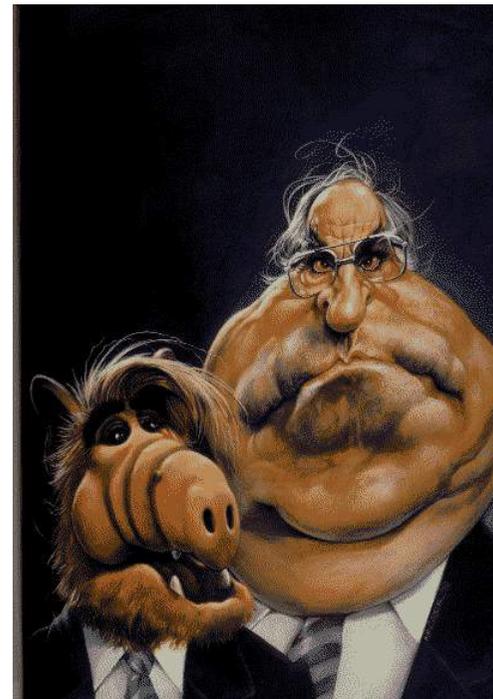


**große Menschen
kleine Menschen**



**größter Mensch
kleinster Mensch**

Menschliche Variabilität - was ist normal?



Variabilität ist Grundlage



sozialer Kompetenz

Variabilität in genetischen Erkrankungen

Variabilität

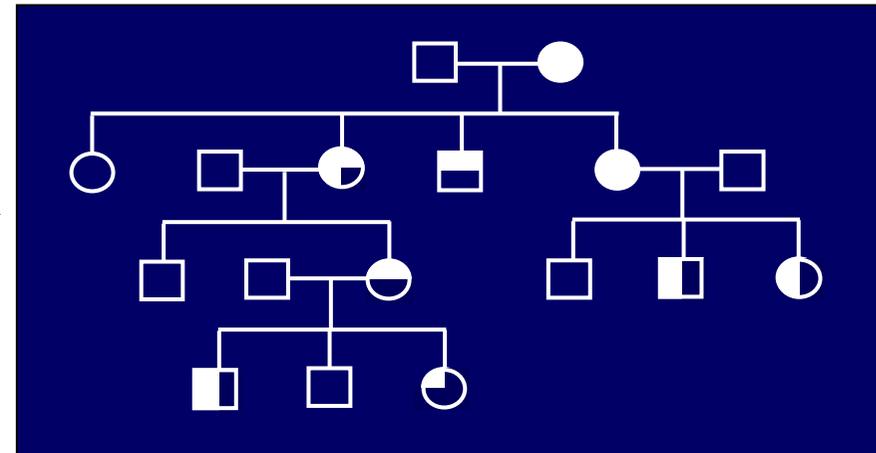


zwischen Familien

innerhalb einer Familie

innerhalb eines Individuums

- Die klinische Ausprägung einer Diagnose ist häufig variabel
- identische Mutationen können unterschiedliche Krankheitsbilder verursachen



unterschiedliche Quadranten entsprechen individuellen Symptomen

Probleme bei Diagnosestellung

Variabilität

- Betroffene variieren stark im Grad der klinischen Ausprägung
- das mutierte Gen wird von vielen anderen Faktoren beeinflusst

Beispiel Neurofibromatose 1



Café au lait
Flecken



dermale Neurofibrome in unterschiedlicher Ausprägung

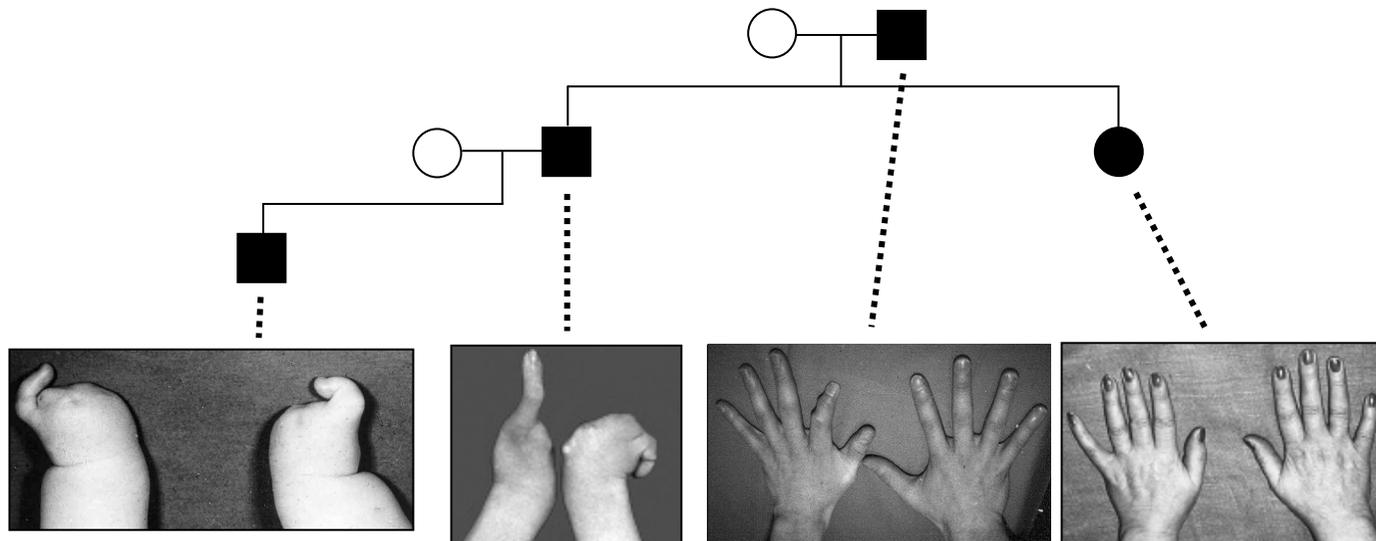


Variabilität



Schweregrad der Erkrankung

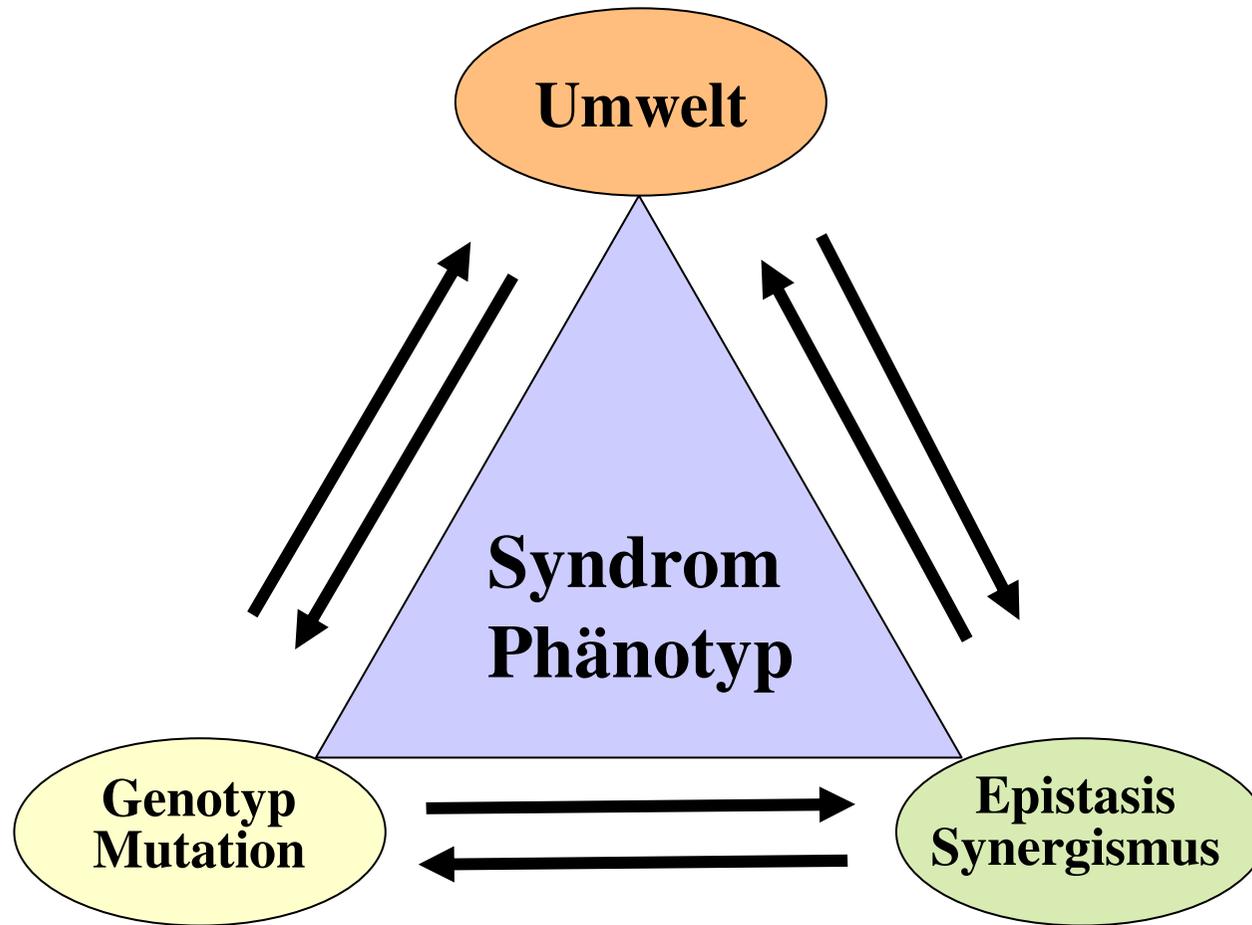
Variabilität & nicht-Penetranz

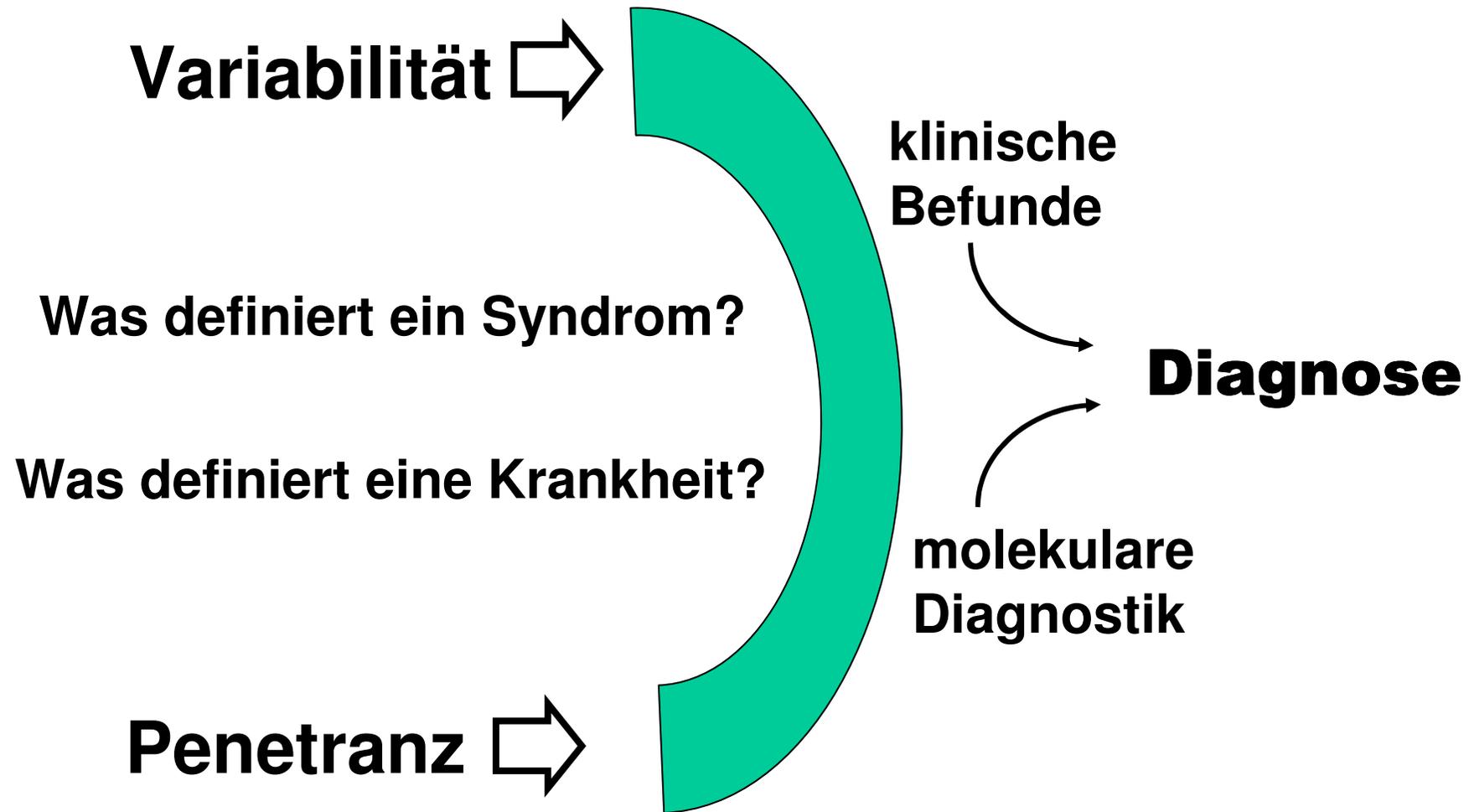


die Nemesis der Genetik

Variabilität/Penetranz

- **Erscheinungsbild und Verlauf von Erkrankungen wird entscheidend von modifizierenden Genen bestimmt**
- **der kombinierte Effekt zweier oder mehrerer Gene auf den Phänotyp kann anders als die Summe der Einzeleffekte sein**
- **der Effekt kann graduell oder absolut sein**





Trisomie 21 – Down Syndrom



schräge Lidachse

Herzfehler (4-6/10)
(normal 7-8/1000)

Kleinwuchs

Vierfingerfurche (7/10)
(normal 1-2/100)



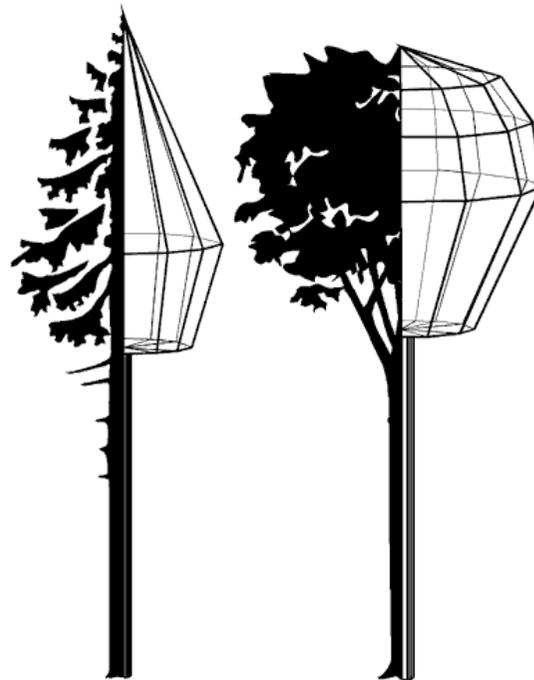
Sandalenlücke (7/10)

kleine Ohren

Brushfieldspots

Die Klinisch-Genetische Diagnose

- die Wiedererkennung vom Einfachen im Komplexen





Klinische Genetik: das Muster in der Vielfalt

Angeborene Fehlbildungen

- **7% - 8%** aller Neugeborenen weisen medizinisch relevante Veränderungen auf
- **~ 20%** sind multifaktoriell bedingt
- **~ 7%** maternale Krankheiten, intrauterine Infektionen, Teratogene
- **< 10%** sind monogen in ihrer Ursache

> 50% Ursache unbekannt

Fehlen ohne sich zu bessern, das heißt fehlen.

Confucius

Verfahren der computergesteuerten Diagnosefindung

OMIM

Possum

London Dysmorphology

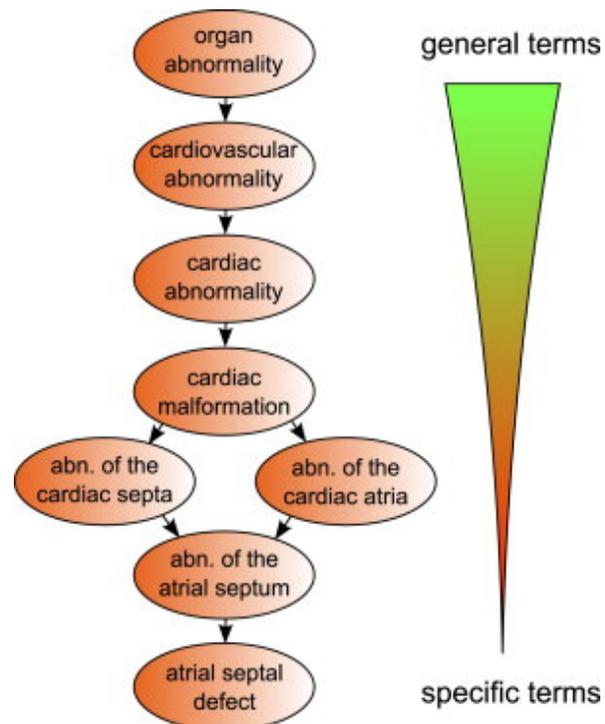
Orphanet

**Datenbanken für Symptome
und Befunde zur Suche nach
diagnostischen Konstellationen**

Problem: hilfreich, aber in der Praxis nicht wirksam

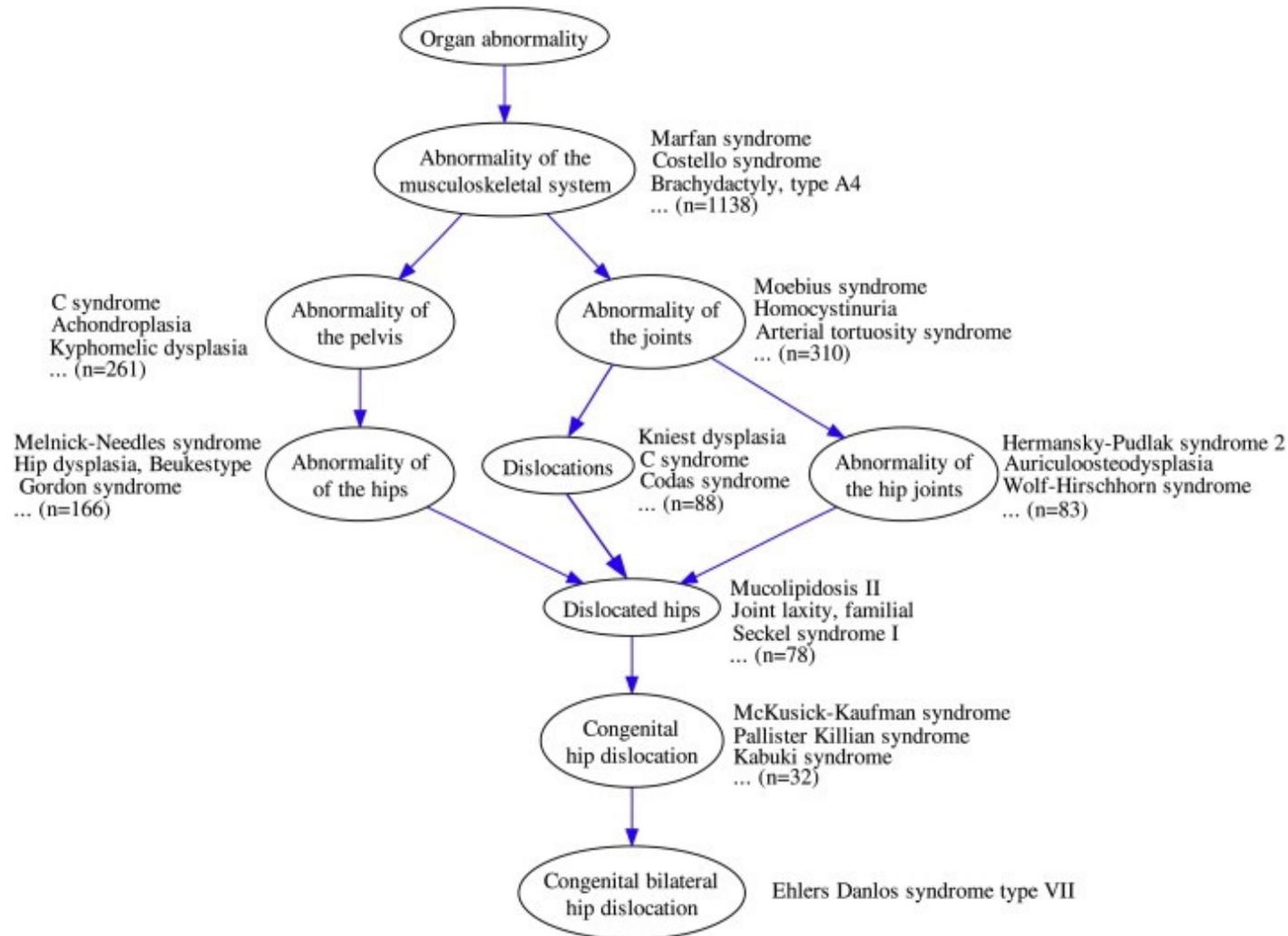
Eine neue Software zur Diagnosefindung

Human Phenotype Ontology (HPO)



**Verknüpfung von Begriffen
miteinander von allgemein
zu speziell mit Beziehungen
untereinander**

Human Phenotype Ontology (HPO)



Human Phenotype Ontology (HPO)

help.

by features. **by omim.** by ontology.

MARFAN SYNDROME

OMIM-id	Omim entry
154700	MARFAN SYNDROME

Annotations for MARFAN SYNDROME

HPO-ID	Feature
HP:0001763	PES PLANUS
HP:0002751	KYPHOSCOLIOSIS
HP:0001761	PES CAVUS
HP:0001372	JOINT CONTRACTURES
HP:0000272	MALAR HYPOPLASIA
HP:0000278	RETROGNATHIA
HP:0008132	MEDIAL ROTATION OF THE MEDIAL MALLEOLUS
HP:0001765	HAMMER TOES
HP:0001023	STRIAE DISTENSAE
HP:0000545	MYOPIA
HP:0001634	MITRAL VALVE PROLAPSE
HP:0003088	PREMATURE OSTEOARTHRITIS
HP:0001635	CONGESTIVE HEART FAILURE
HP:0000678	DENTAL OVERCROWDING
HP:0001704	TRICUSPID VALVE PROLAPSE
HP:0001166	ARACHNODACTYLY
HP:0002616	AORTIC ROOT DILATATION
HP:0001659	AORTIC INSUFFICIENCY
HP:0001002	DECREASED SUBCUTANEOUS FAT
HP:0001113	EARLY CATARACTS
HP:0000156	HIGH-ARCHED PALATE

Page 1 of 1

entries 1 - 1 of 1

Human Phenotype Ontology (HPO)

Menu. ▾ Help. The Phenomizer - Next Generation Diagnostics.

Features. Diseases. Ontology.

PULMONIC STENOSIS

HPO id.	Feature.
HP:0004957	PERIPHERAL PULMONARY STENOSIS
HP:0001642	PULMONIC STENOSIS

Patient's Features.

HPO.	Feature. ▲	Modifier.
[-] category: ABNORMALITY OF THE EARS (1 Item)		
HP:0000368	LOW-SET, POSTERIORLY ROTATE	observed.
[-] category: CARDIOVASCULAR ABNORMALITY (1 Item)		
HP:0001642	PULMONIC STENOSIS	observed.

Page 1 of 1 Displaying features 1 - 2 of 2

Clear. Mode of inheritance.

Human Phenotype Ontology (HPO)

Menu. ▾ Help. The Phenomizer - Next Generation Diagnostics.

Features. Diseases. Ontology.

PULMONIC STENOSIS search. reset.

HPO id.	Feature.
HP:0004957	PERIPHERAL PULMONARY STENOSIS
HP:0001642	PULMONIC STENOSIS

Algorithm: resnik (Unsymmetric/No gram). 2 Features.

<input type="checkbox"/> p-value. ▲	OMIM name.	Genes.
<input checked="" type="checkbox"/> 0.0569	NOONAN SYNDROME 1	PTPN11
<input checked="" type="checkbox"/> 0.2775	HYPERTELORISM AND TETRALOGY OF FALLOT	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	FRONTOOCULAR SYNDROME	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	PRUNE BELLY SYNDROME WITH PULMONIC STENOSIS, MI	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	PULMONIC STENOSIS AND DEAFNESS	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3817	NOONAN-LIKE/MULTIPLE GIANT CELL LESION SYNDROME	PTPN11
<input type="checkbox"/> 0.4172	AUTONOMIC CONTROL, CONGENITAL FAILURE OF	BDNF, RET, ASC
<input type="checkbox"/> 0.4172	PULMONIC STENOSIS	
<input type="checkbox"/> 0.4219	EMANUEL SYNDROME	

<input type="checkbox"/> p-value. ▲	OMIM name.	Genes.
<input checked="" type="checkbox"/> 0.0569	NOONAN SYNDROME 1	PTPN11
<input checked="" type="checkbox"/> 0.2775	HYPERTELORISM AND TETRALOGY OF FALLOT	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	FRONTOOCULAR SYNDROME	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	PRUNE BELLY SYNDROME WITH PULMONIC STENOSIS, MI	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3122	PULMONIC STENOSIS AND DEAFNESS	
<input checked="" type="checkbox"/> 0.3817	NOONAN-LIKE/MULTIPLE GIANT CELL LESION SYNDROME	PTPN11

Page 1 of 1 Disabling features 1 - 2 of 2

Improve Differential Diagnosis. Download Results.

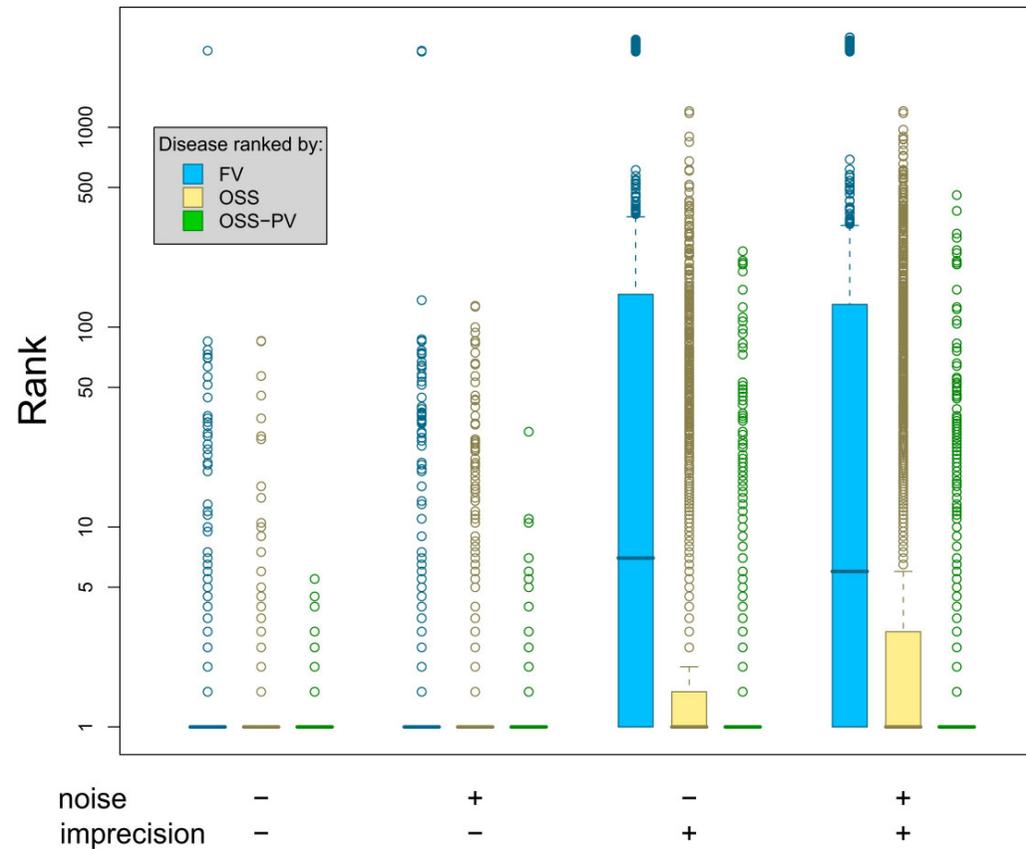
Human Phenotype Ontology (HPO)

Vergleich mit anderen Datenbanken

FV – feature vector
z.B. Possum, LDMDB

OSS – ontology
similarity search

OSS-PV – ontology
similarity search mit
p-Wert



Diagnosefindung bei den Seltenen

- **Computergestützte Verfahren können die Diagnosefindung erleichtern.**
- **diese Verfahren sind Systeme für Experten und keine Expertensysteme**
- **eine Diagnosefindung nach dem self-made Verfahren ist nicht möglich und potentiell gefährlich**

Vielen Dank!

