

Az anotiát és microtiát kísérő többszörös fejlődési rendellenességek eloszlása

Paput László dr.¹ ■ Falvai Judit dr.¹ ■ Bánhidy Ferenc dr.²

¹Honvédkórház-Állami Egészségügyi Központ, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyak Sebészeti Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Az anotiát és microtiát kísérő, nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenességeket értékelik a szerzők abból a célból, hogy megállapítsák az egymással kapcsolódó összetevők eloszlását. Ennek ismeretében megkísérik egy regiszterdiagnózis megállapítását, amelynek segítségével ösztönözni kívánják egy nemzetközi nyilvántartó rendszer létrehozását. *Módszerek:* A szerzők a céljaik eléréséhez a magyar Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének 1980–1996 közötti adatbázisát használták fel. *Eredmények:* Százötvenhat, máshova nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség esetét dolgozták fel az anotia és microtia tekintetében, kettő–kilenc összetevő alapján. Az összetevők eloszlása és gyakorisága szignifikáns különbséget mutatott más nem besorolt, többszörös fejlődési anomália eseteivel összehasonlítva. A 156-ból 48 esetben (30,8%) sikerült regiszterdiagnózist felállítaniuk. *Következtetések:* Az anotiát és microtiát is tartalmazó, nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességek adatbázisának értékelése segíthet új szindrómák és asszociációk körülhatárolásában, ezek újbóli előfordulási kockázatának becslésében, így jobb esélyt adhat a megelőzésükre. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1399–1416.*

Kulcsszavak: nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség, microtia, anotia, regiszterdiagnózis, szindrómák és asszociációk körülhatárolása

Distribution of multiple congenital abnormalities including anotia and microtia

To evaluate cases with unclassified multiple congenital abnormalities including microtia and anotia as component congenital abnormalities in order to reveal the characteristic pattern of other associated component congenital abnormalities and to make an attempt to establish a registry diagnosis on the pattern of associated congenital abnormalities and to stimulate the establishment of an international registry of cases with unclassified multiple congenital abnormalities comprising of microtia and anotia. *Methods:* The large population-based dataset of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980–1996. *Results:* A total of 156 cases with unclassified multiple congenital abnormalities including microtia and anotia were analyzed according to the number of 2–9 component congenital abnormalities. The comparison of the distribution and frequency of component congenital abnormalities in these cases showed significant differences from the data of other unclassified multiple congenital abnormalities. Of the 156 cases, registry diagnosis was possible in 48 (30.8%) cases. *Conclusions:* The evaluation of available dataset of unclassified multiple anotia and microtia may help the delineation of new syndromes and associations with better prognosis and recurrence risk estimation, thus finally a better chance for their prevention. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1399–1416.*

Keywords: unclassified multiple congenital abnormalities, microtia, anotia, registry diagnosis, delineation of syndromes and associations

(Beérkezett: 2011. április 12.; elfogadva: 2011. július 2.)

Rövidítések

A = anotia; BOR = branchio-oto-renalis dysplasia; CA = (congenital abnormality) congenitalis (veleszületett) fejlődési rendellenesség; CHARGE = C: coloboma, H: szív, A: choanal is atresia, R: retardált testi és/vagy szellemi fejlődés a központi idegrendszer fejlődési rendellenességével vagy a nélkül, G: genitális, E: fülfejlődési rendellenességek; COFS = cerebro-oculo-facio-sceletalis szindróma; FAV(S) = facio-auriculo-vertebralis spektrum; FH = facialis hypoplasia; FREKF = Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyelete; FVD = (foetal varicella disease) foetalis varicellabetegség; HP = holoprosencephalia; LADD = lacrimo-auriculo-dento-digitalis vagy Levy-Hollister-szindróma; M I-III = microtia (I-III. típus); MH = mandibularis hypoplasia (micrognatia); OAV(S) = oculo-auriculo-vertebralis dysplasia/spektrum; UMAM = (unclassified multiplex anotia/microtia) nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség anotiával és microtiával; VRONY = Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartása

(A táblázatokban szereplő rövidítések jegyzékét lásd az 1. táblázatban)

A születéskor (vagy prae-natalisan, illetve születés után) észlelhető, a magzati életben genetikai és/vagy külső környezeti tényezők hatására kialakuló morfológiai, biokémiai vagy funkcionális zavart *congenitalis anomáliának*, veleszületett rendellenességnek nevezzük.

A *congenital abnormality* veleszületett fejlődési rendellenességnek fordítható, amely morfológiai-strukturális congenitalis anomália. A továbbiakban a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CA rövidítést használjuk. A CA-k az élet kezdetének egyik leggyakoribb és legsúlyosabb problémáját jelentik. Gyakoriságuk és súlyosságuk következtében komoly népegészségügyi problémát is okoznak, hiszen előfordulásuk évente a születések mintegy 5-6%-ában várható. Súlyosságukat jelzi, hogy a csecsemőhalálozás második leggyakoribb oka a koraszületés után. További jellegzetességük, hogy gyógyulás vagy teljes helyreállítás ritkán érhető el, gyakori az egész életre szóló fogyatékoság. Mindezek miatt óriási terhet jelentenek a család és a társadalom számára.

A külső fül veleszületett alakú rendellenességei (CA) jól láthatók, így az újszülöttek rutinvizsgálat során könnyen diagnosztizálhatók. Két fő típust különböztetünk meg. 1. *Microtia* esetén a külső fül kisebb és malformált, amely a külső hallójárat szűkületével vagy hiányával járhat. 2. Az *anotia* a fülkagyló teljes hiányát jelenti, leggyakrabban a külső hallójárat szűkületével vagy annak teljes hiányával [1]. A microtia sokkal gyakoribb, mint az anotia [1, 2, 3, 4, 5]. Ezenkívül az anotiát és microtiát gyakran preauricularis tasak és/vagy sinus kísérheti. Egyértelmű összefüggés mutatható ki az anotia és a microtia súlyossága, a hallójárat atresia és szűkület előfordulási gyakorisága és a középfül-anomáliák között [6].

Klinikai és tudományos szempontból meg kell különböztetni az *izolált* és a *multiplex* (úgynevezett „szindrómás”) *anotiát* és *microtiát*. A multiplex anotiában és

microtiában a társuló CA-összetevők meghatározzák a betegek életkilátásait és életminőségét a hallásvesztés szempontjából. A gyakori izolált fejlődési rendellenességeket genetikai predispozíció és környezeti faktorok triggerhatásai okozzák [7], míg a multiplex CA-kat kromoszóma-rendellenességek, major génmutációk és teratogének váltják ki [8]. Ez az általános szabály a tanulmányban szereplő CA-csoport eredetére vonatkozóan nem bizonyított, mert az izolált anotia és microtia etiológiája legtöbb esetben ismeretlen [3, 5, 9]. Továbbá a veleszületett többszörös fejlődési rendellenesség részeként rögzített anotiás és microtiás esetek csak egy kis részében körvonalaztak, azonosítottak speciális CA-szindrómákat, ennek következtében a csoport nagyobbik része az *anotiával és microtiával előforduló, nem besorolt, többszörös veleszületett fejlődési rendellenesség* csoportjába (UMAM) tartozik.

E populáción alapuló magyar tanulmány célja az volt, hogy értékelje az egymással társuló CA-komponensek eloszlását az UMAM-esetekben, mert 1. a kapcsolódó CA-összetevők mintázata segíthet az UMAM-esetek eredetének jobb megismerésében. 2. Emellett megpróbáltunk felállítani egy *regiszterdiagnózist* a társuló CA-komponensek előfordulása alapján, és 3. ösztönözni kívántuk az UMAM-esetek nemzetközi nyilvántartásának létrehozását, amely segíthet új szindrómák és asszociációk körülhatárolásában, ezek újbóli előfordulási kockázatának becslésében, így jobb esélyt adhat a megelőzősükre.

A magyar *Fejlődési Rendellenességek Eset-Kontroll Felügyeletének* (FREKF) [10] adatbázisa megfelelően bizonyult e célok eléréséhez.

Módszerek

A különféle CA-val rendelkező betegeket, úgynevezett „eseteket” a magyar *Veleszületett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából* (VRONY) [11] választottuk ki.

A szülészorvosoknak a CA-esetéről az első postnatalis év végéig jelentést kell tenniük a VRONY számára. A legtöbb esetet szülészek és gyermekgyógyászok jelentik be. Magyarországon gyakorlatilag az összes szülés szülészeti osztályon, orvos jelenlétében zajlik. A gyermekorvosok az újszülöttrészlegen vagy különféle általános és speciális (kardiológiai, ortopédiai, sebészeti, fül-orr-gégészeti stb.) osztályon vagy szakrendelőben dolgoznak. A tanulmány ideje alatt a boncolás kötelező volt minden újszülöttkori halál és a halva született magzatok esetében (körülbelül 80%-ban) is. A patológusok elküldték a boncolási jegyzőkönyv másolatát a VRONY-hoz, amennyiben veleszületett fejlődési rendellenességet találtak a halva született magzatban és halott újszülöttben. 1984 óta a prae-natalis diagnosztikai centrumokban felfedezett, a terhesség megszakításával vagy a nélkül járó magzati fejlődési rendellenességeket is bevonták a VRONY-ba.

Amíg a VRONY-ban a veleszületett fejlődési rendellenesség ténye van rögzítve, addig az FREKF legfontosabb

feladata az egyes CA-egységek okainak kutatása, úgymint az anyai betegségek, gyógyszerkezelések, munkahelyi és más környezeti ártalmak (teratogén hatások), a családi anamnézis révén az adott CA öröklődésére utaló adatok beszerzése.

A CA-kat súlyosságuk alapján három csoportba sorolták: *letális* (ha a rendellenesség halvaszületést, újszülöttkori halált vagy az esetek több mint 50%-ában a terhesség megszakítását eredményezte), *súlyos* (orvosi beavatkozás nélkül fogyatékoságot vagy halált okoz) és *enyhe* (a CA orvosi beavatkozást igényel, de jók az életkilátásai) [12]. A halálos és súlyos CA-k együttesen képezik a major CA-kat.

A kóreredit alapján két fő kategóriát különböztettek meg a CA-esetekben: *izolált* (csak egy szerv/szervrendszer érintett) és *multiplex* (két vagy több CA együttes jelenléte egy személyben, amelyek legalább két külön szervrendszert érintenek). Tehát a többszörös CA-esetek kettő vagy több CA-komponenssel érintettek, minor anomáliákkal vagy azok nélkül [8]. A VRONY-ban a minor anomáliákat vagy a súlyos orvosi vagy kozmetikai következmény nélkül járó morfológiai variánsokat is rögzítik, de ezeket kizárják a különböző CA-arányok becsléséből, viszont a többszörös CA-k kiértékelésénél számításba veszik. Sajnálatos módon a kromoszóma-aberrációkkal járó eseteket csak név szerint jelentették anélkül, hogy a CA-összetevőket és minor anomáliákat említenek (például: 21-es triszómia/Down-szindróma, 13-as triszómia/Patau-szindróma és 18-as triszómia/Edwards-szindróma). Hasonló probléma adódott a major génmutációk okozta CA-szindrómák jelentése esetén is (például: Treacher-Collins-, Goldenhar-szindróma). A fül-CA-kat, mint a többszörös CA-k komponenseit, egy speciális osztályozási rendszer szerint kódolták a VRONY-ban [8].

Az izolált CA kategória három csoportot tartalmaz: 1. *egyszerű*, például: microtia, szűkület (stenosis) vagy a külső hallójárat hiánya (atresia/agenesis) nélkül, 2. *összetett*, például: anotia a külső hallójárat szűkületével vagy hiányával, és 3. *szekvencia*, például: füldeformitás, amely a vese agenesisének másodlagos következménye a Potter-féle oligohydramnion szekvenciában.

Elméletileg a multiplex CA-k is három csoportra oszlanak: 1. *CA-szindrómák* (például: Treacher-Collins-szindróma), 2. *CA-asszociációk*, vagyis CA-k felismerhető mintái, jelenleg ismeretlen okból (például: CHARGE-asszociáció) és 3. a *CA-összetevők random kombinációja*, például a microtia hypospadiasissal. A multiplex CA-k legnagyobb részét még nem azonosították a klinikai gyakorlatban, így a random kombinációktól való elkülönítésük nem lehetséges. A nem besorolt, multiplex CA-csoportba (UMAM) a random kombinációjú CA-komponensek és a nem azonosított multiplex CA-k tartoznak bele [13].

Ezeket a nem besorolt, multiplex fejlődési rendellenességeket a CA-összetevők száma és mintázata alapján értékeltük ki (1. táblázat).

A CA-esetek teljes (megszületett és magzati) előfordulási aránya a terhesség második trimeszterétől egyéves korig 35 volt 1000 *informatív újszülöttről* a VRONY-ban 1980 és 1996 között [11]. Az informatív újszülött jelentése: élve született újszülött, halva született magzat és elektív módon befejezett terhességből származó malformált magzat. A major CA-k körülbelül 90%-át rögzítették a VRONY-ban a vizsgálat ideje alatt [12].

A CA-eseteket az FREKF számára a VRONY-ból választották ki [14], de volt három kizárási kritérium: 1. három hónappal a születés vagy terhességbejezés után jelentett esetek, 2. három enyhe CA-val rendelkező eset (a csípő veleszületett dysplasiája, lágyéksérv és óriás haemangioma) és 3. a CA-szindrómás esetek, amelyek major génmutációk vagy ismeretlen eredetű kromoszóma-aberrációk eredménye.

Sajnálatos módon a külsőfül-CA-k diagnózisa a VRONY eseteiben nem volt megbízható [14], ezért külön erőfeszítésekre volt szükség ahhoz, hogy a valódi anotia- és microtiaeseteket elkülönítsük a társuló CA-komponensektől. Az FREKF funkciója segített célunk elérésében.

Az FREKF-ben az esetek édesanyáit egy részletes magyarázó levélben kértük meg arra, hogy küldjék el a gyermekük CA-val összefüggő *orvosi dokumentációját* (kórházi zárójelentését). Ha az édesanya nem válaszolt, a helyi védőnő meglátogatta otthonában, hogy beszeresse a szükséges adatokat. Továbbá a gyerekek szüleikkel együtt meghívást kaptak egy otológiai vizsgálatra, hogy a szokatlan fül-CA-kat kiértékelhessük.

Az orvosilag észlelt fül-CA-k diagnózisát először a VRONY-ban ellenőriztük és később, amennyiben szükséges volt, módosítottuk az FREKF-ben az orvosi vizsgálatok alapján.

Az anotia és microtia osztályozása kisebb módosításokkal követte a fül-CA-k tudományos beosztását [15, 16, 17]:

Az *I-es típusú microtia* (M-I) egy minor anomália. A külső fül kisebb, és a kagyló alakja nagyrészt megtartja a normális struktúrát, így az összes anatómiai részlet elkülöníthető rajta. A külső hallójárat jelen van.

A *II-es típusú microtia* (M-II) egy mérsékelt anomália. A kisebb külső fül struktúrája mérsékeltlen eltérő. A fülkagyló megjelenésre lehet kampó, S vagy kérdőjel alakú, többé-kevésbé irreguláris porcmasszával, de a külső hallójárat rendszerint jelen van.

A *III-as típusú microtia* (M-III) egy súlyos CA. A külső fül kezdetleges, nincs normális megjelenése. A struktúra nem tartalmaz porcot, csak lágy szövetet, és nincs külső hallójárat sem.

Az *anotia* (A vagy IV-es típus) egy súlyos CA. Az egész külsőfül-struktúra hiányzik, így nincs külső hallójárat sem. Az arc bőre simán húzódik át a fül területén, bármilyen egyértelmű kiemelkedés vagy besüllyedés nélkül.

Regisztrációdiagnózisokat vezettünk be az FREKF-ben néhány jól definiálható CA-szindróma és CA-asszociáció

1. táblázat | Az UMAM-esetek CA-komponenseinek listája és rövidítései

AA	analis/rectalis csatorna atresia/stenosis	LS	könnyrendszeri anomáliák
AM	an/microphthalmia	LHH	balszívfél-hypoplasia
AN	anencephalia	MC	microcephalia, primer
AoSt	aortastenosis	MH	mandibularis hypoplasia (micrognathia)
ASD	pitvari septumdefektus	MS	izomzat-CA (de nem TC)
BA/H	mell/mellbimbó a/hypoplasia	ND	orr-CA
BR	branchiogen és nyaki CA (de nem TC)	OA	nyelőcső atresia/stenosis tracheooesophagealis fistulával vagy a nélkül
BU	buphthalmus	OD	egyéb emésztőrendszeri CA-k (de nem OA, AA, IA és PS)
CD	congenitalis dysplasia/csipődislocatio	OL	egyéb végtag-CA-k (de nem CD, CF, LR, PY és SY)
CF	dongaláb	ON	egyéb idegrendszeri CA-k (de nem AN, EN, HY, MC és SB)
CH	choanalis atresia	OU	egyéb vizeletelvezető rendszeri CA-k (de nem CK, RA és US)
CHD	komplex HD	PC	pterygium colli
CK	cisztikus vese	PDA	patent ductus arteriosus
CL	ajakhasadék	PE	pectus excavatum
CL/CP	ajakhasadék és szájpadosadék	PH	pseudohermaphroditismus/penishypoplasia
CO	coloboma	PS	congenitalis pylorus stenosis
CoAo	coarctatio aortae	PuSt	pulmonalis arteria/stenosis
CP	szájpadosadék	PY	polydactylia
CS	congenitalis hegesezés	RA	vese agenesis/dysgenesis
CT	congenitalis cataracta	RS	légzőrendszeri CA-k
DI	rekesz-CA	SA	lépagenesis
EA	fül-CA	SB	spina bifida aperta/cystica
EG	külső nemi szervek CA (de nem SH és UT)	SH	hypospadias (coronalis típus nélkül)
EN	encephalokele	SI	situs inversus
EO	endokrin szervek CA-i	SK	csontvázrendszeri CA-k
EX	hasfali CA-k, azaz exomphalos/omphalokele és gastroschisis	SY	syndactylia
EY	szem-CA (de nem AM és CT)	TC	torticollis
FH	facialis hypoplasia	TE	teratoma és óriás haemangioma
FS	arc- és koponya-CA	TF	Fallot-tetralógia
HC	clitoris-hypertrophia	TGV	nagyér-transzpozíció
HD	szív- és nagyér-CA	UHD	nem meghatározott HD
HP	holoprosencephalia	US	a vizeletelvezető rendszer obstruktív CA-i
HY	congenitalis hydrocephalia	UT	nem leszállt here (a harmadik postnatalis hónap után diagnosztizálva)
IA	intestinalis atresia/stenosis	VD	csigolyadefektus
IH	congenitalis lágyéksérv	VSD	kamrai septumdefektus
IM	kültakaró CA-k		
LD	congenitalis végtag-rendellenesség		
LH	tüdő a/hypoplasia		

esetében e szindrómák és asszociációk kardinális CA-összetevői alapján és/vagy a CA-összetevők mintázata alapján. Ezeket a regiszterdiagnózisokat használtuk az UMAM-esetekben is (1. táblázat).

Először χ^2 -próbát alkalmaztunk, hogy összehasonlítsuk az UMAM-esetekben a számított és a talált CA-összetevők számát, de később ezt a kalkulációt megis-

mételtük *Khoury és mtsai* [18] által ajánlott módszerrel.

Jelen tanulmányban az FREKF 1980 és 1996 közötti adatbázisának kiértékelése történt meg. Az adatgyűjtés 1997-ben megváltozott (minden édesanyát a regionális védőnő látogat meg), és az új adatok validálása nem történt meg az analízis idejében.

Eredmények

1980 és 1996 között Magyarországon a születések száma 2 147 109 volt. A VRONy-ban összesen 331 UMAM- esetet regisztráltak ezen időszak alatt, így a születéskori előfordulása 0,15 volt 1000 informatív újszülöttről. Mindössze négy esetben fordult elő halva született magzatnál. Praenatalisan diagnosztizált, terhesség befejezését eredményező fül-CA-t is magába foglaló multiplex CA- esetet nem jelentettek.

21-es triszómiaként 2840, 13-as triszómiaként 68, 18-as triszómiaként 77 esetet és 131 más kromoszóma- rendellenességet rögzítettek a VRONy-ban a tanulmány ideje alatt, de fül-CA- kat (például: kis fül a 21-es triszómiás esetekben) nagyon ritkán említettek. Hasonló volt a probléma a major génmutációk esetén is. A 344 CA-szindrómás esetből 11 volt Treacher-Collins- és négy Goldenhar-szindrómás, de fül-CA-t ezekből mindössze három, illetve két esetben említettek. A 136, teratogének által kiváltott CA-szindrómás esetből 24-nek diabeteses embryopathiája és kettőnek foetalis varicellabetegsége volt fül-CA említése nélkül. Ezeket az eseteket kizárták az FREKF adatbázisából, és így a jelen tanulmányból is.

A VRONy 331 UMAM- esetéből csak 156 esetet vettünk figyelembe az FREKF adatbázisában. A 331 UMAM- esetből 12-t a harmadik postnatalis hónap után jelentettek a VRONy számára, míg 36 esetnek ismeretlen volt az úi címe. Így leveleinket nem tudták kézbesi-

teni. A magyarázó leveleket 283 édesanya kapta meg, de 81 nem válaszolt. Az FREKF működésének megfelelően ezeket az anyákat a regionális védőnők otthonukban felkeresték, de 41-en nem kívántak együttműködni. Így 242 UMAM- eset adatait értük el. Az orvosi dokumentumok részletes elemzése során 115 esetet elvetettünk az UMAM hiánya miatt, ezek az esetek siketek voltak külsőfül-CA, középfül-CA, izolált anotia és microtia nélkül, illetve csak minor anomáliájuk volt. Az izolált külsőfül-CA-val rendelkező esetek áttekintése során 29 esetenél UMAM igazolódott, amelyeket belevettük a tanulmányunkba. Így végül 156 UMAM- esetet elemeztünk ki részletesen az ellenőrzött orvosi adatok alapján a külsőfül-CA-k és a CA-összetevők szempontjából.

Huszonkétezer-nyolcszáznegyvenhárom informatív újszülöttről 1349 esetenél nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességet rögzítettek az FREKF-ben, így a 156 UMAM- eset 0,7%-a az összes CA- esetnek, és 11,6%-a a nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességnek.

A CA-komponensek számszerű eloszlását a 156 UMAM- esetben és az összes, 1193 egyéb nem besorolt multiplex CA- esetben a 2. táblázat mutatja. A rögzített számokban különösen nagy különbségek vannak ($\chi^2_8 = 944$; $p < 0,0001$). Amíg az egyéb nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességek kétharmadában mindössze két CA-összetevő szerepel, addig ez az arány az UMAM- esetekben csak 23,1% volt. A három vagy több CA-komponens előfordulása sokkal gyakoribb az

2. táblázat | A CA-összetevők számszerű eloszlása a nem besorolt multiplex CA- esetekben UMAM nélkül és UMAM- esetekkel a VRONy adatbázisban, továbbá zárójelben a társuló CA-k számszerű eloszlása, valamint az egy- és kétoldali microtia és anotia aránya

A CA-komponensek száma	Nem besorolt multiplex CA, UMAM nélkül		Nem besorolt multiplex CA UMAM- esetekkel (a társuló CA-k száma)		Egyoldali No. %	Kétoldali No. %	Anotia	
	No.	%	No. (No.)	%			No.	%
2	794	66,6	36 (36)	23,1	22 91,7	2 8,3	3	8,3
3	213	17,8	41 (82)	26,3	28 75,7	9 24,3	10*	24,4
4	94	7,9	26 (78)	16,7	12 50,0	12 50,0	6*	23,1
5	44	3,7	25 (100)	16,0	11 45,8	13 54,2	10	40,0
6	29	2,4	19 (95)	12,2	8 44,0	10 55,6	5*	26,3
7	10	0,8	5 (30)	3,2	2 40,0	3 60,0	2	40,0
8	7	0,6	1 (7)	0,6	0 0,0	1 100,0	0	0,0
9	2	0,2	3 (24)	1,9	1 33,3	3 66,7	2	66,7
Összesen	1193	100,0	156 (452)	100,0	84** 61,8	52** 38,2	38	24,4

*Egy esetben M-III kombinálódott ellenoldali anotiával.

**Az oldalasság 20 UMAM- esetben nem volt ismert.

3. táblázat | Az anotiát és microtiát is magába foglaló nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) két CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens*	Regiszterdiagnózis
0145	M-III	BR	BOR-dysplasia
0152	M-I	UT	
0154	M-II	UT	
0416**	M-II	RA	
0434	M-I	UT	
0436	M-II	IM (CS)	FVD
0670	M-I	IH	
0714	M-II	OD (microglossia)	
0817	M-II	HD (VSD)	
0901	M-II	OD (pharynxdiverticulum)	
0906	M-II	CP (Robin-szekvencia)	
0934	M-II	IM (CS)	FVD
1038	A	AA	
1201	M-I	UT	
1299	A	OA	
1368	M-II	SY	
1482	M-II	IM (BA/H)	
1495	M-II	PY	
1510	M-III	BR	BOR-dysplasia
1533	M-I	UT	
1536	M-II	PY	
1540	M-III	BR	BOR-dysplasia
1541	M-II	IM (CS)	FVD
1569	A	AA	
1776	M-II	CL/CP	
1788	M-III	MC	
1796	M-II	CL	
1799	M-II	SH	
1818	M-II	SH	
1833	M-II	CHD (VSD+ASD)	
2171	M-II	HY	
2196	M-II	CL/CP	
2202	M-II	SH	
2255**	M-II	CHD (CT+PDA)	
2324	M-II	HD (VSD)	
3010	M-II	CP	
Összesen: 36			

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Csecsemőhalál.

UMAM-esetekben, mint az egyéb nem besorolt multiplex CA-ban. A legnagyobb különbség a kilenc CA-összetevőjű (9,5:1) és a hat CA-összetevőjű (5,1:1) esetekben volt.

A másik fontos észrevételünk az egyoldali és a kétoldali fül-CA-k tükrében az UMAM-esetekben az volt, hogy a kétoldali anotia és microtia aránya egyértelmű növekedést mutatott a CA-összetevők számának növekedésével (különösen öt vagy több CA-komponens esetén).

A következő lépésben az összes UMAM-esetet a CA-összetevők száma alapján értékeltük ki (3–8. táblázat). Ezek a táblázatok – az anotia (A) és a microtia (M-I, II, III) mellett – az összes CA-összetevő rövidítését (1. táblázat) és a regiszterdiagnózisokat is tartalmazzák.

A 3. táblázat a két CA-komponensű 36 UMAM-eset adatait összegzi. A legtöbb fül-CA az M-II csoportba tartozik. A társuló CA-komponensek között három esetben fordult elő congenitalis heg, ezeknek az eseteknek foetalis varicellabetegség (FVD) regiszterdiagnózisa volt. Másik három esetben nyaki ciszták vagy fisztulák voltak jelen, így ezek regiszterdiagnózisa BOR (branchio-otorenalis) dysplasia volt. A nem leszállt here volt a leggyakoribb társuló CA-összetevő, ebből az öt esetből négynek microtiája (M-I) volt. Kettő UMAM-eset a csecsemőkor alatt halálozott el.

A 4. táblázat a három CA-komponensű 41 UMAM-esetet mutatja. Tizenhárom esethez tudtunk regiszterdiagnózist kötni. Ez három esetben a foetalis varicellabetegség (FVD) volt, ahol a congenitalis heg okozta másodlagos végtag-rendellenességek és M-II igazolódott. A holoprosencephalia- (HP-) szekvenciát a szem- vagy orr-CA-kal és anotiával társult holoprosencephalia alapján diagnosztizáltuk két esetben. Egy esetben microtiája (M-I) volt a Potter-oligohydramnion szekvencia részeként. A fennmaradó hét esetben különböző regiszterdiagnózisa volt. Érdeemes megemlíteni, hogy két esetenél microtiával (M-III) és anotiával (A) ugyanaz a CA (congenitalis hydrocephalia és microphtalmia) társult. Ebben a csoportban öt újszülöttkori halál fordult elő.

Az 5. táblázat a négy CA-komponensű 26 UMAM-esetet rögzíti. Hét alkalommal állítottunk fel regiszterdiagnózist. Egy magzat halva született, míg öt eset csecsemőkorban halálozott el.

A 6. táblázat az öt CA-komponensű 25 UMAM-esetet összegzi. Tíz esetben sikerült regiszterdiagnózist rögzíteni. Az újszülöttkori halálozási ráta magas volt ebben a csoportban (6/25, azaz 24%), két halva született magzat mellett.

A 7. táblázat a hat CA-komponensű 19 UMAM-eset adatait mutatja. Hét esetben adtunk meg regiszterdiagnózist, négy esetben a FAV-spektrum és két esetben a holoprosencephalia-szekvencia merült fel. A 19 esetből hat (31,6%) halálozott el az első postnatalis év vége előtt.

A 8. táblázat a hét CA-komponensű öt UMAM-eset, a nyolc CA-komponensű egy UMAM-eset, valamint a kilenc CA-komponensű három UMAM-eset főbb adatait tartalmazza. Négy esetben rögzítettünk regiszterdiagnózist. Egy halva született magzatnál Ivemark-szindrómát

4. táblázat | Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) három CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens*	Regiszterdiagnózis
0520	M-II	LD (felső)+IM (CS)	FVD
0551	M-III	HD (dextrocardia)+PY	
0903	M-III	MC+LD (felső)	
1033**	A	ON(HP)+EY (cyclopia)	Holoprosencephalia-szekvencia
1065	M-II	FS(MH)+IM (BA/H)	
1103**	M-I	RA+CF	Potter-oligohydramnion-szekvencia
1106	M-III	FS(FH)+SK (VD)	FAV-spektrum
1128	M-II	PY+TE (haemangioma)	
1143	M-III	AA+LD (radialis típus)	Townes-szindróma
1209	A	OA+CF	
1322	M-II	MC+UHD	
1444**	A	ON (HP)+RS (az orr hiánya)	Holoprosencephalia-szekvencia
1446	M-II	HD (PDA)+CF	
1505	M-II	EN+CP	
1521	A	SY+EX	
1644	M-II	EY (cryptophthalmus)+UT	Fraser-szindróma
1655	M-II	HD (PDA)+CF	
1724	A	OD (cloaca persistens)+IM (BA/H)	
1768	M-III	CHD (VSD+ASD)+UT	
1846	M-III	MC+SY	
1898	A/M-III	EY (CO)+FS (MH)	Treacher-Collins-szindróma
1903	M-II	MC+CF	
1916	M-III	CF+PY	
1919	A	HD (VSD)+OA	
2008	M-II	LD (rövidebb felső végtag)+IM (CS)	FVD
2106	M-III	BR (PC)+CP	
2132**	M-III	HD (LHH)+PY	
2181	M-III	SH+SY	
2215	A	CHD (ASD+PDA)+CL/CP	
2235	M-III	HY+AM (micro)	
2240	A	HY+AM (micro)	
2258	M-II	AM (an)+HD (VSD)	
2276	M-II	AM (micro)+OL (arthrogryposis)	
2296**	A	CHD (LHH+PDA)+CL/CP	
2483	M-III	EG (PH)+PY	
2596	M-II	EY (LS)+LD (radialis típus)	LADD-szindróma
2738	M-III	BR+OU (vesefúzió)	BOR-szindróma
2940	M-II	FS (FH)+LD (felső)	Nager-szindróma
3058	M-II	LD (rövidebb)+IM (CS)	FVD
3569	M-III	EG (clitoris-hypertrophia)+LD (rövidebb)	
3851	M-II/M-III	UT+PY	

Összesen: 41

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Csecsemőhalál.

5. táblázat | Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) négy CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens*	Regiszterdiagnózis
0413	M-II	SH+UT+IH	
1154	M-II	CL/CP+UT+SH	
1167	M-III	FS (FH)+CP+LD (nagy lábujj-aplasia)	Nager-szindróma
1272	M-I	EN+CP+PY	Meckel-Gruber-szindróma
1316	M-II	HY+CHD (VSD+ASD)+PY	
1355***	M-II	HD (LHH)+UT+DI	
1439	M-II	CL+EG (PH)+CD	
1525	A	AA+OU+LD (felső)	
1632***	A	AA+UT+RA	
1664***	M-II	HD (VSD)+RS (CH)+RA/US (hydronephrosis)	CHARGE-asszociáció
1895	A	CHD (VSD+PuST)+OA+CF	
1929	A	HY+CHD (VSD+PuST)+OA	
1954	M-II	IA+US (hydronephrosis)+CF	
2045	M-III	CL/CP+SK (PE)+IH	
2116**	M-II	SB+CL/CP+OL (arthrogryposis)	
2187	M-I	BR (PC)+EG (PH)+SK (PE)	Noonan-szindróma
2197	M-II/M-III	UHD+PY+SY	
2229	M-II	EG (PH)+UT+US (ureterstenosis)	
2269	M-II	CP+FS (MH)+UT	
2583***	M-III	HD (VSD)+CL/CP+CF	
2671	M-III	FS (FH)+CP+SK (VD)	FAV-spektrum
2709	M-III	MC+UT+SH	
3003	A	EY (micro+CO)+FS (FH)+FS (MH)	Treacher-Collins-szindróma
3321	M-II	CL+CP+IH	
5747	M-III	HY+UT+CD	
6000***	A/M-III	ON (HP)+AM (micro)+CL/CP	Holoprosencephalia-szekvencia
Összesen: 26			

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Halott magzat.

***Csecsemőhalál.

valószínűsítettünk. A kilenc esetből négy halt meg a születést követően. Ez a 44,4%-os csecsemőkorai mortalitás nagyon magas.

A 156 UMAM-esetből négy (2,6%) halt meg a születés előtt. Ez az érték körülbelül a kétszerese volt a populáció átlagának (ami körülbelül 1%). A 152 élő újszülöttből 28 (18,4%) halt meg csecsemőkorban, ez 7%-kal túlhaladta a magyar csecsemőkorai mortalitási rátát a tanulmány időszaka alatt.

Az UMAM-esetek kettő–kilenc CA-összetevőinek leírása után a különböző regiszterdiagnózisok CA-it mutatjuk be. A 156 UMAM-esetből 47-nél sikerült regiszterdiagnózist megadni.

A regiszterdiagnózis kilenc esetben a facio-auriculo-vertebralis spektrum volt, a két meghatározó CA-összetevő (egyoldali microtia-facialis hypoplasia és csigo-

lyadefektus) alapján (9. táblázat). Egy eset nem társult csigolya-rendellenességgel, így itt a regiszterdiagnózis megkérdőjelezhető. Kilenc esetből nyolcnál egyoldali, súlyos microtia és facialis hypoplasia igazolódott. A leggyakoribb csigolya-CA a nyaki hemivertebrá volt. Három esetnek ajak- és szájpadasadéka, míg két esetnek hypoglossiája és egy esetnek microphthalmiája volt. Az egyéb CA-komponensek közé főként a cardiovascularis CA-k és a különféle végtagi CA-k tartoztak. Három esetben fordult elő genitális CA, úgymint clitoris-hypertrophia, pseudohermaphroditismus és le nem szállt herék.

Hat UMAM-esetnél észleltünk CA-összetevőként holoprosencephaliát (10. táblázat). Természetesen a regiszterdiagnózist a holoprosencephalia jelenléte alapján állítottuk fel. Mind a hat esetben rendelkezésre állt

6. táblázat | Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) öt CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens*	Regiszterdiagnózis
0647	A	HD (VSD)+CP+EG (PH)+TE (sacralis)	
1044	M-II	AM (micro)+RS (laryngealis stenosis)+SY+EG (clitoris-hypertrophia)	Fraser-szindróma
1081	M-II	MC+HD (VSD)+FS (MH)+CP	Shprintzen-szindróma
1196***	A	CHD (ASD+PuSt)+RA+SK (VD+sternumagenesis)+SI	
1296**	M-II	HD (PuST)+BR (PC)+SH+CK	
1352	A	HY+FS (MH)+CL/CP+EG (PH)	
1483	A	MC+EY (CO)+HD (PDA)+RS (CH)	CHARGE-asszociáció
1493***	M-II	OD (colonmalrotatio)+UT+RA/US (ureter hiánya)+LD (also)	
1542***	A	MC+EY (CO)+HD (TF)+RS (CH)	CHARGE-asszociáció
1619***	A	HY+HD (VSD)+CL/CP+US (hydronephrosis)	
1620	M-II	HY+HD (VSD)+EG (PH)+TE	
1645	M-I	HD (VSD)+OL (arachnodactylia)+CF+SK (ízületi kontraktúra)	Beal-szindróma
1663	M-II	CL/CP+LD (phocomelia)+UT+TE (haemangioma)	Robert-szindróma
1718**	A	CP+AA+CF+PY	
1871	M-III	MC+FS (FH)+SK (VD)+LD (felső)	FAV-spektrum
1891	M-II	EY (CO)+RS (CH)+CP+EG (PH)	CHARGE-asszociáció
2136	A	HY+FS (MH)+CL/CP+EG (PH)	
2154***	M-II	HD (dextrocardia)+LH+CL/CP+DI	
2305	M-III	MC+CD+SH+SY	
2493	M-III	CHD (VSD+PuSt)+CP+OD (intestinalis malrotatio)+DI	
2572	A	HD (ASD)+CP (Robin-szekvencia)+ÚT+OL (arthrogryposis)	
2655	M-II	HY+FS (MH)+CT+DI	
2689***	M-III	ON (HP)+ez (BU)+CHD (VSD+aortastenosis)+CL/CP	Holoprosencephalia-szekvencia
2739	M-III	BR+FS (FH)+SK (VD)+EG (clitoris-hypertrophia)	FAV-spektrum
4232	A	MC+EY (BU+CO)+CL+OL (Sprengel-deformitás)	
Összesen: 25			

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Halott magzat.

***Csecsemőhalál.

a boncolási jegyzőkönyv a halálos CA-k leírásával. Öt esetben szem-CA-t észleltünk (microphthalmus, buphthalmus vagy cyclopia). Orrfejlődési rendellenességet csak két esetben említettek, de ajak- és szájpadhasadék három esetben fordult elő. Néhány egyéb CA is előfordult ezekben az esetben, mint járulékos CA. Korábban a fül-CA-kat általában nem rögzítették meghatározó CA-összetevőként, bár az FREKF nyolc holoprosen-cephalia-szekvenciás esetet tartalmaz, és hatnak fül-CA-ja volt (döntően kétoldali anotia). Mindössze egy esetben jegyezték fel egyoldali anotiát. Egy másik esetben jobb oldali anotiája és bal oldali microtiája (M-III) volt. Hat esetben kétoldali microtiát (M-III) észleltek.

A 11. táblázat öt CHARGE-szindrómás UMAM-esetet foglal össze (C: coloboma, H: szív, A: choanalis atresia, R: retardált testi és/vagy szellemi fejlődés a központi idegrendszer fejlődési rendellenességével vagy a nélkül, G: genitális, E: fül CA-k). Ezen CA-asszociáció

regiszterdiagnózisa két kardinális CA-összetevőn alapul: choanalis atresia és szemcoloboma. Mindegyik esetben choanalis atresiát találtak, négynek volt colobomája, négynek pedig egyoldali fül-CA-t rögzítettek, az anotiától a II-es típusú microtiáig.

Foetalis varicellabetegség volt a regiszterdiagnózisa hat esetben a congenitalis bőrheg és az egyoldali microtia alapján (12. táblázat). A hat esetből öt édesanyánál jelentettek varicellabetegséget a terhesség ideje alatt, a harmadik és az ötödik terhességi hónap között. A bőrön lévő, általában heges sebhelyek a fertőzőes eredetű bullosus bőrelváltozások maradványai a magzatban, amelyekhez hypoplasiás vagy atrophias csontrendellenességek is kapcsolódhatnak a környező régióban. Ezek a végtag-rendellenességek a bőrhegek másodlagos következményei. A magzati bőrlaesiók a külső fület is érinthetik, amelynek következtében egyoldali és általában enyhe microtia alakulhat ki. Ezeket a pácienseket meghívtuk a

7. táblázat | Az anotiát és microtiát magába foglaló nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) hat CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens	Regiszterdiagnózis
0110	M-III	FS (FH)+FS (MH)+HD (coarctatio aortae)+OD (hypoglossia)+SK(VD)	FAV-spektrum
1100**	A	ON (HP)+AM (micro)+CK+CF+OD (Hirschsprung)	Holoprosencephalia-szekvencia
1148**	M-II	HD (VSD)+OA+OD (belek diszlokációja)+US (ureteragenesis és vesefúzió)+EX	
1251	M-II	HD (VSD)+CL/CP+UT+PY+EX	
1300**	M-II	MC+CP+OD (epevezeték-atresia)+CF+EX	
1302**	M-II	CHD (TGV+VSD+PuST+PDA)+EG (PH)+CD+SK (VD)+TE (haemangioma)	
1317	M-III	FS (FH)+BR (PC)+CHD (ASD+PDA)+UT+SK (VD)	FAV-spektrum
1325**	M-III	FS (FH)+FS (MH)+HD (VSD)+CK/US (ureteragenesis)+PY	FAV-spektrum
1347	M-III	MC+AM (micro)+HD (VSD)+IM (BA/H)+IH	
1530	A/M-III	AM (micro)+HD (VSD)+AA+UT+PY	
1665	M-II	OD (microcolin)+EG (PH)+US (urethra stenosis)+LD (alsó végtagok)+IM (BA/H)	
1792	A	FS (FH)+FS (MH)+CL/CP+OD (hypoglossia)+SK (VD)	FAV-spektrum
1911	M-III	CHD (VSD+AoSt)+UT+CF+SY+IH	
2112	A	MC+CT+CL/CP+SK (PE)+PY	
2186	M-III	HD (AoSt)+OA+UT+SY+CF	
2254	M-III	CHD (VSD+pericardialis defectus)+CL/CP+UT+PY+IH	
2259**	A	ON (HP)+AM (micro)+RS (ND)+CP+FS (koponya-CA)	Holoprosencephalia-szekvencia
2740	A	ez (LS)+BR+OU (óriás vese)+CD+OL (rövid végtagok/ujjak)	
4272	M-III	EY (LS)+HD (VSD)+SH+LD (felső)+SY	LADD-szindróma
Összesen: 19			

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Csecsemőhalál.

8. táblázat | Az anotiát és microtiát magába foglaló, nem besorolt multiplex CA-esetek (UMAM) hét, nyolc és kilenc CA-összetevővel

IN	Fül-CA	CA-komponens*	Regiszterdiagnózis
1079	M-III	AM (micro)+FS (FH)+ CP+LD+EG (PH)+SK (VD)	FAV-spektrum
1499***	M-III	HD (PDA)+UT+SH+CF+SY+EX	
2092	M-II	EY (CO)+FS (MH)+RS (CH)+RS (ND)+CP+OU (patkó alakú vese)	CHARGE-asszociáció
2345***	A	EY (LS)+HD (dextrocardia)+AA+RA+CD+SK (VD)	
2464	A	HY+CT+HD (ASD)+SH+OL (arthrogryposis)+CF	
Összesen: 5			
1246	M-I	MC+AM (micro)+FS (MH)+HD (ASD)+SK (kyphosis)+CF+OL (arthrogryposis)	COFS-szindróma
Összesen: 1			
1942**	A/A	EY (BU)+CHD (ASD+VSD)+CL/CP+SI+EG (PH)+RA+SA+TE (haemangioma)	Ivemark-szindróma
2627***	M-III	EY (BU)+FS (FH)+BR (PC)+HD (AoSt)+CF+PY+SH+EX	
4370***	A	HD (szívblokk)+HD (aneurysma)+LH+CP+AA+UT+US (hydronephrosis)+OL (ízületi kontraktúra)	
Összesen: 3			

IN: azonosítószám.

*Lásd a rövidítéseket az 1. táblázatban!

**Halott magzat.

***Csecsemőhalál.

9. táblázat | Facio-auriculo-vertebralis spektrum (oculo-auriculo-vertebralis dysplasia vagy Goldenhar-szindróma) regiszterdiagnózisú esetek adatai

IN	Nem	Arc-CA	Fül-CA típusa és oldala	Csigolya-CA	Szem- (nyelv-), szájpad-CA	Egyéb CA
0110	M	„Facialis hypoplasia”, micrognatia	M-III, egyoldali preauricularis tasakkal	Hemivertebrá, nyaki	Hypoglossia	Coarctatio aortae, dongaláb
1079	M	Malaris hypoplasia	M-III, kétoldali	Csigolyák hypoplasiája	Microphthalmus, szájpadhasadék	Végtaghiány, pseudo- hermaphroditismus
1106	F	„Facialis hypoplasia”	M-III, egyoldali	Hemivertebrá, nyaki	–	–
1317	M	„Facialis hypoplasia”, pterygium colli	M-III, egyoldali	Hemivertebrá, nyaki-mellkasi	–	Komplex szív-CA (ASD+PDA), le nem szállt herék
1325	M	Maxilla- és mandibula- hypoplasia	M-III, egyoldali	–	–	VSD, cisztikus vese (hydronephrosis), polydactylia
1792	M	Malaris hypoplasia, micrognatia	M-III, egyoldali	Hemivertebrák	Hypoglossia, ajak- és szájpadhasadék	Haemangioma
1871	M	„Facialis hypoplasia”	M-III, egyoldali	Csigolya-CA	–	Microcephalia, végtaghiány
2671	F	Malaris hypoplasia	M-III, egyoldali, preauricularis tasak	Csigolya-hypoplasia	Szájpadhasadék	–
2739	F	„Facialis hypoplasia”, nyaki cysta	M-III, egyoldali	Hemivertebrá, nyaki	–	Clitoris hypertrophia

IN: azonosítószám.
M: hímnemű; F: nőnemű.

10. táblázat | Holoprosencephalia (HP) -szekvencia regiszterdiagnózisú esetek adatai

IN	Nem	Fül-CA típusa és oldalisága	HP		Asszociált CA	
			HP	Szem	Orr/szájpad	Egyebek
1033	F	A kétoldali	+	Cyclopia	–	–
1110	M	A kétoldali	+	Microphthalmus	–	Cisztás vese, dongaláb, Hirschsprung-betegség
1444	M	A kétoldali	+	–	Az orr hiánya	–
2259	M	A egyoldali	+	Microphthalmus	Orr-CA: proboscis szájpadhasadék	Koponya-CA(?)
2689	F	M-III kétoldali	+	Buphthalmus	Ajak- és szájpadhasadék	Komplex szív-CA: ASD+aorta stenosis
6000	M	A/M-III kétoldali	+	Microphthalmus	Ajak- és szájpadhasadék	–

IN: azonosítószám.
M: hímnemű; F: nőnemű.

genetikai tanácsadó klinikára, ahol hárman megjelentek, és a vizsgálatot követően a diagnózist megerősítettük.

Végül pedig a 13. táblázat néhány major génmutáció által okozott CA-szindrómát mutat a regiszterdiagnózis alapján.

Négy esetnek BOR (branchio-oto-renalis) dysplasiája vagy Melnick–Fraser-szindrómája volt, amelyet a két meghatározó CA-komponens alapján határoztunk meg (úgy mint nyaki ciszta/fistula és microtia, preauricularis fistulával vagy a nélkül). Ezen CA-szindróma harmadik fő összetevője a vese-CA, de ezt csak egy esetben jegyez-

ték fel. Vese-CA-t a BOR-esetek csak mintegy 15%-ában találtak a későbbi feldolgozás során. Személyesen két esetet vizsgáltunk meg, akikenél igazolódott a BOR-szindróma.

Fraser (cryptophthalmus) -szindrómát két esetben igazoltunk a szem-CA alapján. A cryptophthalmus rejtett szemet jelent a palpebra fissura teljes vagy részleges hiányával. Gyakran a cryptophthalmus nevet nem ismerik az orvosok, így microphthalmusként írják le. A kétoldali microtia ugyancsak meghatározó ebben a szindrómában.

11. táblázat | CHARGE-asszociáció regiszterdiagnózisú esetek adatai

IN	Nem	Fül-CA típusa és oldalisága	Choanalís atresia	Szem	Szív	Genitáliák	Egyéb CA
1483	F	A egyoldali	+	Coloboma	Nyitott ductus arteriosus	–	Microcephalia
1542	M	A egyoldali	+	Coloboma	Fallot-tetralógia	–	Microcephalia
1664	M	M-II kétoldali	+	–	Kamrai septumdefektus	–	Renalis dysgenesis/hydronephrosis
1891	F	M-II egyoldali	+	Coloboma	–	Penis-hypoplasia	Szájpadhasadék
2092	M	M-II egyoldali	+	Coloboma	–	–	Szájpadhasadék, orr-CA, micrognathia, patkóvese

IN: azonosítószám.
M: hímnemű; F: nőnemű.

12. táblázat | Foetalis varicellabetegség regiszterdiagnózisú betegek adatai

IN	Nem	Fül-CA típusa és oldalisága	Társuló CA	Varicellabetegség a terhesség alatt (gesztációs hónap)
0436	M	M-II egyoldali	Congenitalis bőrhegek	–
0520	F	M-II egyoldali	Hypoplasiás alkar+congenitalis bőrhegek	IV
0934	M	M-II egyoldali (heges)	Congenitalis bőrhegek	IV–V
1541	F	M-II egyoldali	Congenitalis bőrhegek	III–IV
2008	M	M-II egyoldali	Rövidebb (atrophiás) alkar, congenitalis bőrhegek	V
3058	M	M-II egyoldali	Hypoplasiás jobb vállöv: scapula-alkar+congenitalis bőrhegek	V

IN: azonosítószám.
M: hímnemű; F: nőnemű.

LADD-szindrómát (lacrimo-auriculo-dento-digitalis vagy Levy–Hollister-szindróma) ugyancsak két esetben véleményeztünk két CA-összetevő (úgy mint a szem könnyrendszerének és a végtagok radiális típusú CA-ja) alapján. Mindkét esetben kétoldali microtiaja volt. Egy LADD-szindrómás páciens a tanulmány ideje alatt megvizsgáltunk.

A Treacher-Collins-szindróma (mandibulo-facialis dysostosis) nagyon jellegzetes arcfenotípussal jár együtt, de a CA leírása néha mégis problémát okoz az orvosoknak. Két esetben kísérletet tettünk regiszterdiagnózist felállítani a szem-CA, a mandibularis hypoplasia és főként kétoldali, külső hallójárat-atresiával járó anotia és microtia alapján. Mindkét eset meglátogatta a genetikai tanácsadó klinikát, és a diagnózis helytálló volt. Két másik esetben a Treacher-Collins-szindrómát kizártuk.

A Nager-szindróma (acro-facialis dysostosis) némi hasonlóságot mutat a Treacher-Collins-szindrómával, de ehhez a CA-entitáshoz – a kétoldali microtia túl – radiális típusú végtag-rendellenesség is társul.

Végezetül pedig kilenc különböző CA-szindrómát igazoltunk a kardinális CA-összetevők alapján. Nyolc CA-szindrómában az anotia és microtia CA-komponens volt, a kivételt az Ivemark-szindróma jelentette, ahol a fül-CA járulékos CA lehet.

A tanulmány fő célja az volt, hogy összehasonlítsuk az FREKF teljes adatbázisában fellelhető UMAM-esetekben a megfigyelt CA-összetevők számát és ezek elméletileg várt számát. Így összevetettük az UMAM-esetek különböző CA-komponenseinek eloszlását és gyakoriságát az összes izolált CA-eset eloszlásával és gyakoriságával (14. táblázat). Fontos megemlítenünk, hogy a facialis hypoplasiát (FH) és a mandibularis hypoplasiát (micrognathia, MH) az arc- és koponya-CA-csoportján belül megkülönböztettük, viszont a szív- és nagyér-CA-k eltérő kombinációit a komplex cardiovascularis CA-k csoportján belül értékeltük. Amikor egy esetről az egyik oldalon veseagenesis vagy -dysgenesis, a másik oldalon cysticus vese vagy a vizeletelvezető rendszer obstruktív CA-ja (például: hydronephrosis) volt, akkor ezt az esetet veseagenesisként vagy -dysgenesisként osztályoztuk.

13. táblázat | Néhány major génmutáció okozta CA-szindróma eseteinek adatai

IN	Nem	Fül-CA típusa és oldalisége	Társuló CA	A CA-szindrómák regiszterdiagnózisa
0145	F	M-III preauricularis tasakkal kétoldali	Nyaki fistula	BOR-dysplasia
1510	F	M-III preauricularis tasakkal kétoldali	Nyaki ciszta	BOR-dysplasia
1540	M	M-III egyoldali	Nyaki ciszta	BOR-dysplasia
2738	F	M-III preauricular tasakkal kétoldali	Nyaki ciszta, fuzionált vesék	BOR-dysplasia
1044	M	M-II kétoldali	Microphthalmus, gégeszűkület, syndactylia, clitoromegalia	Fraser-szindróma (cryptophthalmus)
1644	F	M-II kétoldali	Cryptophthalmus, nem leszállt herék	Fraser-szindróma (cryptophthalmus)
2596	M	M-II kétoldali	Ductus nasolacrimalis atresia, radialis típusú végtaghiány	LADD-szindróma
4272	M	M-III kétoldali	Könnrendszer-aplasia, végtaghiány, syndactylia a felső végtagokon, kamrai septumdefektus spontán záródással, hypospadias	LADD-szindróma
1898	F	A/M-III kétoldali, külső hallójárat atresiával	Coloboma a felső szemhéjon az alsó szempillák hiányával, mandibularis hypoplasia	Treacher-Collins-szindróma (mandibulo-facialis dysostosis)
3003	M	A kétoldali, a bal külső hallójárat atresiájával	Microphthalmia colobomával, malaris/facialis hypoplasia, micrognathia	Treacher-Collins-szindróma (mandibulo-facialis dysostosis)
1167	M	M-III kétoldali	Archypoplasia, szájpadhasadék, nagylábujjak aplasiája	Nager-szindróma (acro-facialis dysostosis)
2940	F	M-II kétoldali preauricularis függelék	Archypoplasia+végtaghiány, felső végtag	Nager-szindróma (acro-facialis dysostosis)
2187	M	M-I	Feszés nyak, pectus excavatum, genitális hypoplasia (pseudohermaphroditismus)	Noonan- (Turner-szerű) szindróma
1645	M	M-I kétoldali	Arachnodactylia, ízületi kontraktúrák a felső végtagon, dongaláb, kamrai septumdefektus	Beals-szindróma (kontrakturális arachnodactylia)
1942	M	A kétoldali	Komplex szív-CA-k (pitvari és kamrai septumdefektus), buphthalmus, lépagenesis, situs inversus, ajak- és szájpadhasadék, vese-hypoplasia, pseudohermaphroditismus, haemangioma	Ivemark-szindróma
1103	M	M-I kétoldali	Veseagenesis dongalábal	Potter-oligohydramnion-szekvencia
1246	M	M-I kétoldali	Microcephalia, microphthalmus, micrognathia, kyphosis, arthrogryposis/dongaláb, pitvari septumdefektus	COFS-szindróma
1272	M	M-I kétoldali	Encephalokele occipitalis, szájpadhasadék, polydactylia	Meckel-Gruber-szindróma
1633	F	M-II kétoldali	Phocomelia, ajak- és szájpadhasadék, óriás haemangioma, nem leszállt herék	Roberts-szindróma
1081	M	M-II kétoldali	Microcephalia, szájpadhasadék, micrognathia, kamrai septumdefektus, nem leszállt herék	Shprintzen- (velo-cardio-facial) szindróma
1143	M	M-III preauricularis tasakkal kétoldali	Analís atresia, radialis típusú (nagylábujj-) hiány	Townes-szindróma

IN: azonosítószám.
M: hímnemű; F: nőnemű.

14. táblázat. A VRONy adatbázisában lévő fejlődési anomáliák és az UMAM-
esetek CA-összetevőinek eloszlása és előfordulása

CA-csoportok	VRONy*		UMAM	
	No.	%	No.	%
Központi idegrendszer CA-k	1 651	7,8	40	8,8
Velőcső-rendellenességek (NTD)	1 202	5,7	3	0,7
AN=anencephalia	286	1,4	0	0,0
EN=enkephalokele, occipitalis	183	0,9	2	0,4
SB=spina bifida aperta	729	3,4	1	0,2
MC=microcephalia, elsődleges	111	0,5	16	3,5
HY=hydrocephalus, congenitalis	314	1,5	12	2,7
ON=egyéb idegrendszeri CA-k	28	0,1	6	1,3
HP=holoprosencephalia	8	0,0	6	1,3
Szem-CA-k	99	0,5	29	6,4
AM (anophthalmus)	5	0,0	1	0,2
AM (microphthalmus)	20	0,1	11	2,4
EY (B=buphthalmus)	11	0,1	3	0,7
CT=cataracta, congenitalis	33	0,2	3	0,7
EY (CO=coloboma)	18	0,1	5	1,1
EY (egyéb szem-CA-k)	12	0,1	6	1,3
LS=könnyrrendszeri CA-k	-	-	4	0,9
Arc-koponya CA-k (FS)	71	0,3	36	8,0
FH=arc/malaris hypoplasia	14	0,1	13	2,9
MH=mandibularis hypoplasia (micrognathia)	16	0,1	12	2,7
BR=nyaki ciszta, fistula, hasadék	21	0,1	6	1,3
PC=pterygium colli	20	0,1	5	1,1
Cardiovascularis rendszeri CA-k (HD)	4 480	21,2	56	12,4
CT=közös truncus	44	0,2	1	0,2
TGV=nagyér-transposition	307	1,5	0	0,0
TF=Fallot-tetralógia	223	1,1	1	0,2
VSD=kamrai septumdefektus	1 656	7,8	17	3,8
ASD=pitvari septumdefektus	467	2,2	2	0,4
LHH=hypoplasiás bal szívfél	76	0,4	2	0,4
PDA=patent ductus arteriosus	181	0,9	5	1,1
CoAo=coarctatio aortae	113	0,5	1	0,2
AoSt=aortastenosis	37	0,2	1	0,2
PuSt= pulmonaris arteriastenosis	87	0,4	1	0,2
CHD=komplex HD	84	0,4	18	4,0
HD=egyéb specifikus HD	796	3,8	5	1,1
UHD=nem osztályozott szívdefektus	409	1,9	2	0,4
Légzőrendszeri CA-k (RSC)	68	0,3	11	2,4
CH=choanalis atresia	5	0,0	5	1,1
ND=orr-CA-k	4	0,0	3	0,7
LH=tüdő-hypoplasia	23	0,1	2	0,4
RS (egyéb légzőrendszeri CA-k)	36	0,2	1	0,2
Orofacialis hasadékok (OFC)	1 976	9,3	43	9,5
CL=ajakhasadék	566	2,7	4	0,9
CL/CP=ajakhasadék szájpadasadékkal	809	3,8	20	4,4
CP=hátsó szájpadasadék	601	2,8	19	4,2

CA-csoportok	VRONy*		UMAM	
	No.	%	No.	%
Emésztőrendszeri CA-k	1 074	5,1	27	6,0
OA=nyelőcső atresia/stenosis	217	1,0	8	1,7
PS=pylorusstenosis, congenitalis	241	1,1	0	0,0
IA=vékonybél atresia/stenosis	158	0,7	1	0,2
AA=anal/rectalis atresia/stenosis	231	1,1	7	1,5
OD (egyéb emésztőrendszeri CA-k)	227	1,1	11	2,4
Genitális szerv CA-k	5 217	24,7	57	12,6
UT=nem leszállt herék	2 052	9,7	27	6,0
SH=hypospadias	3 038	14,4	12	2,7
EG (egyéb genitális szerv CA-k)	127	0,6	18	4,0
PH=pseudohermaphroditismus	63	0,3	13	2,9
HC=clitoris-hypertrophia	10	0,0	3	0,7
OEG (egyéb genitális szerv CA-k)	54	0,3	2	0,4
Vizeletvezető rendszeri CA-k	610	2,9	21	4,6
RA=vese a/dysgenesis	126	0,6	9	2,0
CK=cisztikus vesese	168	0,8	3	0,7
US=vizeletvezető rendszeri obstruktív CA-k	175	0,8	6	1,3
OU=egyéb vizeletvezető rendszeri CA-k	141	0,7	3	0,7
Csontvázrendszeri CA-k	219	1,0	23	5,1
CD=csípő cong. diszlokáció	-	-	6	1,3
VD=csigolyadefektus	12	0,1	11	2,4
PE=pectus excavatum	82	0,4	3	0,7
SK (egyéb csontvázrendszeri CA-k)	125	0,6	3	0,7
Izomzat-CA-k (MSC)	814	3,8	16	3,5
TC=torticollis	315	1,5	0	0,0
DI=rekesz-CA-k	244	1,2	4	0,9
EX=exomphalos/gastroschisis	255	1,2	5	1,1
IH=cong. lágyéksérv	-	-	7	1,5
Végtagi CA-k	4 792	22,7	74	21,0
CF=dongaláb	2 425	11,5	19	4,2
PY=polydactylia	1 087	5,1	19	4,2
SY=syndactylia	657	3,1	11	2,4
LD=végtaghiányok	548	2,6	16	3,5
OL=egyéb végtagi CA-k	75	0,4	9	2,0
Kültakaró CA-k	13	0,1	11	2,4
IM (BA/H=mell/mellbimbó a/hypoplasia)	5	0,0	5	1,1
IM (kültakaró egyéb CA)	1	0,0	0	0,0
IM (CS=congenitalis heg)	7	0,0	6	1,3
Egyéb CA-k	70	0,3	8	1,8
SA=lépagenesis	8	0,0	1	0,2
EO=endokrin szervi CA-k	14	0,1	0	0,0
SI=situs inversus	6	2	1	0,2
TE=teratoma/dermoid ciszta -óriás haemangioma	42	0,1	6	1,3
Haemangioma, óriás	25	0,1	3	0,7
Összesen	21 154	100,0	452	100,0

*Fül- és nem besorolt multiplex CA-k nélküli.

Az UMAM-esetek CA-összetevőinek megfigyelt és számított értékeinek aránya (%) az FREKF adatbázisában magasan szignifikáns különbséget mutatott a statisztikai analízis során (általános χ^2 -teszttel = 156; $p < 0,0001$, míg speciális χ^2 -teszttel = 632; $p < 0,0001$). E jelentős különbség a sokféle CA-val magyarázható. Először a fő csoportokat hasonlítottuk össze. A megfigyelt és számított értékek aránya 26,7% volt az arc-koponya CA-k csoportjában, 24% a kültakaró-CA-k csoportjában, 12,8% a szem-CA-k csoportjában, 8% a légzőszervi CA-k csoportjában és 5,1% a csontvázrendszeri CA-k csoportjában. Bár ezt a szignifikáns különbséget nem lehet a CA-csoportok általános alcsoportszámának növekedésével magyarázni, inkább a speciális alcsoportok növekedésével támasztható alá, egy kivétellel. Ez a kivétel az arc- és koponya-CA-k alcsoportja, mert minden alcsoport gyakrabban fordult elő az UMAM-esetekben. A congenitalis sebhely, a mell-mellbimbó aplasia és hypoplasia magasabb előfordulási arányt mutatott a kültakaró-CA-k csoportjában. A könnycsatorna-anomáliák, a coloboma és microphthalmia gyakrabban fordult elő a szem-CA-k csoportjában. A choanalis atresia szorosan kapcsolódott a microtiával és anotiával a légzőszervi CA-k csoportjában. A csigolya-rendellenességek dominanciát mutattak a csontvázrendszeri CA-nak csoportjában. Néhány fontos CA-csoport nem társult microtiával és anotiával, mint például a cardiovascularis CA-k (a komplex defektusok kivételével), az ajak- és szájpadhasadékok, az emésztő-, a húgyúti rendszeri CA-k (pseudohermaphroditismus kivételével) és a végtag-CA-k. A központi idegrendszer CA-i részeként a gerincvelő-záródási rendellenességek ritkábban fordultak elő, a microcephalia és főként a holoprosencephalia magasabb arányt mutatott.

Megbeszélés

A tanulmány két fő megállapítása az, hogy 1. az anotia és microtia, mint társuló CA-komponensek, nagyon jellegzetesek a nagy számukat és a speciális típusukat illetően, valamint az, hogy 2. nagyon jó eséllyel lehet regiszterdiagnózist felállítani egy-két jól ismert multiplex CA-entitás esetén az elsődleges CA-összetevők alapján. Természetesen mindenképpen ellenőrizni kell ezen szindrómák és asszociációk regiszterdiagnózisának megbízhatóságát, mivel ezeknek az eseteknek a személyes vizsgálatára csak kis számban volt lehetőségünk.

Nyilvánvalóan az FREKF adatbázisában egy erős kiválasztási torzulás van, mert néhány CA-szindrómát nem értékelhettünk ki az anotia és microtia alapján. A Down-szindrómás eseteknek kicsi a fülük (hasonló az I-es típusú microtiához), az Edwards-szindrómás esetek külső füle viszont malformált. Ezenfelül néhány más, kromoszóma-aberráció okozta CA-szindrómában ugyancsak előfordulhat anotia és microtia. Magyarországon általános szabály kromoszómaanalízist javasolni minden többszörös malformációval rendelkező páciens esetén. Ez magyarázatul szolgál a leírt kromoszóma-aberrációkkal

bíró esetek relatív magas számára. Sajnálatos módon a magyar orvosoknak nincs elég tapasztalatuk az anotiát és microtiát is magába foglaló CA-szindrómák diagnózisában, ebből kifolyólag ezek diagnózisa és/vagy a VRONY-ba történő bejelentése ritka. Azt feltételezzük, hogy a lejelentett Goldenhar- és Treacher-Collins-szindrómák nagy részében ugyancsak volt anotia és microtia is, bár ezt csak pár esetben említették. Anotiával és microtiával járó retinolsav-embryopathia azért nem fordult elő, mert ez a szer csak a késő 1990-es években került forgalomba Magyarországon.

A microtia és anotia általában egyoldali. A kétoldali esetekben, 13–22%-ban, a microtia és az anotia kombinálódott [3, 19], ami közös eredetre utal.

Vizsgálatunk kimutatótt egy fontos jelenséget is. Az UMAM-esetekben az anotia és microtia gyakran kétoldali, különösen a magasabb számú CA-komponensek esetén. Ez a megfigyelés valószínűleg az etiológiával van összefüggésben, mert a három vagy több CA-összetevőből álló multiplex CA-kat nem lehet a rendellenességek random kombinációjával magyarázni [13].

Az UMAM-esetek CA-komponenseinek előfordulása és eloszlása közötti különbségeket főként a jól ismert CA-szekvenciák, CA-szindrómák és CA-asszociációk okozzák. Tapasztalataink azt mutatták, hogy az anencephalia hiánya az UMAM-esetekben az általános orvosi gyakorlattal lehet kapcsolatban, mert ez a CA gyakran kapcsolódik fül-CA-kkal, de ezen letális magzati és újszülöttkori rendellenességben ezt figyelmen kívül hagyják. Másrészt néhány enyhe CA vagy minor anomália nagyarányú előfordulása váratlan volt az UMAM-esetekben, de a módszertannal jól magyarázható. A minor anomáliákat nem vették figyelembe az izolált CA-k előfordulásának becslésénél, így az enyhe CA-k gyakrabban alulellenőrzöttek a major CA-hoz képest.

Továbbá volt egy fontos diagnosztikai probléma a FAV-spektrum kiértékelésénél az UMAM-esetekben. A FAV-spektrum az arc- és külsőfül-CA-k legsúlyosabb megjelenése, egy adott terület fejlődési rendellenessége [20], vagy komplex CA [7], azaz egy izolált CA-entitás. A VRONY és az FREKF felállításánál ezeket a CA-kat multiplex CA-nak tekintették. Valójában a microtiát (I–III) és anotiát (IV) szükségszerű lenne kiegészíteni a FAV-spektrummal, mint V-ös típussal. Az V-ös típus, a fül komplex CA-ja, mint facio-auriculo-vertebralis spektrum (FAVS) [21] vagy oculo-auriculo-vertebralis dysplasia/spektrum (OAV dysplasia vagy OAVS) [17, 22, 23]. E rendellenességek megjelenésének különböző fokozatai vannak: 1. egyoldali microtia hemifacialis (malaris) microsomiával, 2. Goldenhar-szindróma (egyoldali microtia, kicsi, malformált mandibula és nyaki csigolya CA) [24] és 3. OAV-dysplasia (egyoldali microtia, kicsi malformált mandibula, a nyaki csigolyák CA-ja és szem-CA, főként epibulbaris dermoid, de felső szemhéjbemetszés és microphthalmia ugyancsak előfordulhat).

Hat UMAM-esetnek holoprosencephalia-szekvencia regiszterdiagnózisa volt, bár előzőleg ennek a CA-

komponensei között korábban anotia és microtia nem szerepelt. A holoprosencephalia születés kori előfordulási gyakorisága 1/16 000 születés, heterogén eredettel, beleértve az autoszomális dominánst, a recesszívot és az X-hez kötött major génmutációt Mendel szerinti öröklődéssel, valamint a kromoszóma-rendellenességeket és olyan teratogén okokat, mint például az anyai diabetes [25]. Az utóbbi időben a nem random és visszatérő kromoszóma-aberrációk, valamint néhány génmutáció azonosítása alapján a holoprosencephalia több típusát megkülönböztették. A prechordialis mesoderma előre migrál a gerinchúr előtti területre a megtermékenyítést követő harmadik héten. Ennek a magzati rendellenességnek a másodlagos következményei az előagy- és középarc-CA-k. Tehát a holoprosencephalia-szekvencia a fejlődési zavarok mértékének széles spektrumát fedi le a hypertelorismustól (mint minor anomália) a legsúlyosabb cyclopiáig (mint letális CA). Ez a széles spektrum heterogén CA-kat foglal magába, de vizsgálatunkban csak nagyon súlyos (letális) anotiával és microtiával járó esetek szerepeltek. Egyébként hasonló tényeket találtak az olasz regiszterben is [3].

Megkíséreltük a CHARGE-asszociáció regiszterdiagnózisának meghatározását az UMAM-esetekben a CA-komponensek alapján, amely nagyon nehéznek bizonyult a ritka és jellegzetes CA-összetevők miatt (például choanalis atresia és coloboma) [26]. A CHARGE-asszociáció eredete nem tisztázott, az újbóli előfordulás kockázata alacsony, körülbelül 8% [27]. A külsőfül-rendellenesség fontos része a CHARGE-szindrómának [28, 29].

A tanulmány nem várt felfedezése a foetalis varicella-betegség nagyszámú megjelenése, a jól ismert bőrheggedéssel, csontdefektussal és féloldali microtiával [30].

Korábban *Melnick és mtsai* [31] leírták egy szindróma családi halmozódását, amely kevert típusú halláscsökkenéssel jár a Mondini-típusú cochlearis malformatio és stapes fixatio következtében. Továbbá jellegzetes fejlődési rendellenesség még a csésze alakú, előrehajló fülkagyló, a kétoldali praehelicalis tasak, a kétoldali nyaki hasadék vagy fistula és a kétoldali vesedysplasia. Később, *Fraser és mtsai* [32] leírták a BOR-szindrómával való hasonlóságot, és hangsúlyozták, hogy a BOR-szindróma gyakorisága nagyobb lehet, mint azt általában feltételezik [33]. Így a négy esetünk a 156 UMAM-esetből alátámaszthatja ezt az állítást.

Más CA-kal együtt a cryptophthalmust *Fraser* [34] írta le, és később ezt a szindrómát rendellenességek széles spektrumával együtt más esetekben is diagnosztizálták.

A LADD-szindrómát egymástól függetlenül *Levy* [35] és *Hollister és mtsai* [36] rögzítették.

Treacher-Collins-szindrómában a coloboma az alsó szemhéjon van és nem a felső szemhéjon, ahogy ez a Goldenhar-szindrómában van. A szindróma elnevezése nem helyes. Ezt a szindrómát részben *Thomson* írta le 1840-ben [37], részben *Fazen és mtsai* [38], akik kötőjellel látták el az elnevezést (úgy mint Treacher-Collins-

szindróma), mivel *Treacher* egy volt *dr. Collins* [39] felvett nevei közül. A fül malformáció és a halláscsökkenés jellegzetes a Treacher-Collins-szindrómás betegekben [40].

A Nager-szindrómát, mint specifikus CA-entitást, *Nager* és *Reynier* [41] jegyezték fel, de később acrofacialis dysostosisnak nevezték a fül érintettségével [42].

Végezetül pedig kísérletet tettünk további kilenc különféle CA-entitás regiszterdiagnózisának meghatározására az UMAM-esetek elsődleges CA-i alapján. A Noonan-, Roberts- és Shprintzen-szindróma diagnózist három esetben klinikailag megerősítettük. A boncolási jegyzőkönyv elérhető volt a COFS és a Meckel-Gruber-szindrómás eseteknél. A háromból egy esetben nem volt Mendel szerinti öröklődés a major génmutációk következtében, mert a microtia a renalis dysgenesis következtében kialakult oligohydramnion másodlagos következménye volt a Potter-szekvenciában.

Anyagunk erőssége egyrészt az etnikailag homogén magyar (kaukázusi) populáción alapuló VRONy és FREKF adatbázis. Továbbá az, hogy a fül-CA-k diagnosztikai orvosi bejelentéseken alapultak, de a VRONy adatbázisában ellenőrizték, és később, amennyiben szükséges volt, módosították az FREKF adatbázisában is.

Azonban ezen adatbázisnak is vannak határai. 1. A fül-CA-k osztályozása az orvosi dokumentáció alapján megbízhatatlan a VRONy adatbázisban, így ezek az esetek csak utánkötés és a diagnózis ellenőrzése után voltak alkalmasak tudományos célokra. 2. Jelentős mennyiségű eset veszett el a VRONy adatbázisából az FREKF adatbázisa számára. Ez részben az adatok tisztázásával volt kapcsolatban, részben viszont nem volt szignifikáns szelekciós hiba a hitelességet vizsgáló tanulmány szerint [43]. 3. Továbbá a fül-CA-kat nem lehetett értékelni a megadott CA-szindrómákban, mivel ezeket általában csak nevük szerint jelentették anélkül, hogy a CA-komponensek teljes listáját megadták volna.

A multiplex CA-k legnagyobb részét nem lehetett körülhatárolni, mint CA-szindróma vagy CA-asszociáció, annak ellenére, hogy a három vagy több CA-komponensből álló multiplex CA-k körülbelül 98%-a nem random kombinációk [13]. Az orvosok gyakorlatának fejlesztése szükséges ahhoz, hogy korábban már körülhatárolt CA-szindrómákat és CA-asszociációkat észrevegyenek és diagnosztizáljanak. A CA-entitások felismerése segít etiológiájuk jobb megismerésében. Ez a tudás az egyik kritériuma annak, hogy az újbóli előfordulás kockázatát meg lehessen becsülni a genetikai konzultáció során, és meg tudjunk előzni specifikus CA-szindrómákat. Például: a foetalis varicellabetegség kivédése olyan nők terhesség előtti vakcinációjával, akik korábban nem estek át varicellabetegségen vagy vakcináción. Végezetül pedig fontos tudni, hogy a multiplex CA-entitások a humán teratogének legérzékenyebb indikátorai [44].

Összegezve: A fül-CA-kat is magukba foglaló, nem besorolt, többszörös fejlődési rendellenességek kiértékelése fontosnak tűnik, mert segíthet egy korábban már

körülhatárolt multiplex CA-entitás azonosításában, és új CA-szindrómák, CA-asszociációk meghatározásában. A CA-entítások diagnózisa hozzájárul ahhoz, hogy jobban meg tudjuk becsülni a prognózisukat, az újbóli előfordulás kockázatát, és végezetül segít felkészülni a megelőzésükre.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak dr. Czeizel Endrének a nagy populáción alapuló adatbázis rendelkezésre bocsátásáért és az értékelésében nyújtott segítségéért.

Irodalom

- [1] Carey, J. C., Park, S. A. H., Muntz, H. R.: External ear. In: Stevenson, E. D., Hall, J. G., Goodman, R. M. (eds.): Human malformations and related anomalies. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2006, 329–335.
- [2] Castilla, E. E., Orioli, I. M.: Prevalence rates of microtia in South America. *Int. J. Epidemiol.*, 1986, 15, 364–368.
- [3] Mastroiacovo, P., Corchia, C., Botto, L. D. és mtsai: Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births. *J. Med. Genet.*, 1995, 35, 453–457.
- [4] Suutarla, S., Rautio, J., Ritvanen, J. és mtsai: Microtia in Finland: comparison of characteristic in different populations. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2007, 71, 1211–1217.
- [5] Canfield, M. A., Langlois, P. H., Nguyen, L. M. és mtsai: Epidemiologic features and clinical subgroups of anotia/microtia in Texas. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2009, 85, 905–913.
- [6] Kountakis, S. E., Helidonis, W., Jahrsdoerfer, R. A.: Microtia grade as an indicator of middle ear development in aural atresia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1995, 121, 885–886.
- [7] Czeizel, A. E., Tusnády, G.: Aetiological studies in common isolated congenital abnormalities in Hungary. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982.
- [8] Czeizel, A. E., Telegdi, L., Tusnády, G.: Multiple Congenital Abnormalities. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988.
- [9] Aase, J. M., Tegtmeier, R. E.: Microtia in New Mexico: Evidence for multifactorial causation. In: Numerical taxonomy of birth defects and polygenic disorders. *Birth Defects Orig. Art. Ser. White-Plains, National Foundation March of Dimes.* 1979, XIII (3A), 113–116.
- [10] Czeizel, A. E., Rockenbauer, M., Siffel, Cs. és mtsai: Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980–1996. *Teratology*, 2001, 63, 176–185.
- [11] Czeizel, A. E.: The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology*, 1997, 55, 299–305.
- [12] Czeizel, A. E., Intödy, Zs., Modell, B.: What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *Br. Med. J.*, 1993, 306, 499–503.
- [13] Puho, H. E., Czeizel, A. E., Ács, N. és mtsai: Birth outcomes of cases with unclassified multiple congenital abnormalities and pregnancy complications in their mothers depending on the number of component defects. Population-based case-control study. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 2008, 48, 126–136.
- [14] Paput, L., Bánbidy, F., Czeizel, A. E.: Prevalence at birth of congenital abnormalities (microtia/anotia) of external ears in Hungary. *Am. J. Otolaryngol.* (submitted).
- [15] Marx, H.: Die Missbildungen des Ohres. In: Denker, A., Hahler, O. (eds.): *Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit einschluß der Grenzgebiete.* Vol. VI. Springer Verlag, Berlin, 1926, 131. In: Henke, F., Lubarsch, O. (eds.): *Handbuch der Spez. Path. Anat. Hist.* Vol. 12. Springer Verlag, Berlin, 1926, 620–625.
- [16] Meurman, Y.: Congenital microtia and meatal atresia. *Arch. Otolaryngol.*, 1957, 66, 443–419.
- [17] Tasse, C., Bobringer, S., Fischer, S. és mtsai: Oculo-auriculo-vertebral spectrum (OAVS): clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal a new classification. *Eur. J. Med. Genet.*, 2005, 48, 397–411.
- [18] Khoury, M. J., James, L. M., Erickson, J. D.: On the measurement and interpretation of birth defect association in epidemiologic studies. *Am. J. Med. Genet.*, 1990, 37, 229–236.
- [19] Harris, J., Kallen, B., Robert, E.: The epidemiology of anotia and microtia. *J. Med. Genet.*, 1996, 33, 809–813.
- [20] Opitz, J. M.: The developmental field concept in clinical genetics. *J. Pediatr.*, 1982, 101, 803–809.
- [21] Gorlin, R. J., Jue, K. L., Jacobsen, U. és mtsai: Oculoauricularvertebral dysplasia. *J. Pediatr.*, 1963, 63, 991–999.
- [22] Rollnick, B. R., Kaye, C. I., Nagatoshi, W. és mtsai: Oculoauriculo-vertebral dysplasia and variants: phenotypic characteristics of 294 patients. *Am. J. Med. Genet.*, 1987, 26, 361–375.
- [23] Poswillo, D.: The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral. Surg.*, 1973, 35, 302–328.
- [24] Goldenhar, M.: Associations malformatives de l’oeil et l’oreille: en particulier, le syndrome: dermoide epibulbaire-appendices auriculaires-fistula auris congenital et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. *J. Genet. Hum.*, 1952, 1, 243–282.
- [25] Muenke, M.: Holoprosencephaly as a genetic model for normal craniofacial development. *Semin. Dev. Biol.*, 1994, 5, 293–301.
- [26] Pagon, R. A., Graham, J. M. Jr., Zonanan, J. és mtsai: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J. Pediatr.*, 1981, 99, 223–227.
- [27] Davenport, S. L. H., Hefner, M. A., Thelin, J. W.: CHARGE syndrome. Part I. External ear anomalies. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 1986, 12, 137–143.
- [28] Tellier, A. L., Cormier-Daire, V., Abadies, V. és mtsai: CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 76, 402–409.
- [29] Abadie, V., Wiener-Vacher, S., Morriseau-Durand, M. P. és mtsai: Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur. J. Pediatr.*, 2000, 159, 569–574.
- [30] Gidai, J., Bács, E., Czeizel, A. E.: Fetalis varicella betegség. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 368–378.
- [31] Melnick, M., Bixler, D., Silk, K. és mtsai: Autosomal dominant branchio-otorenal dysplasia. *Birth Defect Orig. Art. Ser.*, 1975, XI, 121–128.
- [32] Fraser, F. C., Ling, D., Clogg, D. és mtsai: Genetic aspect of the BOR syndrome-branchial fistula, ear pits, hearing loss and renal anomalies. *Am. J. Med. Genet.*, 1978, 2, 241–252.
- [33] Fraser, F. C., Sproule, J. R., Halal, F.: Frequency of the branchio-otorenal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *Am. J. Med. Genet.*, 1980, 7, 341–349.
- [34] Fraser, G. R.: Our genetic “load”: a review of some aspect of genetical variation. *Ann. Hum. Genet.*, 1962, 25, 387–415.
- [35] Levy, W. J.: Mesoectodermal dysplasia: a new combination of anomalies. *Am. J. Ophthalmol.*, 1967, 63, 978–982.
- [36] Hollister, D. W., Klein, S. H., Dejager, H. J. és mtsai: The lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome. *J. Pediatr.*, 1973, 83, 438–444.
- [37] Jones, K. L.: Smith’s Recognizable Patterns of Humna malformation. 4th ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 1988.
- [38] Fazan, L. E., Elmore, J., Nadler, H. L.: Mandibulo-facial dysostosis (Treacher-Collins syndrome). *Am. J. Dis. Child.* 1967, 113, 405–410.
- [39] Collins, E.: Case with symmetrical congenital notches in the outlet of each lower lid and defective development of the malar bones. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1900, 20, 90, cit. Jones K.L., 1988.

- [40] *Pron, G., Galloway, C., Armstrong, D. és mtsa:* Ear malformation and hearing loss in patients with Treacher Collins syndrome. *Cleft Palate Craniofacial J.*, 1993, 30, 97–103.
- [41] *Nager, F. R., de Reynier, J. P.:* Das Geborerorgan bei den angeborenen Kopfmisbildungen. *Pract. Otolaryng.*, 1948, 10 (Suppl. 2), 1,128–132.
- [42] *Herrmann, B. W., Karzon, R., Molter, D. W.:* Otologic and audiologic features of Nager acrofacial dysostosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2005, 69, 1053–1059.
- [43] *Czeizel, A. E., Petik, D., Vargha, P.:* Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid Drug Safety*, 2003, 12, 409–416.
- [44] *Czeizel, A. E.:* The estimation of human teratogenic/fetotoxic risk of exposures to drugs on the basis of Hungarian experience: a critical evaluation of clinical and epidemiological models of human teratology. *Exp. Opin. Drug Safety*, 2009, 8, 283–303.

(Paput László dr., Falvai Judit dr.,
Budapest, Podmaniczky u. 109–111., 1062
e-mail: paputlaszlo@freemail.hu,
judit.falvai@gmail.com

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkrt.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.