



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΑ**

ΣΟΦΙΑ ΝΤΟΥΖΓΟΥ

**ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ
ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ**

Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Πειραιάς, 2013



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΑ**

ΣΟΦΙΑ ΝΤΟΥΖΓΟΥ

**ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΕΝΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟ
ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ**

Επιβλέπων Καθηγητής : Ιωάννης Πολλάλης

Μελέτη για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Πειραιάς, 2013



**UNIVERSITY OF
PIRAEUS**

POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME

HEALTH MANAGEMENT



**TEI OF
PIRAEUS**

SOFIA DOUZGOU

**STRATEGIC MANAGEMENT OF A WEB-BASED SYSTEM FOR THE
CLINICAL DIAGNOSIS OF RARE GENETIC SYNDROMES**

Graduate Thesis

Piraeus, 2013

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ (ACKNOWLEDGEMENTS)

Το έργο *DYSCERNE* χρηματοδοτήθηκε με επιχορηγήση από τον Εκτελεστικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης, την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Γενετικής και το Κέντρο Βιοϊατρικής Έρευνας του Μάντσεστερ.

Για την ολοκλήρωση της παρακάτω εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επίτιμη καθηγήτρια ιατρικής γενετικής του Π/Ν του *Manchester*, *Professor Jill Clayton-Smith*. Η *Jill* είναι ο ιθύνων νους του έργου και ο βασικός υποκινητής μου. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την επίτιμη καθηγήτρια ιατρικής γενετικής του Π/Ν του *Manchester* και σύμβολο της παγκόσμιας κλινικής γενετικής, *Professor Dian Donnai* για την πίστη της σε εμένα. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον καθηγητή του Οικονομικού τμήματος του Π/Ν Πειραιά κ Ιωάννη Πολλάλη που κατάλαβε την αξία αυτού του έργου; οι διαλέξεις του ήταν μια όαση στην Αθήνα του 2011-2013.

Ειδικά ευχαριστήρια στις οικογένειες των ασθενών που συμμετείχαν, ανώνυμα.

Ευχαριστώ τον αδερφό μου, τον Γιάννη μου.

Η εργασία αυτή είναι αφιερωμένη στις *Nadezhda Tolokonnikova* και *Maria Alyokhina* και στον *Killah P*, νεαρά θύματα πολιτικού ολοκληρωτισμού του 21^{ου} αιώνα.

Περίληψη και Λέξεις – Κλειδιά

Το 2007, το έργο *DYSCERNE* χρηματοδοτήθηκε από τον Εκτελεστικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EU DG Sanco), ως πιλοτικό πρόγραμμα που αποσκοπεί στη δημιουργία ενός δικτύου εμπειρογνωμοσύνης για τις σπάνιες παθήσεις με δυσμορφίες. Στο πλαίσιο του έργου *DYSCERNE* συστάθηκε ένα δυσμορφολογικό σύστημα διάγνωσης (DDS) με στόχο τη διευκόλυνση ιατρών από όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση να υποβάλουν ηλεκτρονικά περιστατικά προς διάγνωση, μέσω της χρήσης μίας ασφαλούς διασύνδεσης βασισμένης στο διαδίκτυο που φιλοξενείται σε καθορισμένα σημεία πρόσβασης (κόμβοι υποβολής), σε 26 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Στη παρούσα εργασία περιγράφεται ο σχεδιασμός καθώς και τα αποτελέσματα της εν λόγω υπηρεσίας για 200 περιστατικά τα οποία υποβλήθηκαν στο σύστημα διαδοχικά, μεταξύ Ιανουαρίου 2010-Ιανουαρίου 2012. Κάθε υπόθεση εξετάστηκε, κατά μέσο όρο, από 5 σχολιαστές εμπειρογνώμονες. Προτάθηκαν, ανά περίπτωση, 3 πιθανές διαγνώσεις, κατά μέσο όρο. Στο 22,5% των περιπτώσεων, επιτεύχθηκε συναίνεση των σχολιαστών εμπειρογνομόνων σχετικά με την κλινική διάγνωση. Προτάθηκαν γενετικές εξετάσεις στο 70,5% των περιπτώσεων, ενώ οι εμπειρογνώμονες εισηγήθηκαν περαιτέρω διαγνωστικές έρευνες, εργαστηριακές και απεικονιστικές, στο 35,5% και το 26% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Στο 23,5% των περιπτώσεων, προτάθηκαν περαιτέρω γνωμοδοτήσεις ειδικών. Σαράντα - τρεις περιπτώσεις υποβλήθηκαν με προσωρινή διάγνωση, η οποία επιβεβαιώθηκε από τους σχολιαστές μόνο στο 26% των περιπτώσεων. Συνολικά, για τη διάγνωση των 200 περιπτώσεων, ελήφθησαν υπόψη στην διαφορική διάγνωση 181 πολύ ή εξαιρετικά σπάνια γενετικά σύνδρομα. Σε 2 περιπτώσεις, οι σχολιαστές υποστήριξαν ότι οι διαπιστώσεις αντιπροσώπευαν νέο σύνδρομο/κλινική οντότητα και σε ένα από αυτά ανακαλύφθηκε στη συνέχεια η υποκείμενη γενετική αιτία. Άλλα οφέλη του συστήματος είναι η δυνατότητα να κατευθύνονται τα περιστατικά σε συγκεκριμένα κέντρα για τις διαγνωστικές δοκιμές ή η συμμετοχή σε ερευνητικά και εκπαιδευτικά προγράμματα.

Λέξεις-κλειδιά: δυσμορφολογία, σύνδρομο, υπηρεσίες κλινικής γενετικής, γενετικές δοκιμές, διαδίκτυο.

Sofia Douzgou

Strategic Management Of A Web-Based System For The Clinical Diagnosis Of Rare Genetic Syndromes.

Graduate Thesis Submitted for the Degree “Master in Health Management” University of Piraeus- TEI of Piraeus, Greece.

Supervisors: Professor Jill Clayton-Smith, Professor Ioannis Pollalis

ABSTRACT

In 2007, the DYSCERNE project was funded by the European Commission Public Health Executive Agency (EU DG Sanco) as a pilot project aimed at setting up a network of expertise for rare dysmorphic disorders. As part of the DYSCERNE project a Dysmorphology Diagnostic System (DDS) was set up to enable clinicians throughout the EU to submit cases electronically for diagnosis using a secure, web-based interface, hosted at specified access points (Submitting nodes), in 26 different European countries. We report the outcome of this service for 200 cases submitted consecutively between January 2010-January 2012. Each case was reviewed by an average of 5 expert reviewers. An average of 3 possible syndromic diagnoses were suggested per case. In 22.5% of cases, a consensus clinical diagnosis was reached. Genetic testing was suggested in 70.5% of cases while further laboratory investigations and diagnostic imaging were recommended in 35.5% and 26% of the cases, respectively. Further specialist opinions were suggested in 23.5% of the cases. Forty-three cases were submitted with a provisional diagnosis but these were confirmed by the reviewers in only 26%. Overall, a total of 181 very rare or extremely rare genetic syndromes were considered in the differential diagnosis of the 200 cases. In 2 cases the reviewers suggested that the findings represented a new syndrome and in one of these the underlying genetic cause was subsequently identified. Other benefits of the submission process included the possibility of directing case submitters to specific centres for diagnostic

testing or participation in research and educational benefit derived for both case submitters and reviewers.

With the wide availability of internet access, databases have become an integral aspect of practice in clinical genetics and dysmorphology. Available resources to date include, among others, the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA) and the European resource for information on rare disorders, Orphanet (Institut National de la Santé et de la Recherche medicale, Paris, France). However, dysmorphologists prefer specialised databases, such as the Winter–Baraitser Dysmorphology Database from the London Medical Databases and POSSUM, Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations, for their content. In particular, the reference images of the conditions and syndromes within these databases often trigger diagnostic insights to prompt diagnosis. The diagnostic value of these resources has proven significant in clinical-genetic discussion groups and dysmorphology education. This study proves that it is possible for expert reviewers to make a clinical genetic diagnosis on the basis of web-organised, representative, consented, clinical photographs of patients and short clinical summaries.

The percentage of cases in which diagnoses were suggested by the DDS was 22.5%. Dysmorphologists have long recognised the value of peer review of their cases as an adjunct to making a diagnosis for patients and their families with rare genetic conditions. This is the first study that formally describes the clinical diagnostic rate of a dysmorphology discussion group and the types of diagnosis suggested. The rarity of these diseases highlights why a consensus expert opinion is so valuable. In an attempt to test whether there was any correlation between the level of expertise of the submitting node and the likelihood of the panel giving a diagnosis, we designated all of the submitting nodes as either established (E) or developing (D) in the limited number of cases with laboratory feedback (Table 4). The odds ratio calculated in this way shows that if the case was submitted from an established node, the DYSCERNE diagnosis was 7.714 times more likely to be positive rather than if the case was submitted from a developing node.

This work was funded as a research study and, of course, if the DDS were to be employed in clinical practice then costs would be incurred. On average, cases where a consensus opinion was reached were reviewed by five reviewers, and based on practice in

our own center we would estimate that 10–15 min of reviewer time was spent on each case. While collating results, the diagnosis suggested at the top was the one in which most experts agreed, and if three or more experts agreed on a single diagnosis this was considered as a strong evidence for the diagnosis. Further reviewers were senior clinicians paid at consultant level. Costs would vary depending on the typical salary for the country involved but are estimated at 16 Euros per case per reviewer for reviewer time, given the typical review panel of five experts. Added to this would be the costs for hosting of the website (7 Euros per case if utilised to full capacity) and for the clinical coordinator collating reports (40 Euros per case if salaried). An estimated cost per case might therefore be 127 Euros. Even if this is an underestimate of the time taken, it compares very favourably to an average genetic test of 500 Euros for a single gene or 1500 Euros for a ‘panel’ test or exome using NextGeneration sequencing. Of course clinical diagnoses would need to be confirmed, but targeted testing would probably be cheaper than organising a whole battery of tests with no specific diagnosis in mind. In addition, some suggested clinical diagnoses would not be detected or would be difficult to detect on routine genetic testing, for example, teratogenic syndromes or some mosaic disorders.

The marked differences in the provision of genetic services between countries have obvious consequences for access to diagnosis. In some countries, diagnostic genetic testing is partly or wholly provided from commercial, private settings. The DDS is currently available to a number of professionals and to their patients in many countries with staffing shortages in clinical genetics or where access to more modern genetic diagnostic technologies is not available or is limited by a significant economic burden on the family. Thus, it is particularly relevant for low/middle income or developing countries. The DDS system was particularly helpful for professionals working in isolation or in developing countries. To access the system, a professional needs to be granted a site licence, however, the number of which remains limited at this point in time.

The DECR provided at the end of the evaluation of each case is a document sent to the submitting node electronically, with immediate benefits for the patient and the family. The DDS has an impact on the management of the patient, with advice about clinically relevant genetic or other investigations, imaging studies, recommendations for further specialised opinions, screening and, in some cases, treatment. Most importantly, in the cases

of consensus clinical diagnosis, a recurrence risk was given that aided genetic counselling of the individual or the family. In some cases where a specific diagnosis could not be offered, the submitting clinician was at least directed to a group of disorders. A total of 23 different groups of disorders were differentially diagnosed in these cases. We think that assigning a condition to one of these groups is clinically relevant, as it might prove useful in the future for the families with a tentative diagnosis as laboratory diagnostic capabilities increase.

The contribution of the DDS to arriving at a diagnosis compares favourably to the types of genetic testing, such as chromosomal microarray analysis (aCGH). The diagnostic yield of aCGH was identified as 8.5% according to a recent study of >2000 postnatal cases. Of note, most cases accepted onto the DDS had negative or nonclinically relevant aCGH results. Though the use of aCGH as an initial screening test is becoming a standard clinical practice, our findings reinforce the fact that the DDS serves as a further tool in the diagnostic armamentarium for the specific group of dysmorphic patients in which standard laboratory investigations have given normal results, as it may lead to the suggestion of a clinical diagnosis that was previously not considered and thus allow the targeting of further specific diagnostic testing. However, we accept that clinical diagnoses are not always confirmed on testing and that any clinical diagnosis suggested in an individual case also needs to be considered in the context of molecular findings to arrive at the correct diagnosis on which management and counselling decisions are based.

We believe that platforms such as the DDS will have a place even in the era of NextGeneration Sequencing. This technology is still not widely available and there are several congenital dysmorphic conditions that are caused by environmental, multifactorial or epigenetic causes not diagnosed by this method. As it has always been the case in health services, a clinical insight often directs targeted testing and might save the cost of a whole-genome sequencing technique. Moreover, as laboratory diagnosis of rare dysmorphic syndromes improves, the attention of the clinical geneticist will shift to the clinical management of these patients that can be facilitated by systems such as the DDS. This type of approach could be a future model for regional genetic services as has already been tested in central Italy. It might be of value, particularly, where an urgent opinion is needed to facilitate the management of a newborn patient or to determine recurrence risk in a pregnant member of the family.

There are significant limitations to be considered regarding wider implementation of the DDS. DYSCERNE is a clinical genetic service that provides expert clinical opinions. Follow-up of the suggested diagnoses, decisions regarding genetic testing and the management of the patient/family are left to the judgement of the submitting clinician. This current study was not specifically designed to explore the results of the suggested genetic tests, as the decisions to undertake such tests and their availability were out of our control. In an effort to seek more objective feedback, we approached 40 randomly selected submitting clinicians to ask them what actions they took upon receiving the DYSCERNE diagnosis, and this provided some limited feedback on the genetic-testing results.

Sustainability is the main issue, as currently the coordinator and the expert reviewers participate free of charge. The case submission forms require careful completion by submitting clinicians, and gatekeeping is a time-consuming process. Only a finite number of cases can be reviewed at any point in time. In some case, particularly those with fewer dysmorphic features, there was no response or low response from reviewers. Despite these limitations, these results demonstrate that the DDS system is a digital clinical genetic service that can improve accessibility and delivery of high-quality diagnostic services and fulfill individual needs for diagnosis as identified by user groups.

In the era of genomic medicine, the integration of the trained intuition of dysmorphology and NextGeneration sequencing would be very productive in research and clinical translation.

Keywords: dysmorphology, syndrome, clinical genetics, service, genetic testing, digital, internet, network, expertise.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	Σελίδα 1
Συγγενείς ανωμαλίες και δυσμορφικά σύνδρομα	1
Κλινικός γενετιστής και Δυσμορφολογία	4
Παροχή υπηρεσίας Κλινικής Γενετικής	5
Παροχή υπηρεσίας Κλινικής Γενετικής στον τομέα των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων	7
Εξωτερική ανάθεση στο πλήθος, « <i>Crowdsourcing</i> »	10
<i>Ορισμός</i>	10
<i>Κίνητρα του πλήθους</i>	12
Συνεργατικές Κοινότητες που βασίζονται στο πλήθος, « <i>Crowd Collaborative Communities</i> »	12
ΜΕΘΟΔΟΙ	14
Υπηρεσία <i>DYSCERNE</i> : Δυσμορφολογία από απόσταση	14
ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	20
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	21
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	27
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	33
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	35

Κατάλογος Πινάκων, Εικόνων, Σχημάτων και Διαγραμμάτων

Εικόνα 1	Σελίδα 8
Πίνακας 1	9
Εικόνα 2	15
Εικόνα 3	15
Πίνακας 2	16
Διάγραμμα	19
Πίνακας 3	21
Πίνακας 4	23-24
Πίνακας 5	26
Συμπληρωματικός Πίνακας 1	33
Συμπληρωματική Εικόνα 1	34

Συνομειώσεις

Δυσμορφολογικό Διαγνωστικό Σύστημα	ΔΔΣ
<i>Dysmorphology Diagnostic System</i>	
Ευρωπαϊκή Ένωση	ΕΕ
Έκθεση εμπειρογνομένων <i>DYSCERNE</i>	ΕΕΠ
<i>DYSCERNE Expert Case Report</i>	
Πανεπιστήμιο	Π/Ν
Συγγενείς ανωμαλίες	ΣΑς
Χρωμοσωματική ανάλυση με μικροσυτοιχίες	aCGH

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει υπολογιστεί ότι ένα στα σαράντα νεογνά (2,5%) γεννιούνται με συγγενείς ανωμαλίες οι οποίες είναι υπεύθυνες για το 20-30% των νεογνικών και το 30-50% των βρεφικών θανάτων (*Mathews and MacDorman, 2006*). Μια μελέτη της ποσοτικοποίησης της επίδρασης των γενετικών ασθενειών σε νοσοκομειακό τμήμα Παιδιατρικής στον Καναδά έδειξε ότι το 71% των εισαγωγών στο νοσοκομείο είχε μια υποκείμενη διαταραχή με σημαντική γενετική συνιστώσα (*McCandless κ.α. 2004*). Ατομικά, τα περισσότερα από τα 4.200 αναγνωρισμένα δυσμορφικά σύνδρομα είναι σπάνια αλλά, συλλογικά, προκαλούν υψηλή νοσηρότητα (*Wilson, 1992, Winter, 1996*). Γι αυτό το λόγο είναι σημαντικό να γίνεται σωστή και έγκαιρη διάγνωση στους ασθενείς καθώς και να κατευθύνονται σε κατάλληλα μονοπάτια κλινικής διαχείρισης.

Υπάρχουν σχετικά λίγοι ειδικοί στην κλινική δυσμορφολογία και Κέντρα Εμπειρογνομόνων (πρώην Κέντρα Αναφοράς) για ασθενείς με δυσμορφικά σύνδρομα έχουν συσταθεί σε ορισμένες χώρες εντός της ΕΕ (*Ayme and Rodwell, 2012*). Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών συνεπάγεται ότι ακόμη και στα κέντρα αυτά, η εμπειρία μπορεί να είναι περιορισμένη, με αποτέλεσμα μια καθυστερημένη ή αβέβαιη διάγνωση, η οποία υπολογίζεται έως 38% των περιπτώσεων σε μια μελέτη από τους *Moeschler κ.α. (2006)*. Η πρόσβαση σε εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγους ποικίλλει ευρέως σε όλη την ΕΕ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει υπάρξει επίσημο δίκτυο δυσμορφολογίας, και αν και υπάρχει σημαντική γνώση και εμπειρία στο πλαίσιο των υφιστάμενων ευρωπαϊκών κέντρων εμπειρογνομοσύνης, οι διάυλοι επικοινωνίας μεταξύ των κέντρων είναι ανεπίσημοι και ασυνεπείς.

Οι παραπάνω λόγοι συντείνουν στο γεγονός ότι δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η συναίνεση σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα αποτελεσματικότητας και αξιολόγησης της κλινικής γενετικής υπηρεσίας, δηλαδή σχετικά με το πώς θα μετρηθεί και αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της ιατρικής υπηρεσίας στην ομάδα των ασθενών με δυσμορφικά σύνδρομα.

Συγγενείς ανωμαλίες και δυσμορφικά σύνδρομα

Μεταξύ των πολλών προβλημάτων που προκύπτουν κατά την πρακτική της κλινικής γενετικής, ίσως τα πιο περίπλοκα, όσον αφορά την κατανόηση της παθογένεσης, αντιπροσωπεύουν οι ασθένειες που χαρακτηρίζονται από την παρουσία συγγενών ανωμαλιών. Ο Winter (1996) εκτίμησε ότι περίπου 1 στα 40 (2,5%) νεογνά έχει αναγνωρίσιμες συγγενείς ανωμαλίες κατά τη γέννηση. Αυτές, στο ήμισυ των περιπτώσεων εμφανίζονται ως μονήρεις και στο υπόλοιπο ήμισυ ως πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες. Επίσης, έχει εκτιμηθεί ότι εκ των 1750 και άνω ανθρώπινων κληρονομικών διαταραχών που προκαλούν άναρχη μορφογένεση, περισσότερες από 1000 είναι σύνδρομα πολλαπλών συγγενών ανωμαλιών.¹

Διάφορες εκτιμήσεις θέτουν σε προοπτική τις ιατρικές επιπτώσεις των συγγενών ανωμαλιών. Το 20-30% όλων των θανάτων βρεφών και το 30-50% των θανάτων που συμβαίνουν μετά τη νεογνική περίοδο έχουν αποδοθεί σε συγγενείς ανωμαλίες (Mathews and MacDorman, 2006).

Η βρεφική θνησιμότητα για τα παιδιά με συγγενείς ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων όσων οφείλονται σε χρωμοσωματικές ανωμαλίες, ήταν 3,9% στο Michigan των Η.Π.Α., το 1999, μία σχεδόν πενταπλάσια σχετική αύξηση, σε σχέση με τη θνησιμότητα γενικής αιτίας (Division for Vital Records and Health Statistics, 2002). Παρόμοιες αυξήσεις παρατηρήθηκαν για τα πρώτα 2 έως 8 χρόνια ζωής. Οι συχνότητες των πιο σημαντικών κατηγοριών δομικών συγγενών ανωμαλιών έχουν εκτιμηθεί ως εξής: 0,87% για την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα, 0,77% για τους μυς και τον σκελετό, 0,74% για το γεννητικό και ουροποιητικό σύστημα, 0,43% για το νευρικό σύστημα και τους οφθαλμούς, 0,14% για την συγγενή ραιβοποδία και 0,11% για υπερώϊο- ή/και χειλεοσχιστία (March of Dimes Perinatal Data Center, 2000a). Από το 22% των νεογνικών θανάτων, οι οποίοι αποδίδονται σε συγγενείς ανωμαλίες, 28,2% αποδόθηκαν σε ανωμαλίες της καρδιάς, 12,2% σε αντίστοιχες του νευρικού συστήματος, 5,9% σε αυτές του ουροποιο-γεννητικού συστήματος και 7,3% στο μυοσκελετικό σύστημα (March of Dimes Perinatal Data Center, 2000b). Μία έρευνα σχετικά με τις αιτίες παραπομπής σε ένα παιδιατρικό νοσοκομείο, η

¹ Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in Man™ www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

οποία έγινε πριν από 40 χρόνια, έδειξε ότι σχεδόν 10% ήταν για γνωστές γενετικές ασθένειες, όλων των ειδών, και οι 18% ήταν για συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες δεν ήταν δυνατόν να αποδοθούν σε συγκεκριμένα γενετικά αίτια, χρωμοσωματικά ή τύπου *Mendel* (Clow κ.α. 1973). Σχεδόν οι 40% των παραπομπών σε χειρουργική επέμβαση ήταν για τη διόρθωση συγγενών ανωμαλιών. Αυτή η τελευταία εκτίμηση μάλλον είναι πολύ χαμηλή για τη σύγχρονη εποχή, δεδομένων των χειρουργικών επεμβάσεων που σήμερα εκτελούνται για την αντιμετώπιση των συγγενών καρδιοπαθειών και άλλων καταστάσεων, οι οποίες προγενέστερα δεν αντιμετωπιζόνταν χειρουργικά.

Οι μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι παίρνουν μέρος στην πολύπλοκη και πολυσύνθετη διαδικασία της μορφογένεσης και της ανάπτυξης του ανθρώπινου οργανισμού είναι γνωστοί μόνο εν μέρει και είναι προφανές ότι εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος. Τα γονίδια δρουν πλειοτροπικά, εκφράζονται ποικίλως, σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή και αλληλουχία. Αυτή η σύνθετη παθογένεση δικαιολογεί την αυξημένη συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών, οι οποίες ταξινομούνται σε ελάσσονες και μείζονες. Οι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία ή/και την κοινωνική αποδοχή του ατόμου. Οι ελάσσονες συγγενείς ανωμαλίες, αντίθετα, δεν έχουν σημαντικές ιατρικές ή αισθητικές επιπτώσεις. Τα αίτια των συγγενών ανωμαλιών είναι γνωστά μόνο εν μέρει. Αν και τεκμηριώνεται η μεγάλη συμβολή των γενετικών παραγόντων (πάνω από το 40% των περιπτώσεων), από την άλλη πλευρά, είναι χαρακτηριστικό ότι περίπου το ήμισυ των συγγενών ανωμαλιών δεν μπορούν ακόμα να αποδοθούν σε συγκεκριμένα αίτια (Dallapiccola and Novelli, 2006).

Ως δυσμορφικό «σύνδρομο» ορίζεται ένα σύνολο συγγενών ανωμαλιών που παρατηρούνται σε συνδυασμό, συχνότερα από ότι είναι στατιστικά πιθανό, με βάση τη συχνότητα των μεμονομένων ανωμαλιών, και που έχουν συγκεκριμένη γενετική ή τερατογόνο αιτία ή εικάζεται ότι έχουν κοινή ή συναφή παθολογική βάση (Cohen, 1997). Το καθένα δυσμορφικό σύνδρομο είναι σπάνιο, μάλιστα, ορισμένα είναι εξαιρετικά σπάνια, αλλά η σωστή διάγνωση και ο χαρακτηρισμός των πιθανών γενετικών αιτιών έχει καθοριστική σημασία για την κάθε οικογένεια (Winter κ.α. 1984). Ως σπάνιες ορίζονται οι ασθένειες που επηρεάζουν ένα μικρό αριθμό ατόμων σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Στην Ευρώπη, μια ασθένεια θεωρείται σπάνια όταν πλήττει 1 άτομο ανά 2000. Υπάρχουν και οι εξαιρετικά σπάνιες ασθένειες, οι οποίες πλήττουν 1 άτομο στα 10.000. Η ακριβής

συχνότητα των δυσμορφικών συνδρόμων δεν είναι γνωστή, ως σήμερα. Χαρακτηριστικά, πολλά από αυτά έχουν αναφερθεί μία μοναδική φορά βιβλιογραφικά, ενώ τα αποτελέσματα ερευνών αναδεικνύουν συνεχώς νέες κλινικές ή/και γενετικές οντότητες.²

Κλινικός γενετιστής και Δυσμορφολογία

Λόγω της σημαντικής επιβάρυνσης του συστήματος υγείας και της συνακόλουθης ανησυχίας των συγγενών για την πιθανότητα επανεμφάνισης, τα δυσμορφικά σύνδρομα αντιπροσωπεύουν μία από τις πιο συχνές και σημαντικές αιτίες παραπομπής για Γενετική Συμβουλευτική. Ως Γενετική Συμβουλευτική ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία οι ασθενείς ή/και οι συγγενείς τους με κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας που ενδέχεται να είναι κληρονομική (διάγνωση) ενημερώνονται σχετικά με τις συνέπειες της ασθένειας (φυσική ιστορία), την πιθανότητα να την παρουσιάσουν και να την μεταβιβάσουν (υπολογισμός κινδύνου), τους τρόπους πρόληψης (πρωτογενής πρόληψη) και τους πιθανούς τρόπους βελτίωσης της κλινικής εικόνας (διαχείριση, θεραπεία, πρόνοια) (Harper, 2005).

Μέχρι πρότινος η κλινική διαχείριση αυτών των περιπτώσεων ήταν συμπτωματολογική. Οι ραγδαίες εξελίξεις της σύγχρονης Γενετικής των τελευταίων 50 χρόνων άλλαξαν ριζικά αυτό το σενάριο. Η ολοκλήρωση του «*Human Genome Project*» το 2003 έθεσε τα θεμέλια για την ανακάλυψη των μοριακών βάσεων πολλών κληρονομικών ασθενειών με άμεσες συνέπειες για την εξάσκηση της ιατρικής (Collins and McKusick, 2001, Collins κ.α. 2003, Patrinos, 2005 και 2006). Επιπλέον, σήμερα, μία πλειάδα διαφορετικών παρακλινικών γενετικών εξετάσεων υποστηρίζει τη Γενετική Συμβουλευτική (Harper, 2005).

Ο κλινικός γενετιστής έχει το ειδικό πλεονέκτημα στην κλινική διάγνωση των γενετικών συνδρόμων με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες ή/και ψυχοκινητική καθυστέρηση, γιατί, όπως σημειώνεται παραπάνω, είναι ο ειδικός, ο οποίος εντοπίζει τα άτομα και τις οικογένειες, των οποίων η διαταραχή ή η πάθηση καθορίζεται, εν μέρει ή πλήρως, από μια γενετική συνιστώσα. Η κατανόηση όλων των πιθανών μοντέλων κληρονομικότητας και των υποκείμενων μηχανισμών, η διατήρηση αρχείων που επιτρέπει τη σύγκριση προγενέστερων

² Orphanet : The portal for rare diseases and orphan drugs,

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>

Eurordis: European Organization for Rare Diseases, (http://www.eurordis.org/secteur.php?id_rubrique=1)

με μεταγενέστερες περιπτώσεις και η ανταλλαγή επιστημονικών απόψεων σε διεθνές επίπεδο είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις εξάσκησης του ιατρικού του ρόλου. Ο κλινικός γενετιστής πλεονεκτεί επίσης στην κλινική διάγνωση των συνδρόμων με συγγενείς ανωμαλίες, εν μέρει, γιατί παρέχει συνήθως μια υπηρεσία με αποδέκτη έναν μεγάλο πληθυσμό, γεγονός που του επιτρέπει να αποκτήσει σημαντική εμπειρία ακόμη και για τις πιο σπάνιες διαταραχές, τις οποίες ο παιδίατρος ή κάποιος άλλος ειδικός μπορεί να συναντήσουν μόνο λίγες φορές κατά τη διάρκεια της επαγγελματικής τους σταδιοδρομίας. Η «γενετική προσέγγιση», η οποία δίνει έμφαση στην ακριβή και ειδική διάγνωση και τη διατήρηση αρχείων και μητρώων που επιτρέπουν τη σύγκριση των παλαιών περιπτώσεων με νέες καθώς και η σύσταση ομάδων συζήτησης και ανταλλαγής πληροφοριών για τα δύσκολα περιστατικά, έχουν θέσει τον κλινικό γενετιστή στο κέντρο αυτού του τομέα. Παρ'όλα αυτά είναι οι άλλοι ειδικοί, οι οποίοι θα έρθουν πρώτοι σε επαφή με τα σπάνια περιστατικά και αυτοί που θα πρέπει να πάρουν τις βασικές αποφάσεις όσον αφορά τη διαχείριση των ασθενών (Harper, 2005).

Η Δυσμορφολογία είναι μια ιατρική εξειδίκευση των κλινικών γενετιστών. Οι εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγοι μπορούν να αναγνωρίσουν ότι ένα παιδί που γεννήθηκε με ένα χαρακτηριστικό συνδυασμό φυσικών ή/και μαθησιακών δυσκολιών έχει μια συγκεκριμένη ιατρική κατάσταση (ή σύνδρομο). Τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ένα συγκεκριμένο σύνδρομο παρουσιάζουν παρόμοια φυσικά χαρακτηριστικά, ανάπτυξη, εξέλιξη και συμπεριφορά. Ορισμένα σύνδρομα είναι πολύ σπάνια και ακόμη και οι ειδικοί πρέπει να διαβουλεύονται μεταξύ τους πριν από την πραγματοποίηση μιας διάγνωσης. Η διάγνωση εξασφαλίζει την κατάλληλη περίθαλψη και πρόγνωση καθώς και την παροχή κατάλληλης συμβουλευτικής σχετικά με την πιθανότητα επανεμφάνισης του συνδρόμου στην οικογένεια. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόσβαση σε νέες θεραπείες. Είναι επίσης μια ευκαιρία για την οικογένεια να έρθει σε επαφή με μια ομάδα υποστήριξης των ασθενών ή με άλλες οικογένειες όπου έχει διαγνωστεί το ίδιο σύνδρομο. Για να γίνει μία σωστή διάγνωση, είναι απαραίτητο να συγκεντρωθούν λεπτομερή ιατρικά ιστορικά καθώς και κλινικές φωτογραφίες. Αυτό γιατί, σε πολλές περιπτώσεις, οι άνθρωποι με δυσμορφικά σύνδρομα παρουσιάζουν ένα συγκεκριμένο συνδυασμό χαρακτηριστικών του προσώπου ή/και άλλων κλινικών σημείων (Reardon and Donnai, 2007).

Παροχή υπηρεσίας Κλινικής Γενετικής

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μια εκρηκτική αύξηση των γνώσεων σχετικά με τις γενετικές βάσεις των ασθενειών, στα πλαίσια της ταχέως μεταβαλλόμενης σύγχρονης τεχνολογίας. Οι εξελίξεις είναι γρήγορες και οι νέες γνώσεις γίνονται ταχύτατα διαθέσιμες στους ασθενείς, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξανόμενη ζήτηση, καθώς και αυξημένες προσδοκίες, γενετικών υπηρεσιών. Αυτό δημιουργεί μια πρόκληση για την παροχή υπηρεσιών στον τομέα της υγείας, ώστε να συμβαδίζουν με τις προσδοκίες του γενικού πληθυσμού. Οι υπηρεσίες αυτές πρέπει επίσης να παρέχονται και να αναπτύσσονται μέσα σε ένα ευρύ πλαίσιο δεοντολογίας (*Donnai, 2002*).

Ένα τμήμα Κλινικής Γενετικής προσφέρει ένα πολύπλοκο φάσμα υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής γενετικής αξιολόγησης για τη διάγνωση της νόσου, τον γενετικό έλεγχο, την γενετική συμβουλευτική, την ψυχολογική υποστήριξη, σύμφωνα με τις ανάγκες του ατόμου ή/και της οικογένειας. Σε αντίθεση με άλλους τομείς της ιατρικής, πολλοί από τους "ασθενείς" είναι υγιείς αλλά σε αυξημένη πιθανότητα, οι ίδιοι, κατά τη διάρκεια της ζωής τους, να αναπτύξουν ή να μεταβιβάσουν μια γενετική ασθένεια στα παιδιά τους. Συνήθως, δεν υπάρχει συγκεκριμένη φαρμακολογική ή χειρουργική θεραπεία, και ο στόχος της πλειονότητας των συνεδριών γενετικής συμβουλευτικής είναι η παροχή πληροφοριών και η βοήθεια στη διαχείριση της κρίσης. Σε αυτό το πλαίσιο, οι έννοιες της παροχής υπηρεσίας υγείας και κοινωνικού οφέλους είναι περιορισμένες και επικρατεί έλλειψη συναίνεσης σχετικά με τους στόχους των υπηρεσιών Κλινικής Γενετικής (*McAllister, 2007*). Το πρόβλημα αυτό είναι πιο έντονο στον συγκεκριμένο τομέα της γενετικής συμβουλευτικής των δυσμορφικών συνδρόμων, όπου το ποσοστό μη διάγνωσης φτάνει το 38%, λόγω της σπανιότητας των ασθενειών αυτών και των συχνά άγνωστων γενετικών τους βάσεων (*Moeschler and Shevell, 2006*). Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνέβαλαν στη δυσκολία εντοπισμού πιθανών μέτρων αποτελεσματικότητας της παροχής υπηρεσίας Κλινικής Γενετικής (*Biesecker and Peters, 2001*). Το πρώτο βήμα για την οριοθέτηση έγκυρων μέτρων είναι η παροχή στοιχείων για τον αντίκτυπο μιας υπηρεσίας, ώστε να υποστηριχθεί η ανάπτυξή της.

Ένα μεγάλο μέρος της διεθνούς βιβλιογραφίας ασχολείται, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, με την αποτελεσματικότητα και ποιότητα της γενετικής συμβουλευτικής με στόχο την επαλήθευση των αποτελεσμάτων και της ποιότητάς της, η οποία βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση των αντιδράσεων των συμβουλευομένων ή στην αντιπαραβολή των αντιλήψεων των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας (*Shiloh et al*, 1990, *Tercyak κ.α.* 2001, *Bish κ.α.* 2002, *Wang κ.α.* 2004, *Skirton κ.α.* 2005). Επιπλέον, πρόσφατα αναπτύχθηκαν οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την αξιολόγηση της ποιότητας της γενετικής συμβουλευτικής.³ Ωστόσο, δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η συναίνεση σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα αποτελεσματικότητας και αξιολόγησης της παροχής υπηρεσίας κλινικής γενετικής, δηλαδή σχετικά με το πώς θα μετρηθεί και αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της ιατρικής υπηρεσίας.

Παροχή υπηρεσίας Κλινικής Γενετικής στον τομέα των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων.

Οι σημαντικές διαφορές στην παροχή υπηρεσιών για ασθενείς με σπάνιες ασθένειες μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών έχει προφανείς συνέπειες για το κοινό και των επαγγελματιών πρόσβασης. Η σπανιότητα των επιμέρους ασθενειών σημαίνει ότι ακόμη και σε κέντρα εξειδίκευσης, η εμπειρία μπορεί να είναι περιορισμένη και η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει (**Εικόνα 1**).

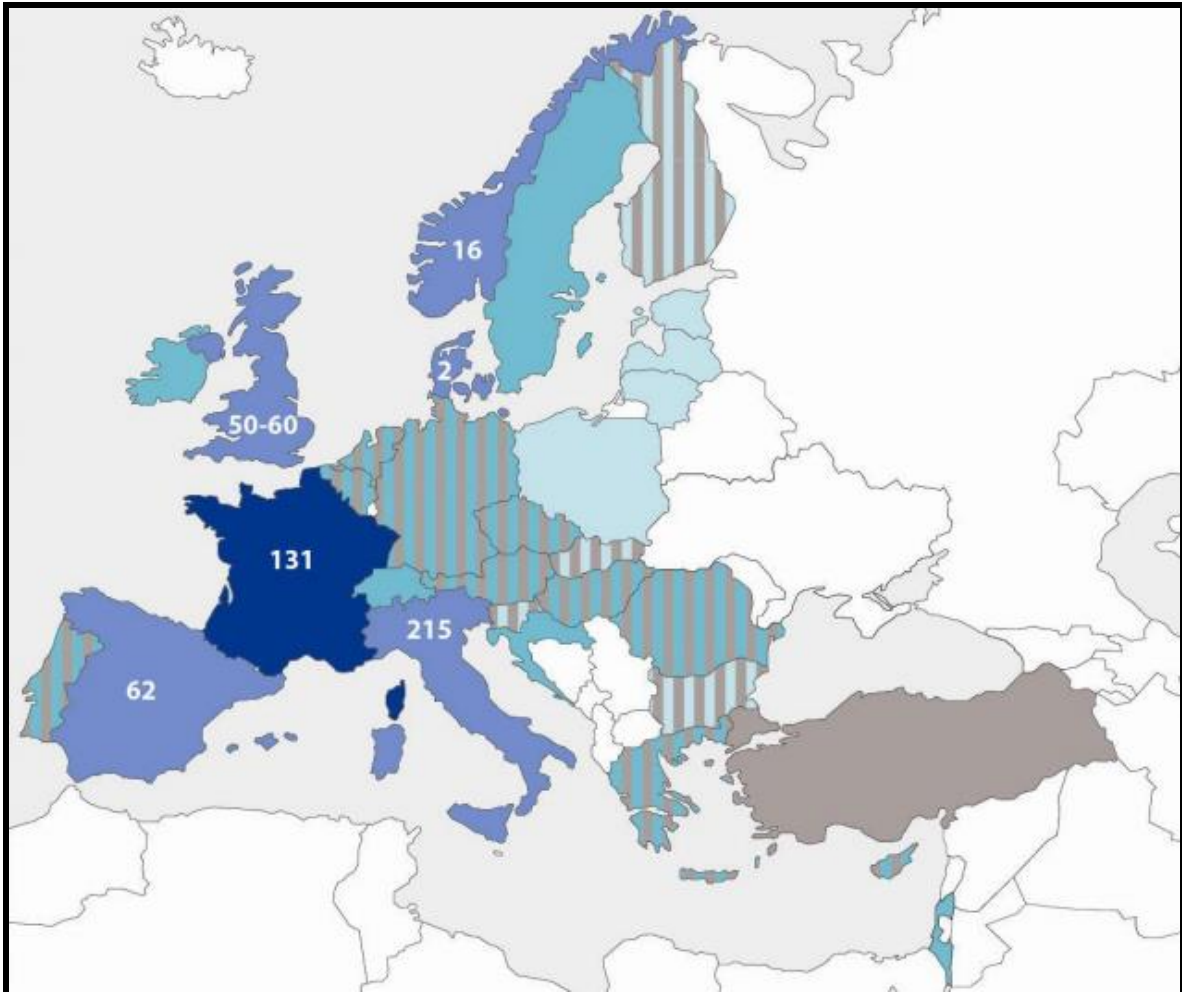
Υπάρχουν σχετικά λίγοι ειδικοί στην κλινική δυσμορφολογία και Κέντρα Εμπειρογνομόνων (πρώην Κέντρα Αναφοράς) για ασθενείς με δυσμορφικά σύνδρομα έχουν συσταθεί σε ορισμένες χώρες εντός της ΕΕ. Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών συνεπάγεται ότι ακόμη και στα κέντρα αυτά, η εμπειρία μπορεί να είναι περιορισμένη, με αποτέλεσμα μια καθυστερημένη ή αβέβαιη διάγνωση, η οποία υπολογίζεται έως 38% των περιπτώσεων σε μια μελέτη από τους *Moeschler* και *Shevell*, 2006. Η πρόσβαση σε εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγους ποικίλλει ευρέως σε όλη την ΕΕ. Μέχρι σήμερα, δεν έχει υπάρξει επίσημο δίκτυο δυσμορφολογίας, και αν και υπάρχει σημαντική γνώση και εμπειρία

³ EuroGenTest, <http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit3/summaryofguidelinesMay06.xhtml>

στο πλαίσιο των υφιστάμενων ευρωπαϊκών κέντρων εμπειρογνωμοσύνης, οι διάλογοι επικοινωνίας μεταξύ των κέντρων είναι ανεπίσημοι και ασυνεπείς.

Οι παραπάνω λόγοι συντείνουν στο γεγονός ότι δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η συναίνεση σχετικά με τα κατάλληλα μέτρα αποτελεσματικότητας και αξιολόγησης της κλινικής γενετικής υπηρεσίας, δηλαδή σχετικά με το πώς θα μετρηθεί και αξιολογηθεί ο αντίκτυπος αυτής της ιατρικής υπηρεσίας στην ομάδα των ασθενών με δυσμορφικά σύνδρομα.

Εικόνα 1. Αριθμός των κέντρων εμπειρογνωμοσύνης σε εθνικό επίπεδο στην Ευρώπη, 2012. Οι σκιασμένες χώρες στο χάρτη βρίσκονται σε στάδιο αναγνώρισης των εθνικών κέντρων εμπειρογνωμοσύνης στα πλαίσια ενιαίου εθνικού σχεδίου για τις σπάνιες ασθένειες (Ayte S and Rodwell C, 2012).



Πίνακας 1. Υπηρεσίες Δυσμορφολογίας

2,5%	Νεογνά γεννιούνται με συγγενείς ανωμαλίες (ΣΑς)
20-30%	Νεογνικοί θάνατοι προκαλούνται από ΣΑς
30-50%	Παιδικοί θάνατοι προκαλούνται από ΣΑς
71%	Εισαγωγές σε ένα παιδιατρικό νοσοκομείο έχουν ασθένεια με σημαντική γενετική συνιστώσα
4.141	Αναγνωρισμένες δυσμορφικές ασθένειες
38%	Καθυστερημένη ή ασαφής διάγνωση
<hr/>	
23	Νομαρχιακά Κέντρα Γενετικής στο Ηνωμένο Βασίλειο
6	Κέντρα εμπειρογνομόνων στην Ευρώπη
1	Ευρωπαϊκό Δίκτυο Ειδικών Κέντρων στα δυσμορφικά σύνδρομα

Εξωτερική ανάθεση στο πλήθος, «Crowdsourcing»

Το «crowdsourcing» είναι η πρακτική της απόκτησης αναγκαίων υπηρεσιών, ιδεών ή περιεχομένου μέσω της προσέλκυσης συνεισφορών από μια μεγάλη ομάδα ανθρώπων, και ιδιαίτερα από μια κοινότητα η οποία βασίζεται στο διαδίκτυο (*online*), και όχι από τους παραδοσιακούς εργαζόμενους ή προμηθευτές. Η διαδικασία αυτή συχνά χρησιμοποιείται για τον καταμερισμό δύσκολης ή χρονοβόρας εργασίας ή για την ανέρευση χρηματοδότησης για την εκκίνηση επιχειρήσεων και φιλανθρωπικών ιδρυμάτων ή, και για μια γενική αναζήτηση της λύσης ενός προβλήματος. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί εκτός του διαδικτύου. Το «crowdsourcing» συνδυάζει τις προσπάθειες πολλών οι οποίοι αυτο-προσδιορίζονται ως εθελοντές ή εργαζόμενοι με μερική απασχόληση, όπου ο καθένας συμμετέχει με δική του πρωτοβουλία και προσθέτει ένα μικρό μέρος στο μεγαλύτερο αποτέλεσμα. Το «crowdsourcing» διακρίνεται από την εξωτερική ανάθεση (*outsourcing*) στο ότι το έργο προέρχεται από μια απροσδιόριστη δημόσια ομάδα και όχι μέσω ανάθεσης σε ένα συγκεκριμένο όνομα.

Ορισμός

Οι Jeff Howe και Mark Robinson, συντάκτες στο περιοδικό *Wired* επινόησαν τον όρο «crowdsourcing» το 2006, μετά από συνομιλίες σχετικά με το πώς οι επιχειρήσεις χρησιμοποιούσαν το Διαδίκτυο για να αναθέσουν το έργο σε ιδιώτες. Οι Howe και Robinson κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό που συνέβαινε ήταν σαν εξωτερική ανάθεση (*outsourcing*) στο πλήθος (*crowd*), το οποίο οδήγησε σύντομα στον όρο «crowdsourcing». Ο Howe δημοσίευσε για πρώτη φορά έναν ορισμό, τον Ιούνιο του 2006, σε ένα άρθρο του περιοδικού *Wired* με τίτλο «η άνοδος του *crowdsourcing*», το οποίο βγήκε σε έντυπη μορφή λίγες ημέρες αργότερα: «το *crowdsourcing* αντιπροσωπεύει την πράξη μιας εταιρείας ή ενός ιδρύματος, όσον αφορά μια λειτουργία η οποία γινόταν έως εκείνη τη στιγμή από τους εργαζόμενους, την οποία αναθέτει εξωτερικά, σε ένα απροσδιόριστο (και γενικά μεγάλο) δίκτυο ανθρώπων, με τη μορφή μιας ανοικτής πρόσκλησης. Αυτό μπορεί να λάβει τη μορφή της παραγωγής (όταν η εργασία γίνεται σε συνεργασία), αλλά συχνά αναλαμβάνεται επίσης από

συγκεκριμένα άτομα. Η απαραίτητη προϋπόθεση είναι η χρήση της μορφής ανοικτής κλήσης και το μεγάλο δίκτυο των δυναμικών εργατών».

Ο Daren C. Brabham ήταν ο πρώτος που όρισε το «*crowdsourcing*» στην επιστημονική βιβλιογραφία, σε άρθρο της 1 Φεβ. 2008: «*To crowdsourcing είναι ένα μοντέλο επίλυσης προβλημάτων και παραγωγής που βασίζεται στο διαδίκτυο και στον καταμερισμό εργασίας*».

Στην κλασική χρήση του όρου, τα προβλήματα μεταβιβάζονται σε μια άγνωστη ομάδα λυτών, με τη μορφή μιας ανοικτής πρόσκλησης για λύσεις. Οι χρήστες - επίσης γνωστοί ως πλήθος - υποβάλλουν λύσεις οι οποίες στη συνέχεια είναι ιδιοκτησία της οντότητας που μεταβιβάζει το πρόβλημα - ο «*crowdsourcer*». Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο συνεισφέρων της λύσης ανταμοίβεται χρηματικά, με βραβεία ή με αναγνώριση. Σε άλλες περιπτώσεις, τα μόνα οφέλη μπορεί να είναι δόξα ή πνευματική ικανοποίηση. Το «*crowdsourcing*» μπορεί να παράγει λύσεις από ερασιτέχνες και εθελοντές, που εργάζονται στον ελεύθερο χρόνο τους, ή από εμπειρογνώμονες ή μικρές επιχειρήσεις που ήταν άγνωστοι στην οργάνωση που ξεκίνησε το επιχείρημα (Howe, 2006).

Οι *Enrique Estellés-Arolas* και *Fernando González Ladrón-de-Guevara* (2012), συνέθεσαν μια πιο ευρεία οριοθέτηση του όρου: «*το crowdsourcing είναι ένα είδος συμμετοχικής δραστηριότητας στο Διαδίκτυο, στην οποία ένα άτομο, ένα ίδρυμα, μια μη κερδοσκοπική οργάνωση ή μια εταιρεία προτείνουν σε μια ομάδα ατόμων ετερογενούς γνώσης, χαρακτηριστικών και αριθμού, μέσω μιας εύκαμπτης, ανοικτής πρόσκλησης, την εθελοντική δέσμευσή τους σε μια εργασία. Η ανάληψη του έργου, το οποίο είναι μεταβλητής πολυπλοκότητας και προσαρμοστικότητας, και στην οποία το πλήθος θα πρέπει να συμμετάσχει μέσω της συνεισφοράς έργου, χρημάτων, γνώσεων ή/και εμπειρίας, συνεπάγεται πάντα αμοιβαίου οφέλους. Ο χρήστης θα λάβει την ικανοποίηση μιας συγκεκριμένης ανάγκης, είτε πρόκειται για οικονομική, κοινωνική αναγνώριση, αυτοεκτίμηση, ή ανάπτυξη των ατομικών δεξιοτήτων, ενώ ο «crowdsourcer» θα αποκτήσει και θα χρησιμοποιήσει προς όφελός τους αυτό που ο χρήστης συνεισφέρει στο επιχείρημα, η μορφή του οποίου εξαρτάται από το είδος της δραστηριότητας που προαπαιτήθηκε*».

Το «*crowdsourcing*», ως τρόπος επίλυσης προβλημάτων καινοτομίας υπάρχει, με τη μία ή την άλλη μορφή, εδώ και αιώνες. Κοινότητες καινοτόμων έχουν βοηθήσει την έναρξη ολόκληρων βιομηχανιών, συμπεριλαμβανομένων των αεροπορικών και των προσωπικών

υπολογιστών. Η διαφορά σήμερα έγκειται στην τεχνολογία. Κατά την τελευταία δεκαετία, τα εργαλεία για την ανάπτυξη, το σχεδιασμό και τη συνεργασία έχουν αλλάξει ριζικά. Γίνονται πιο ισχυρά και πιο εύκολα στη χρήση όλη την ώρα, ακόμη και καθώς οι τιμές τους πέφτουν κατακόρυφα. Τουλάχιστον εξίσου σημαντικό στοιχείο, οι διαδικτυακές πλατφόρμες «*crowdsourcing*» έχουν γίνει πολύ πιο εξειδικευμένες, γεγονός που καθιστά όλο και πιο εύκολη τη διαχείριση, την υποστήριξη και τη μεσολάβηση μεταξύ των κατανεμημένων εργαζομένων. Οι εταιρείες μπορούν να αναζωογονήσουν (με συστήματα παροχής κινήτρων, για παράδειγμα) και να αναδιατάξουν το πλήθος των χρηστών σε μια συνεχή ροή προβλημάτων. Στην ουσία, το πλήθος έχει γίνει ένα σταθερό θεσμικό όργανο, διαθέσιμο σε πρώτη ζήτηση (Boudreau and Lakhani, 2013).

Κίνητρα του Πλήθους

Οι «*crowdsourcers*» υποκινούνται κυρίως από τα οφέλη αυτής της διαδικασίας. Ένα από αυτά περιλαμβάνει την ικανότητα να συγκεντρώνουν μεγάλο αριθμό λύσεων και πληροφοριών με ένα σχετικά φθινό κόστος. Οι χρήστες έχουν κίνητρα να συμβάλλουν στα ανατιθέμενα καθήκοντα τόσο εσωτερικού χαρακτήρα, όπως η κοινωνική επαφή, η πνευματική διέγερση ή μια απλή απασχόληση για να περνάει ο χρόνος, όσο και εξωγενή, όπως το κέρδος.

Η έρευνα δείχνει ότι το πλήθος ενεργοποιείται από εσωτερικά κίνητρα, όπως η επιθυμία μάθησης. Παρόλα αυτά είναι πιο πιθανό ο κάθε χρήστης να μπει στο επιχείρημα, όταν του δίνεται η ελευθερία/πρωτοβουλία να αποφασίσει σε ποιά προβλήματα να ανταποκριθεί. Η ευκαιρία να αποδεικνύει ή να δοκιμάζει κάποιος τη φήμη του ανάμεσα σε μια μεγάλη κοινότητα συνομηλίκων/συναδέλφων είναι άλλο ένα ισχυρό κίνητρο όπως είναι, επίσης, τα χρήματα (Boudreau and Lakhani, 2013).

Συνεργατικές Κοινότητες που βασίζονται στο πλήθος, «*Crowd Collaborative Communities*»

Οι κοινότητες είναι οργανωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε να συγκεντρώνουν τα αποτελέσματα των πολλαπλών συνεργατών και να τα αθροίζουν σε ένα συνεκτικό σύνολο

προστιθέμενης αξίας, ακριβώς όπως συμβαίνει και με τις παραδοσιακές επιχειρήσεις. Και όπως οι εταιρείες, οι κοινότητες πρέπει πρώτα να αξιολογήσουν τι θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην τελική συγκέντρωση και στη συνέχεια να προσπαθήσουν να το επιτύχουν μέσω ενός συνδυασμού τεχνολογίας και διαδικασίας.

Η δύναμη της κοινότητας είναι η ποικιλία της, αλλά δεν έχει συνοχή. Οι εταιρείες δημιουργούν συνοχή με τις δομές και τα συστήματα (όπως τα κίνητρα) που ευθυγραμμίζουν τις τιμές. Προσλαμβάνουν υπαλλήλους γιατί ταιριάζουν στα κριτήρια και τους τοποθετούν μαζί έτσι ώστε να μπορούν να αλληλεπιδρούν άμεσα, να κοινωνικοποιούνται και να μοιράζονται έναν πολιτισμό, μια κοινή λογική, μια κουλτούρα. Επιπλέον, οι εργαζόμενοι αποκτούν ειδική εμπειρία και γνώση στους στενούς τομείς στους οποίους εστιάζει η εταιρεία. Ένα πλήθος, αντίθετα, μπορεί να συντάξει συμμετέχοντες από όλο τον κόσμο - από διαφορετικές εταιρείες, τομείς και κλάδους - οι οποίοι έχουν τα δικά τους συμφέροντα και κίνητρα. Αυτό καθιστά το πλήθος πιο δύσκολο να ελεγχθεί (*Boudreau and Lakhani, 2013*).

ΜΕΘΟΔΟΙ

Υπηρεσία *DYSCERNE*: Δυσμορφολογία από απόσταση

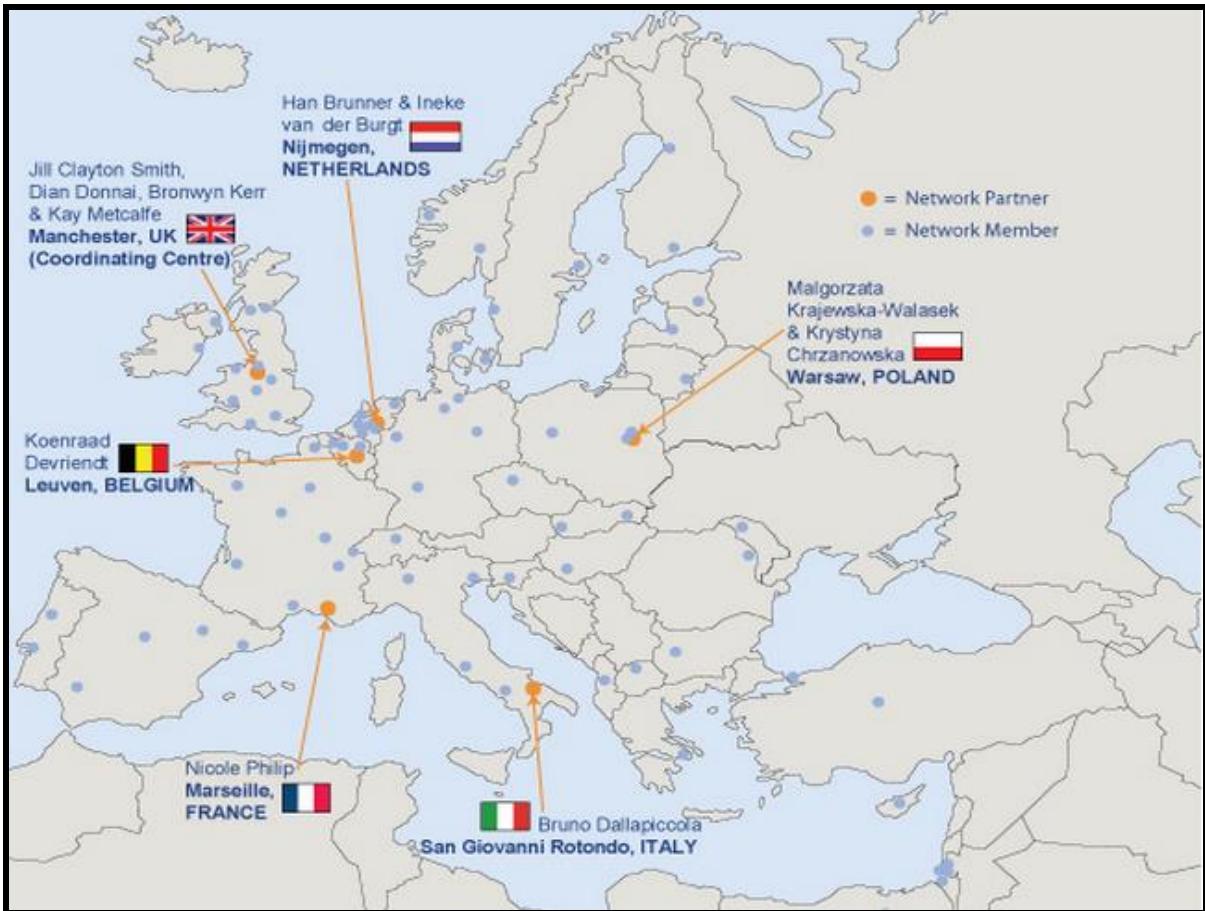
Το 2007, το πιλοτικό πρόγραμμα *DYSCERNE* χρηματοδοτήθηκε από τον Εκτελεστικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (*EU DG Sanco*) με στόχο τη δημιουργία ενός δικτύου τεχνογνωσίας για ασθενείς με σπάνια δυσμορφικά σύνδρομα. Ως μέρος του προγράμματος, συστάθηκε ένα ηλεκτρονικό σύστημα δυσμορφολογικής διάγνωσης (ΔΔΣ, *Dysmorphology Diagnostic System*) ώστε να διευκολυνθούν οι γιατροί σε όλη την ΕΕ να υποβάλουν περιπτώσεις ασθενών τους ηλεκτρονικά, χρησιμοποιώντας μια ασφαλή πύλη πρόσβασης βασισμένη στο διαδίκτυο, σε καθορισμένα σημεία πρόσβασης.

Έξι κέντρα εμπειρογνομόνων στη δυσμορφολογία (Ηνωμένο Βασίλειο, Βέλγιο, Γαλλία, την Ιταλία, Κάτω Χώρες, Πολωνία), υπό το συντονισμό από τον επικεφαλής εταίρο, το Π/Ν του Μάντσεστερ, οργάνωσαν την ευρωπαϊκή κλινική εμπειρία και τους πόρους δυσμορφολογίας ώστε να σχηματιστεί ένα δίκτυο άνω των 100 επαγγελματιών, από 86 κέντρα, σε 39 διαφορετικές χώρες (**Εικόνα 2**) (Παράρτημα 1, Πίνακας 1). Οι περιπτώσεις που υποβλήθηκαν αξιολογούνταν από έναν βασικό πυρήνα 33 εμπειρογνομόνων, σε 28 ειδικά κέντρα στη δυσμορφολογία. Δεδομένου ότι δεν έχουν οριστεί σε όλες οι χώρες της ΕΕ εθνικά κέντρα εμπειρογνωμοσύνης, τα κέντρα και οι επαγγελματίες θεωρούνται ως εμπειρογνώμονες με βάση τον αριθμό των ασθενών με δυσμορφικά σύνδρομα που βλέπουν κάθε χρόνο (> 1000 ανά κέντρο) και τις επιδόσεις τους στον τομέα της έρευνας, της διδασκαλίας και των δημοσιεύσεων στη δυσμορφολογία. Καλύφθηκαν όσο το δυνατό περισσότερες χώρες της ΕΕ (**Εικόνα 3**).

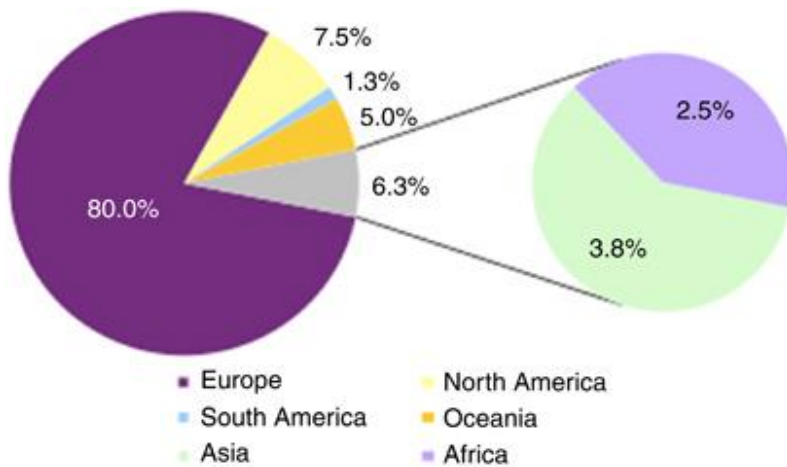
Η κατανομή των ιατρικών ειδικοτήτων και των επαγγελματιών θέσεων της πλειονότητας των εγγεγραμμένων χρηστών απεικονίζεται στον **Πίνακα 2**.⁴

⁴ *DYSCERNE*®, a European Network of Centers of Expertise for Dysmorphology (<http://www.DYSCERNE.org/>)

Εικόνα 2. Τα έξι ευρωπαϊκά κέντρα εμπειρογνομόνων στη δυσμορφολογία που συμμετείχαν στην οργάνωση του έργου *DYSCERNE*, υπό το συντονισμό από τον επικεφαλής εταίρο, το Π/Ν του Μάντσεστερ.



Εικόνα 3. Ποσοστά συμμετοχής ανά ήπειρο (Ευρώπη, Νότια Αμερική, Βόρεια Αμερική, Ασία, Ωκεανία, Αφρική).



Πίνακας 2. *Ειδικότητες και επαγγελματικές θέσεις των χρηστών.*

Ιατρικές Ειδικότητες	Αριθμός	%
Κλινικοί Γενετιστές	46	57.5
Παιδίατροι	13	16.3
Ιατρικοί Γενετιστές	12	15
Παθολόγοι	7	8.8
Γυναικολόγοι	3	3.8
Καμία	3	3.8
Προγεννητικός έλεγχος	2	2.5
Μοριακοί Γενετιστές	2	2.5
Νευρολόγοι Γενετιστές	1	1.3
Νευρολόγοι Ψυχίατροι	1	1.3
Ειδικοί Παθολόγοι	1	1.3
Νευρομυϊκές διαταραχές	1	1.3
Αιματολόγοι	1	1.3
Σύνολο	93	100
Επαγγελματική θέση	Αριθμός	%
Δεν δηλώνεται	28	35
Διευθυντής	12	15
Επιμελητής	10	12.5
Συντονιστής Διευθυντής	8	10
Εκπαιδευόμενος	6	7.5
Σύμβουλος	5	6.3
Βοηθός Καθηγητή	4	5
Ειδικευόμενος	2	2.5
Καθηγητής	2	2.5
Εξωτερικός Συνεργάτης	2	2.5
Ανειδίκευτος Ιατρός	1	1.3
Σύνολο	80	100

Το ΔΔΣ αναπτύχθηκε από το συντονιστικό κέντρο (Π/Ν του Μάντσεστερ) σε συνδυασμό με τον κατασκευαστή τεχνολογιών λογισμικού *Certus (Exeter, Ηνωμένο Βασίλειο)*, ώστε να διευκολύνονται οι γιατροί, σε όλη την ΕΕ, να υποβάλουν, σπάνιες και με μεγάλο βαθμό δυσκολίας στη διάγνωση, περιπτώσεις δυσμορφικών ασθενών. Οι λεπτομέρειες της κάθε περίπτωσης υποβάλλονται ηλεκτρονικά, μέσω μιας ασφαλούς πύλης πρόσβασης, βασισμένης στο διαδίκτυο, η οποία φιλοξενείται σε 76 Κόμβους Υποβολής (submission nodes), σε 26 διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες. Προβλέφθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για την υποβολή καθώς και προέντυπα, διαθέσιμα στον ιστότοπο, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η υποβολή των στοιχείων για κάθε ασθενή ακολουθεί μια τυποποιημένη και επομένως συγκρίσιμη μορφή. Αυτή η μορφή αντικατοπτρίζει τη διαδικασία που ακολουθείται κατά την κλασσική συνεδρία κλινικής γενετικής εξέτασης και συμβουλευτικής. Για την υποβολή των δυσμορφικών περιπτώσεων χρησιμοποιούνται οι περιγραφικοί όροι που διατίθενται στη βάση δεδομένων δυσμορφικών συνδρόμων των *Winter - Baraitser* καθώς αυτοί είναι ένα κλασσικό και τυποποιημένο μέσο περιγραφής των δυσμορφιών και οι χρήστες του συστήματος είναι εξοικωμένοι με αυτούς (*Winter κ.α. 1984*). Το ΔΔΣ επιτρέπει στους γιατρούς να ανεβάσουν φωτογραφικά αρχεία καθώς και τα αποτελέσματα των ερευνών, συμπεριλαμβανομένων των μελετών απεικόνισης σε ένα ασφαλές ιστοχώρο, με δυνατότητα αναζήτησης αρχείων. Υπάρχουν επίσης, διαθέσιμα στον ιστοχώρο, τυποποιημένα προέντυπα του επιπέδου συναίνεσης που χορηγείται από την οικογένεια/ασθενή. Το σύστημα παρέχει επίσης τη δυνατότητα στους γιατρούς που υποβάλλουν περιστατικά, να προτείνουν τις δικές τους διαγνωστικές εκτιμήσεις. Με αυτό τον τρόπο, το ΔΔΣ δημιουργεί ένα ασφαλές φόρουμ για τη συζήτηση των εμπειρογνομόνων και ενσωματώνει ένα αρχείο των διαδικτυακών διαβουλεύσεων και των κλινικών συμπερασμάτων.⁵

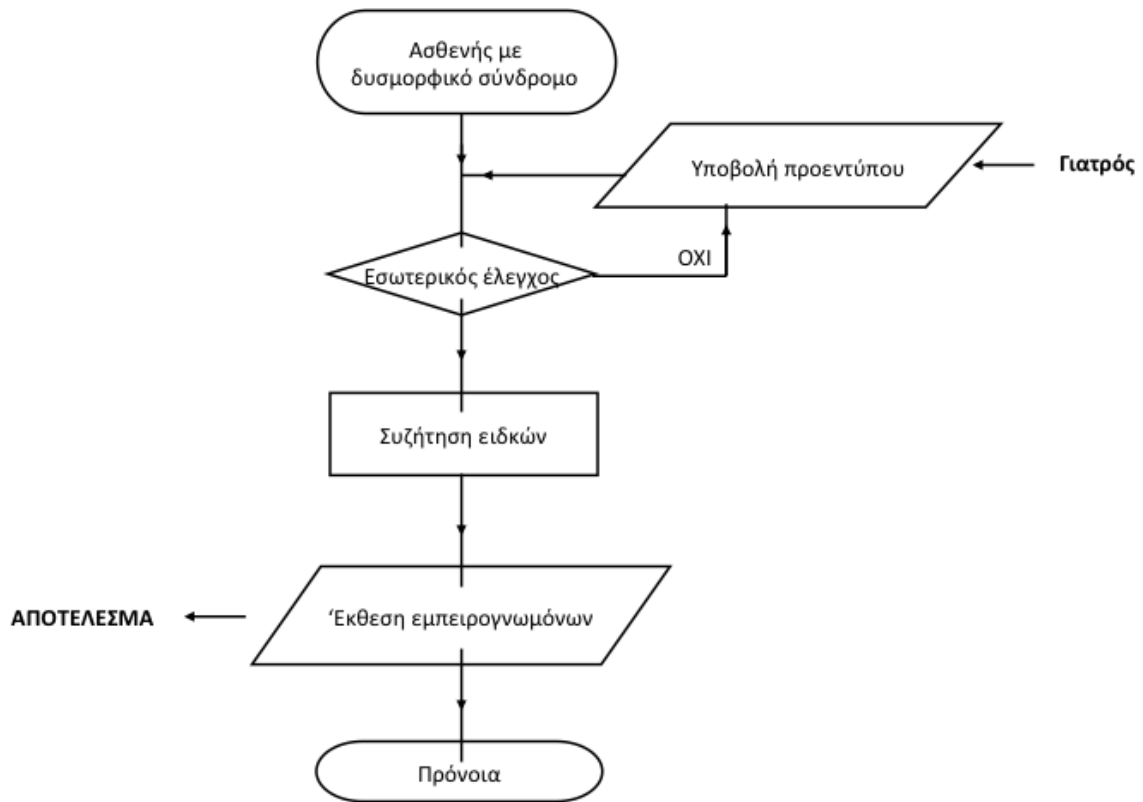
Η υποβολή των περιπτώσεων ακολουθείται από την εσωτερική λειτουργία διαχείρισης της πύλης εισόδου (*gatekeeping*). Ένας γιατρός, εσωτερικός συνεργάτης, ελέγχει τα υποβληθείσα προέντυπα για την ύπαρξη και το είδος της χορηγηθείσας συναίνεσης από τους ασθενείς, το περιεχόμενο και τη σημασία των κλινικών πληροφοριών, της ανωνυμία και πληροφορητικότητα των φωτογραφιών που αποστάλθηκαν και την ορολογία που

⁵ *DYSCERNE*®, a European Network of Centers of Expertise for Dysmorphology
(<http://www.DYSCERNE.org/>)

χρησιμοποιείται. Οι κατάλληλες περιπτώσεις, που πληρούν τα κριτήρια, γίνονται δεκτές στο ΔΔΣ και όλες οι απαιτούμενες πληροφορίες προωθούνται προς επανεξέταση από την ομάδα εμπειρογνομόνων. Οι περιπτώσεις που κρίνονται ακατάλληλες επιστρέφονται στον αποστολέα με συγκεκριμένη εξήγηση γιατί το περιστατικό δεν κρίθηκε κατάλληλο για υποβολή στο ΔΔΣ. Όπου απαιτούνται περαιτέρω πληροφορίες, η υπόθεση επιστρέφεται στον αποστολέα με το αίτημα να υποβληθεί εκ νέου, όταν συγκεντρωθούν οι απαιτούμενες, συμπληρωματικές πληροφορίες. Οι περιπτώσεις που υποβάλλονται και πάλι εξετάζονται ξανά από τον γιατρό, εσωτερικό συνεργάτη του *DYSCERNE*, και γίνονται αποδεκτές στο ΔΔΣ κατά περίπτωση. Στο τέλος της διαδικασίας εσωτερικού ελέγχου, δημιουργείται μια σύντομη, κλινική περίληψη του υποβληθέντος περιστατικού και κοινοποιείται στην ομάδα εμπειρογνομόνων, μέσω ενός αυτοματοποιημένου ηλεκτρονικού μηνύματος, ότι υπάρχει μια νέα υπόθεση προς εξέταση και σχολιασμό. Κάθε μέλος της επιτροπής εμπειρογνομόνων λαμβάνει ένα ηλεκτρονικό μήνυμα για κάθε περίπτωση που χρειάζεται επανεξέταση.

Οι περιπτώσεις που γίνονται δεκτές στο σύστημα αξιολογούνται από μια βασική ομάδα 33 εμπειρογνομόνων από 28 κέντρα εμπειρογνομοσύνης στη δυσμορφολογία (Παράρτημα 1, Εικόνα 1). Δεδομένου ότι δεν έχουν οριστεί σε όλες οι χώρες της ΕΕ εθνικά κέντρα εμπειρογνομοσύνης, τα κέντρα και οι επαγγελματίες θεωρούνται ως εμπειρογνώμονες με βάση τον αριθμό των ασθενών με δυσμορφικά σύνδρομα που βλέπουν κάθε χρόνο (> 1000 ανά κέντρο) και τις επιδόσεις τους στον τομέα της έρευνας, της διδασκαλίας και των δημοσιεύσεων στη δυσμορφολογία. Οι εμπειρογνώμονες αυτοί παρέχουν προτάσεις και απόψεις για την πιθανή διάγνωση και μπορεί να προτείνουν περαιτέρω έρευνες ή/και στρατηγικές διαχείρισης του ασθενούς μέσω της εισαγωγής σχολίων στο ασφαλές φόρουμ του DDS. Η συναίνεση επί των διαγνώσεων γίνεται εκ των υστέρων (*a posteriori*), καθώς ο κάθε εμπειρογνώμον/κριτής που μπαίνει στο διαδικτυακό φόρουμ μπορεί, εφόσον το επιθυμεί, να δει όλα τα άλλα σχόλια των εμπειρογνομόνων και τη συνολική συζήτηση έως εκείνη τη στιγμή. Μετά από ένα χρονικό διάστημα, με στόχο τις 4 εβδομάδες, οι παρατηρήσεις συγκεντρώνονται στην ΕΕΠ που αποστέλλεται ηλεκτρονικά στον γιατρό που έκανε την αρχική υποβολή. Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, μόνο ο γιατρός που έκανε την αρχική υποβολή, ο συντονιστής γιατρός και η ομάδα εμπειρογνομόνων μπορούν να δουν τη συγκεκριμένη περίπτωση στο σύστημα. Η συνολική διαδικασία απεικονίζεται στο **Διάγραμμα**.

Διάγραμμα. Διαδικασία DYSCERNE.



ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Επανεξετάσαμε συστηματικά 200 εκθέσεις εμπειρογνομόνων *DYSCERNE* (ΕΕΠ) οι οποίες δημιουργήθηκαν διαδοχικά μεταξύ Ιανουαρίου 2010 και 2012, σε μια προσπάθεια μέτρησης των αποτελεσμάτων αυτής της ψηφιακής, ιατρικής, διαγνωστικής υπηρεσίας. Αυτή η υπηρεσία βασίστηκε στην ανάθεση της διαγνωστικής επίλυσης σπανίων δυσμορφικών περιστατικών σε μια συνεργατική κοινότητα εμπειρογνομόνων, σε εξωτερική θέση από αυτή στην οποία παρατηρήθηκε αρχικά το περιστατικό (*crowd collaborative community sourcing*). Όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν σε ένα υπολογιστικό φύλλο λογισμικού *Excel* και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας απλή ανάλυση συχνοτήτων για να εντοπιστούν κοινές διαπιστώσεις σε όλη την ομάδα των παρατηρήσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. *Η ηλεκτρονική διαγνωστική υπηρεσία DYS CERNE*

22,5%	Νέα, κλινική διάγνωση
17%	Πιθανότητα επανεμφάνισης στην οικογένεια
14%	Διάγνωση η οποία μπορεί να επιβεβαιωθεί με γενετική εξέταση
5%	Διάγνωση άγνωστης γενετικής αιτίας
26%	Επιβεβαίωση της υποβληθείσας διαγνωστικής πρότασης
17%	Αναίρεση της υποβληθείσας διαγνωστικής πρότασης
1%	Νέο σύνδρομο
70,5%	Σύσταση γενετικών εξετάσεων
35,5%	Σύσταση άλλων εργαστηριακών εξετάσεων
26%	Σύσταση απεικονιστικών εξετάσεων
23,5%	Σύσταση άλλης, ειδικής γνωμοδότησης
181	Διαφορικές Διαγνώσεις (Σύνολο)
1-9/100.000- άγνωστη	Εύρος επίπτωσης των διεγνωσμένων ασθενειών
5	Μέσος αριθμός γνωμοδοτήσεων από εμπειρογνώμονες
36 ημέρες	Μέσος χρόνος για την τελική διάγνωση
127 ευρώ	Υπολογιζόμενο κόστος ανά περίπτωση
12	Ιατρικές ειδικότητες των εγγεγραμμένων χρηστών
39	Συμμετέχουσες χώρες

Η ηλικία των υποθέσεων που υποβλήθηκαν κυμαίνεται από νεογνά έως ενήλικες. Κάθε περίπτωση υποβλήθηκε στην αναθεώρηση πέντε σχολιαστών εμπειρογνομόνων, κατά μέσο όρο. Παρήχθη μια ΕΕΠ, για όλες τις περιπτώσεις, εντός 36 ημερών, κατά μέσον όρο.

Διαγνώσεις προτάθηκαν στο 100% των περιπτώσεων, με μέσο όρο 3,0 διαγνώσεις ανά υπόθεση. Ένα σύνολο 181 πολύ ή εξαιρετικά σπανίων γενετικών συνδρόμων. Διαμορφώθηκε μια νέα, συναινετική, κλινική διάγνωση στο 22,5% των περιπτώσεων που έγιναν δεκτές στο σύστημα. Οι διαγνώσεις με κοινή συναίνεση όλων των σχολιαστών περιλαμβάνουν 36 πολύ σπάνια σύνδρομα όπως απεικονίζεται στον **Πίνακα 4**. Κάθε συναινετική διάγνωση προτάθηκε σε μία μόνο περίπτωση, με εξαίρεση τις διαταραχές των

βλεννοπολυσακχαριτών, το σύνδρομο *Kabuki* και τα σύνδρομα της σηματοδοτικής κυτταρικής οδού *Ras - MAPK* που διεγνώσθησαν σε 2, 3 και 5 περιπτώσεις, αντίστοιχα. Στην ομάδα των συνδρόμων *Ras - MAPK* περιλήφθησαν ειδικές προτάσεις για συγκεκριμένη υποκατηγορία, συγκεκριμένα, το σύνδρομο *Noonan-like with loose anagen hair*. Σε μία περίπτωση, η προγεννητική έκθεση στο αλκοόλ (*Fetal Alcohol*, εμβρυϊκό-αλκοολικό σύνδρομο) θεωρήθηκε η πιο κατάλληλη διάγνωση σχετικά με την υποβολή περιστατικού για ένα 11χρονο κορίτσι με αδιάγνωστες δυσκολίες μάθησης, δυσμορφίες προσώπου και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Η ομάδα εμπειρογνομόνων υποστήριξε την κλινική διάγνωση του συνδρόμου *Mowat - Wilson* σε ένα περιστατικό, στο οποίο τα αντίστοιχα γενετικά τεστ είχαν δείξει αρνητικό αποτέλεσμα. Η ταχύτερη συναινετική διάγνωση επιτεύχθηκε σε 30 μόλις λεπτά μετά την αποδοχή στο σύστημα ενός περιστατικού 10χρονου αγοριού με σύνδρομο *Borjeson - Forssman - Lehmann*. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές πρότειναν ως διάγνωση μια ομάδα διαταραχών (συγγενής μυοπάθεια, βλεννοπολυσακχαρίδωση), επιτρέποντας έτσι την στόχευση των διαγνωστικών εξετάσεων. Η πιθανότητα επανεμφάνισης στην οικογένεια δόθηκε σε 34 περιπτώσεις (17%). Σαράντα έξι περιπτώσεις υποβλήθηκαν με μια ήδη υπάρχουσα διάγνωση η οποία επιβεβαιώθηκε από τους εμπειρογνώμονες στο 26% των περιπτώσεων. Στο 5% των περιπτώσεων, η συναινετική άποψη ήταν ότι ο ασθενής είχε μια κλινική οντότητα άγνωστης γενετικής αιτίας. Σε δύο περιπτώσεις, οι σχολιαστές υποστήριξαν ότι το περιστατικό αντιπροσώπευε νέο σύνδρομο και σε ένα από αυτά τα σύνδρομα, η υποκείμενη γενετική αιτία βρέθηκε στη συνέχεια καθώς το δείγμα κατευθύνθηκε σε ειδικό ερευνητικό πρόγραμμα (*Basel-Vanagaite κ.α.* 2012).

Πίνακας 4. Κλινικές Διαγνώσεις του συστήματος *DYSCERNE*.

<i>Σύνδρομο</i>	<i>Υπολογιζόμενη επίπτωση</i>	<i>Μεταβίβαση</i>	<i>Γενετική αιτία</i>
<i>Acro-Cardio-Facial</i>	<1/1 000 000	AR	άγνωστη
<i>Bohring-Opitz</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>Coffin-Lowry</i>	1-9/100 000	XD	γνωστή
<i>Cerebro-Oculo-Facial</i>	<1/1 000 000	AR	γνωστή
<i>Encephalocraniocutaneous Lipomatosis</i>	<1/1 000 000	AD	άγνωστη
<i>Kabuki</i>	1-9/100 000	ετερογενής	ετερογενής
<i>Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectasia Congenita (M-CMTC)</i>	<1/1 000 000	AD	άγνωστη
<i>Mowat-Wilson</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>MULIBREY</i>	<1/1 000 000	AR	γνωστή
<i>Myhre</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>RAS-Mapk disorder</i>	άγνωστη	AD	γνωστή
<i>Robinow</i>	άγνωστη	AD	ετερογενής
<i>Say-Barber-Biesecker variant of blepharophimosis/mental retardation</i>	<1/1 000 000	AD	ετερογενής
<i>Noonan-like with loose anagen hair</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>Townes-Brocks</i>	1-9/1 000 000	AD	γνωστή
<i>Zimmermann-Laband</i>	άγνωστη	AD	άγνωστη
<i>Lamin A/C deficiency</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>Sensenbrenner</i>	άγνωστη	AR	γνωστή
<i>SAPHO</i>	άγνωστη	άγνωστη	άγνωστη
<i>Brachydactyly-mental retardation</i>	<1/1 000 000	σποραδική	γνωστή
<i>Weaver</i>	<1/1 000 000	AD	γνωστή
<i>Rothmund-Thomson</i>	<1/1 000 000	AR	γνωστή
<i>Bosma arhinia</i>	<1/1 000 000	άγνωστη	άγνωστη
<i>Fetal Alcohol chromosome abnormality</i>	άγνωστη	-	γνωστή
<i>Kleefstra</i>	άγνωστη	AD	γνωστή
<i>BRWD3 mental retardation</i>	άγνωστη	X	γνωστή
<i>Multiple sulphatase deficiency</i>	<1/1 000 000	AR	γνωστή
<i>Börjeson–Forssman–Lehman</i>	άγνωστη	X	γνωστή
<i>Gomez-Lopez-Hernandez</i>	άγνωστη	άγνωστη	άγνωστη
<i>Association of constriction rings and malformations</i>	άγνωστη	άγνωστη	άγνωστη
<i>Cornelia De Lange</i>	1-9/100 000	ετερογενής	ετερογενής
<i>Gingival overgrowth, hypertrichosis, mental retardation, epilepsy</i>	άγνωστη	ετερογενής	άγνωστη
<i>new syndrome</i>	άγνωστη	AR	άγνωστη
<i>congenital myopathy</i>	άγνωστη	ετερογενής	ετερογενής

Στο 70,5% των περιπτώσεων προτάθηκε διαγνωστική γενετική εξέταση, ενώ οι εμπειρογνώμονες εισηγήθηκαν άλλα είδη διαγνωστικών ερευνών, εργαστηριακές και απεικονιστικές, στο 35,5 και στο 26% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Στο 23,5% των περιπτώσεων, η ομάδα των σχολιαστών πρότειναν ότι μια περαιτέρω, εξειδικευμένη γνώμη θα βοηθήσει. Επιδιώξαμε απαντήσεις σχετικά με τον έλεγχο της προτεινόμενης διάγνωσης σε 40 τυχαία επιλεγμένες περιπτώσεις και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**. Σε τρεις περιπτώσεις (7,5%), δεν λάβαμε καμία ανατροφοδότηση από τους κλινικούς ιατρούς, σε έξι περιπτώσεις (15%), η προτεινόμενη διάγνωση δεν είχε δοκιμαστεί και έξι περαιτέρω περιπτώσεις (15%) ήταν ακόμη υπό έρευνα. Η πιο συχνή αιτία μη εφαρμογής της προτεινόμενης γενετικής εξέτασης σε αυτή τη σειρά των 40 περιστατικών ήταν η δυσκολία της ίδιας της οικογένειας να πληρώσει για την εξέταση αυτή, σε χώρες όπου οι γενετικές αυτές εξετάσεις. Στο 40% των περιπτώσεων, η προτεινόμενη διάγνωση επιβεβαιώθηκε εργαστηριακά, ενώ στο 17,5% των περιπτώσεων καταρρίφθηκε. Βέβαια, οι διαψεύσεις περιελάμβαναν και μια περίπτωση συνδρόμου *Mowat - Wilson* που ήταν, ωστόσο, κλινικά, κλασσική.

Σε αρκετές περιπτώσεις, οι γιατροί που υπέβαλαν τα σπάνια περιστατικά κατευθύνθηκαν, από την ομάδα εμπειρογνομόνων, σε συγκεκριμένες ερευνητικές ομάδες που συνεργάζονται για την ανέρευση των γενετικών αιτιών των σπανίων νόσων που αναγνωρίστηκαν. Το «φόρουμ» του ΔΔΣ, το οποίο λαμβάνει τη μορφή ενός διαλόγου με σχόλια που δημοσιεύονται σε μορφή ενός «πίνακα ανακοινώσεων», διευκόλυναν την ανταλλαγή των κλινικών εμπειριών μεταξύ των εμπειρογνομόνων. Όταν γίνει η διάγνωση, οι ΕΕΠ που παρέχονται στους γιατρούς και στις οικογένειες συνοψίζουν τα δυσμορφικά χαρακτηριστικά, τη διαφορική διάγνωση και τις απαραίτητες εξετάσεις που πρέπει να γίνουν.

Πίνακας 5. Δείγμα ελέγχου διαγνώσεων συστήματος *DYSCERNE* (Θ, θετικό; Α, αρνητικό).

<i>Είδος κόμβου υποβολής</i>	<i>Διάγνωση DYSCERNE</i>	<i>Αποτέλεσμα εξέτασης</i>
Αναπτυσσόμενος	<i>Blepharophimosis–epicanthus inversus</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Bohring–Opitz</i>	Αναμένεται
Ειδικός	<i>Börjeson–Forssman–Lehman</i>	Αναμένεται
Ειδικός	<i>Brachydactyly–mental retardation</i>	Αναμένεται
Αναπτυσσόμενος	<i>BRWD3 mental retardation</i>	Α
Αναπτυσσόμενος	<i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>	Δεν έγινε
Αναπτυσσόμενος	<i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>	Δεν έγινε
Αναπτυσσόμενος	<i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>	Δεν έγινε
Αναπτυσσόμενος	<i>Chromosomal disorder (aCGH)</i>	Δεν έγινε
Ειδικός	<i>Coffin–Lowry</i>	Θ
Ειδικός	<i>COFS</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Congenital myopathy</i>	Α
Ειδικός	<i>Cornelia de Lange</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Kabuki</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Kabuki</i>	Καμία απάντηση
Ειδικός	<i>Kleefstra</i>	Δεν έγινε
Αναπτυσσόμενος	<i>Lamin A/C deficiency</i>	Θ
Ειδικός	<i>Meier–Gorlin</i>	Θ
Ειδικός	<i>Mowat–Wilson</i>	Α
Αναπτυσσόμενος	<i>Mucopolysaccharidosis</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Mucopolysaccharidosis</i>	Καμία απάντηση
Αναπτυσσόμενος	<i>MULIBREY</i>	Αναμένεται
Ειδικός	<i>Multiple sulphatase deficiency</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Myotonic dystrophy</i>	Α
Ειδικός	<i>New syndrome</i>	Θ
Ειδικός	<i>Noonan with loose-anagen hair</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Pallister–Killian</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Ras-MAPK</i>	Α
Αναπτυσσόμενος	<i>Ras-MAPK</i>	Α
Αναπτυσσόμενος	<i>Ras-MAPK</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Ras-MAPK</i>	Καμία απάντηση
Αναπτυσσόμενος	<i>Robinow</i>	Αναμένεται
Αναπτυσσόμενος	<i>Rothmund–Thomson</i>	Θ
Ειδικός	<i>Say–Barber–Biesecker type</i>	Αναμένεται
Αναπτυσσόμενος	<i>Sensenbrenner</i>	Θ
Ειδικός	<i>Townes–Brocks</i>	Θ
Αναπτυσσόμενος	<i>Trichotiodystrophy</i>	Δεν έγινε
Ειδικός	<i>Undiagnosed</i>	Θ
Ειδικός	<i>Weaver</i>	Δεν έγινε

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την ευρεία διαθεσιμότητα της πρόσβασης στο Διαδίκτυο, οι βάσεις δεδομένων έχουν γίνει αναπόσπαστο στοιχείο της πρακτικής στην κλινική γενετική και δυσμορφολογία. Οι διαθέσιμοι πόροι μέχρι σήμερα περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τη διαδικτυακή βάση *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, Πανεπιστήμιο *Johns Hopkins*, Βαλτιμόρη, MD, USA) και την Ευρωπαϊκή πύλη πληροφοριών για τις σπάνιες παθήσεις, *Orphanet* (*Institut National de la Santé et de la Recherche medicale*, Παρίσι, Γαλλία). Ωστόσο, οι ειδικοί δυσμορφολόγοι προτιμούν εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων, όπως η βάση δεδομένων δυσμορφολογίας *Winter-Baraitser* (1984) και η βάση δεδομένων POSSUM, για το ειδικό περιεχόμενό τους. Ειδικότερα, οι εικόνες αναφοράς των συνθηκών και συνδρόμων που περιέχονται σε αυτές τις βάσεις δεδομένων συχνά προκαλούν διαγνωστικές ιδέες και παρακινούν διαγνώσεις. Η διαγνωστική αξία των πόρων αυτών έχει αποδειχθεί σημαντική στις ομάδες συζήτησης κλινικής γενετικής καθώς και στην εκπαίδευση στην δυσμορφολογία (*Reardon and Donnai*, 2007). Αυτή η μελέτη αποδεικνύει ότι είναι δυνατό, εμπειρογνώμονες δυσμορφολόγοι να κάνουν κλινικές διαγνώσεις σπανίων γενετικών συνδρόμων, βασιζόμενοι στη διαδικτυακή οργάνωση αντιπροσωπευτικών, κλινικών φωτογραφιών και σύντομων κλινικών συνόψεων των περιστατικών, με την κατάλληλη συναίνεση από τις οικογένειες.⁶

Αυτή η μελέτη είναι επίσης η πρώτη προσπάθεια *crowdsourcing* περιστατικών κλινικής γενετικής σύμφωνα με το μοντέλο *crowd collaborative community sourcing*. Η ομάδα ειδικών δυσμορφολόγων του Π/Ν του *Manchester* οργάνωσε την παγκόσμια κοινότητα ειδικών δυσμορφολόγων και ενδιαφερόμενων γιατρών σε ένα συνεργατικό δίκτυο με στόχο τη διάγνωση σπανίων, δυσμορφικών παθήσεων, σε περιστατικά ασθενών από όλο τον κόσμο, με βάση το διαδίκτυο αλλά μέσω ειδικής, προστατευμένης πλατφόρμας, για την ασφάλεια των δεδομένων των ασθενών. Η πρωτοβουλία αυτή επέτρεψε επίσης την εξέταση και ανάλυση μιας ηλεκτρονικής υπηρεσίας κλινικής γενετικής.

⁶ *Online Mendelian Inheritance in Man*TM www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
Orphanet® The portal for rare diseases and orphan drugs www.orpha.net
POSSUM. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations www.possuim.net.au

Το ποσοστό των περιπτώσεων στις οποίες προτάθηκαν διαγνώσεις από το σύστημα *DYSCERNE* ήταν 22,5%. Οι ειδικοί δυσμορφολόγοι έχουν από καιρό αναγνωρίσει την ειδική αξία της αξιολόγησης των περιστατικών τους από άλλους, αντίστοιχους ειδικούς, ως συμπληρωματική, με στόχο τη διάγνωση για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, με σπάνιες γενετικές ασθένειες. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που περιγράφει, επισήμως, την κλινική διαγνωστική απόδοση μιας ομάδας συζήτησης δυσμορφολόγων και τα είδη της διάγνωσης που πρότεινε. Η σπανιότητα αυτών των ασθενειών (1-9/100.000 έως άγνωστη) καταδεικνύει γιατί η συναινετική γνώμη των εμπειρογνομόνων που επιτεύχθηκε είναι τόσο πολύτιμη. Σε μια προσπάθεια να ελεγχθεί αν υπήρχε κάποια συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου ειδίκευσης του υποβάλλοντος κόμβου και της πιθανότητας διάγνωσης, ορίσαμε όλους τους υποβάλλοντες κόμβους είτε ως ειδικούς είτε ως αναπτυσσόμενους, στον περιορισμένο αριθμό των περιπτώσεων όπου αναζητήθηκαν τα εργαστηριακά αποτελέσματα *a posteriori* (Πίνακας 5). Η αναλογία πιθανοτήτων που υπολογίζεται με τον τρόπο αυτό δείχνει ότι αν το περιστατικό υποβλήθηκε από ειδικό κόμβο, η διάγνωση *DYSCERNE* ήταν 7.714 φορές πιο πιθανό να είναι θετική και όχι αν το περιστατικό υποβλήθηκε από αναπτυσσόμενο κόμβο.

Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε ως ερευνητική μελέτη και, φυσικά, εάν το ΔΔΣ επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, τότε θα υπάρξουν επιπλέον κόστη. Κατά μέσο όρο, οι περιπτώσεις όπου επιτεύχθηκε συναινετική διάγνωση εξετάστηκαν από πέντε εμπειρογνώμονες σχολιαστές, και με βάση την πρακτική στο δικό μας κέντρο, εκτιμάται ότι δαπανήθηκε, για κάθε περίπτωση, χρόνος ίσος με 10-15 λεπτά. Κατά τη συλλογή των αποτελεσμάτων στο «φόρουμ», η διάγνωση η οποία προτεινόταν στην κορυφή ήταν εκείνη στην οποία συμφωνούσαν οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες, κι αν τρεις ή περισσότεροι εμπειρογνώμονες συμφωνούσαν σε μια συγκεκριμένη διάγνωση αυτό θεωρήθηκε ως ισχυρό αποδεικτικό στοιχείο διάγνωσης. Οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές ήταν κλινικοί γιατροί ανώτερης βαθμίδας που πληρώνονται σε επίπεδο ειδικών συμβούλων. Το κόστος θα ποικίλει φυσικά ανάλογα με το τυπικό μισθό για τους ενδιαφερόμενους κάθε χώρας, αλλά εκτιμάται σε 16 ευρώ ανά περίπτωση, ανά κριτή, για το χρόνο του κριτή, δεδομένης μιας τυπικής επιτροπής για την επανεξέταση, πέντε εμπειρογνομόνων. Προστέθηκε σε αυτό, το κόστος για τη φιλοξενία της ιστοσελίδας (7 ευρώ ανά περίπτωση εάν χρησιμοποιείται με πλήρη παραγωγική ικανότητα) και το κόστος για τον κλινικό συντονιστή που ήταν υπεύθυνος για την δημιουργία των τελικών εκθέσεων (40 ευρώ ανά περίπτωση, εάν ο συντονιστής είναι

μισθωτός). Εκτιμάται ότι το κόστος ανά περίπτωση φτάνει, επομένως, τα 127 Ευρώ. Ακόμη και αν αυτό είναι μια υποτίμηση του ληφθέντος χρόνου, συγκρίνεται πολύ ευνοϊκά με το μέσο όρο κόστους ενός γενετικού τεστ των 500 ευρώ, για ένα μόνο γονίδιο, ή των 1500 ευρώ για ένα «πάνελ» πολλών γονιδίων ή με χρήση της τελευταίας τεχνολογίας *exome, NextGeneration sequencing*.⁷ Φυσικά, η κλινική διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιωθεί, αλλά ο έλεγχος για συγκεκριμένες ασθένειες είναι, πιθανότατα, πολύ φθηνότερος από ότι η οργάνωση ολόκληρης σειράς εξετάσεων, ελλείψει συγκεκριμένης κλινικής διάγνωσης. Επιπλέον, κάποιες προτεινόμενες κλινικές διαγνώσεις δεν θα ανιχνευθούν ή είναι δύσκολο να ανιχνευθούν σε γενετικό έλεγχο ρουτίνας, για παράδειγμα, η επιρροή τερατογόνων ή ορισμένα σύνδρομα που προκαλούνται από γενετικές αλλαγές (μεταλλάξεις) σε μωσαϊκισμό.

Οι σημαντικές διαφορές στην παροχή γενετικών υπηρεσιών μεταξύ των χωρών έχουν προφανείς συνέπειες για την πρόσβαση σε διάγνωση (*Harris and Reid, 1997*). Σε ορισμένες χώρες, ο διαγνωστικός γενετικός έλεγχος παρέχεται, εν μέρει ή εξ ολοκλήρου, από εμπορικές, ιδιωτικές εταιρείες (*Zimmern and Khoury, 2012*). Το ΔΔΣ, αντίθετα, ήταν διαθέσιμο σε μια σειρά από επαγγελματίες και στους ασθενείς τους, σε πολλές χώρες με ελλείψεις σε προσωπικό στην κλινική γενετική ή όπου η πρόσβαση σε πιο σύγχρονες γενετικές διαγνωστικές τεχνολογίες δεν είναι διαθέσιμη ή περιορίζεται από σημαντική οικονομική επιβάρυνση για την οικογένεια. Ως εκ τούτου, είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τα χαμηλά/μεσαία εισοδήματα ή για τις αναπτυσσόμενες χώρες. Το σύστημα ΔΔΣ ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο για τους επαγγελματίες που εργάζονται μεμονωμένα ή σε αναπτυσσόμενες χώρες. Για να αποκτήσει πρόσβαση στο σύστημα ένας επαγγελματίας ωστόσο, θα πρέπει να αποκτήσει ειδική άδεια και ο αριθμός των αδειών που μπορούσε να παρέχει το σύστημα κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης ήταν περιορισμένος.

Η ΕΕΠ που παρέχεται στο τέλος της αξιολόγησης της κάθε περίπτωσης είναι ένα έγγραφο που αποστέλλεται στον κόμβο υποβολής με ηλεκτρονικά μέσα, με άμεσα οφέλη για τον ασθενή και την οικογένεια. Το ΔΔΣ είχε επομένως ειδική επίπτωση στη διαχείριση του ασθενούς, με συμβουλές σχετικά με κλινικά σημαντικές, γενετικές ή άλλες έρευνες, μελέτες απεικόνισης, προτάσεις για περαιτέρω εξειδικευμένες γνώμες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, συμπτωματολογική θεραπεία. Το πιο σημαντικό, στις περιπτώσεις συναινετικής κλινικής

⁷ Editorial, *Nature Genetics* <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n8/full/ng.2374.html>

διάγνωσης, το σύστημα παρείχε επίσης την πιθανότητα επανεμφάνισης, με στόχο την παροχή ειδικής, γενετικής συμβουλευτικής του ατόμου ή της οικογένειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου μια συγκεκριμένη διάγνωση δεν θα μπορούσε να προσφερθεί, ο κλινικός ιατρός που υπέβαλε το περιστατικό κατευθύνθηκε τουλάχιστον στην πιθανότερη, διαγνωστικά, νοσολογική ομάδα. Πιστεύουμε ότι ακόμα και η διαμόρφωση πιθανής διάγνωσης ή διάγνωσης για την οποία δεν υπήρχε ειδική εξέταση είναι σημαντικές, καθώς μπορεί να αποβεί χρήσιμη στο μέλλον για τις οικογένειες, λόγω της συνεχούς προόδου και βελτίωσης των διαγνωστικών δυνατοτήτων, μέσω των ραγδαίων εξελίξεων στη γενετική.

Η συμβολή του ΔΔΣ στην κατάληξη σε διάγνωση συγκρίνεται ευνοϊκά με τα είδη των γενετικών αναλύσεων, όπως η χρωμοσωμική ανάλυση μικροσυστοιχιών (*aCGH*). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη διάγνωση ποσοτικών διαφορών στο γενετικό υλικό ενός ασθενούς, σε συγκεκριμένα επίπεδα ανάλυσης, οι οποίες, στη συνέχεια, ερμηνεύονται ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα. Η *aCGH* χρησιμοποιείται στις μέρες μας ως πρώτο διαγνωστικό τεστ σε περιστατικά κλινικής γενετικής. Παρόλα αυτά, δεν είναι μέθοδος-πανάκεια καθώς δεν διαγιγνώσκει πολλές από τις νοσολογικές, γενετικές οντότητες, όπως π.χ. τα ποιοτικά λάθη του *DNA* (σημειακές μεταλλάξεις κ.α.). Δυστυχώς, ειδικά σε χώρες χωρίς ειδική παιδεία στη γενετική ή όπου η γενετική εξασκείται κυρίως σε ιδιωτικά πλαίσια, η μέθοδος αυτή συχνά «πωλείται» ως το απόλυτο διαγνωστικό μέσο. Η διαγνωστική απόδοση της *aCGH* έχει αναγνωριστεί ως 8,5%, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη σε περισσότερα από 2.000 μεταγεννητικά περιστατικά (*Lu κ.α.* 2007). Αξίζει να σημειωθεί ότι, τα περισσότερα περιστατικά που έγιναν δεκτά στο ΔΔΣ είχαν ήδη εξεταστεί με της χρήση *aCGH* με αρνητικά αποτελέσματα ή αποτελέσματα που δεν είχαν σχέση με τα κλινικά ευρήματα. Αν και η χρήση του *aCGH* ως αρχικό, γενικό, γενετικό τεστ έχει γίνει μέρος της τυπικής κλινικής πρακτικής στα δυσμορφικά περιστατικά, τα ευρήματά μας ενισχύουν το γεγονός ότι το ΔΔΣ χρησιμεύει ως ένα επιπλέον εργαλείο στο διαγνωστικό οπλοστάσιο για τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών, με ΣΑς. Πράγματι, σε αυτή τη νοσολογική ομάδα, πολλές φορές οι κλασσικές εργαστηριακές μέθοδοι δίνουν κανονικά αποτελέσματα, ενώ το ΔΔΣ μπορεί να οδηγήσει στην υπόδειξη κλινικής διάγνωσης η οποία δεν είχε προηγουμένως ληφθεί υπόψιν, και ως εκ τούτου επιτρέπει τη στόχευση, ειδικών, περαιτέρω διαγνωστικών δοκιμών. Ωστόσο, δεχόμαστε ότι η κλινική διάγνωση που έγινε μέσω ΔΔΣ δεν επιβεβαιώθηκε πάντα με τον σχετικό έλεγχο. Επίσης πιστεύουμε ότι κάθε κλινική διάγνωση

που προτείνεται σε μια συγκεκριμένη περίπτωση θα πρέπει επίσης να εξετάζεται στο πλαίσιο των μοριακών ευρημάτων ώστε ο θεράπων γιατρός να καταλήξει στη σωστή διάγνωση, στην οποία βασίζονται οι αποφάσεις διαχείρισης και η παροχή συμβουλευτικής.

Πιστεύουμε ότι πλατφόρμες όπως το ΔΔΣ θα έχουν θέση ακόμη και στην εποχή της *Nextgeneration Sequencing*, τεχνολογία η οποία ανακαλύφθηκε πρόσφατα και διαγιγνώσκει τα περισσότερα ποιοτικά λάθη (μεταλλάξεις) σε όλα τα, γνωστά έως σήμερα, γονίδια του ασθενούς (Rauch κ.α. 2012). Όμως αυτή η τεχνολογία δεν είναι ακόμα ευρέως διαθέσιμη και υπάρχουν πολλές παθήσεις με ΣΑΣ που προκαλούνται από περιβαλλοντικά, πολυπαραγοντικά ή επι-γενετικά αίτια (ανωμαλίες αποτύπωσης του DNA) και οι οποίες δεν διαγιγνώσκονται με αυτή τη μέθοδο. Επίσης σε περιστατικά που προκαλούνται από μωσαϊκισμό μιας μετάλλαξης σε διαφορετικούς ιστούς, μόνο η κλινική διάγνωση μπορεί να οδηγήσει στη στόχευση του *Nextgeneration Sequencing* στον κατάλληλο ιστό προς εξέταση. Όπως συμβαίνει πάντα στις υπηρεσίες υγείας, μια κλινική εικόνα/διάγνωση κατευθύνει συχνά στοχευμένες δοκιμές και θα μπορούσε να «γλυτώσει» το κόστος μιας μεθόδου ανάλυσης του πλήρους ανθρώπινου γονιδιώματος.⁸ Εξάλλου, καθώς οι εργαστηριακές μέθοδοι διάγνωσης των σπανίων δυσμορφικών συνδρόμων βελτιώνονται, η προσοχή του κλινικού γενετιστή θα στραφεί προς την κλινική διαχείριση των ασθενών αυτών η οποία μπορεί να διευκολυνθεί με συστήματα όπως το ΔΔΣ. Αυτό το είδος της προσέγγισης θα μπορούσε να είναι ένα μελλοντικό μοντέλο για τις περιφερειακές υπηρεσίες γενετικής, όπως έχει ήδη δοκιμαστεί στην κεντρική Ιταλία (Dentici κ.α. 2012). Θα μπορούσε επίσης να έχει ειδική αξία εφόσον υπάρχει επείγουσα ανάγκη έμπειρης, ειδικής γνώμης η οποία είναι απαραίτητη για να διευκολυνθεί η διαχείριση ενός νεογέννητου ασθενούς ή για τον προσδιορισμό του κινδύνου υποτροπής σε μια έγκυο, μέλος της οικογένειας.

Υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψιν σχετικά με την ευρύτερη εφαρμογή του ΔΔΣ. Το *DYSCERNE* ήταν μια κλινική γενετική υπηρεσία που παρείχει εξειδικευμένες κλινικές απόψεις. Η παρακολούθηση των προτεινόμενων διαγνώσεων, οι αποφάσεις σχετικά με το γενετικό έλεγχο και τη διαχείριση της οικογένειας των ασθενών, επαφίεται στην κρίση του κλινικού που υπέβαλε το περιστατικό. Η παρούσα μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί ειδικά για να διερευνήσει τα αποτελέσματα των προτεινόμενων

⁸ Editorial, *Nature Genetics* <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n8/full/ng.2374.html>

γενετικών εξετάσεων από την επιτροπή των ειδικών σχολιαστών, καθώς οι αποφάσεις για αυτές τις δοκιμές και η διαθεσιμότητά τους ήταν έξω από τον έλεγχό μας. Σε μια προσπάθεια να αναζητήσουμε αντικειμενικά αποτελέσματα, πλησιάσαμε 40, τυχαίως επιλεγμένα περιστατικά και ρωτήσαμε τους υποβάλλοντες γιατρούς σχετικά με τις ενέργειές τους μετά τη λήψη της ΕΕΠ και αυτό προσέφερε κάποια περιορισμένη ενημέρωση σχετικά με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών ή άλλων, προταθέντων εξετάσεων.

Η συντήρηση και διατήρηση του συστήματος ήταν το κύριο πρόβλημα, καθώς ο συντονιστής και οι εμπειρογνώμονες σχολιαστές συμμετείχαν δωρεάν. Τα έντυπα υποβολής των περιστατικών απαιτούν προσεκτική ολοκλήρωση πριν την υποβολή από τους κλινικούς ιατρούς και η επιλογή των περιστατικών που γίνονται δεκτά στο σύστημα ήταν μια χρονοβόρα διαδικασία. Μόνο ένας πεπερασμένος αριθμός των περιπτώσεων μπορούσαν να γίνουν δεκτές και να σχολιαστούν οποιαδήποτε στιγμή. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα εκείνες χωρίς δυσμορφισμούς ή ΣΑς, δεν υπήρξε απάντηση ή η ανταπόκριση από τους σχολιαστές ήταν μικρή. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το σύστημα ΔΔΣ είναι μια ψηφιακή υπηρεσία κλινικής γενετικής που μπορεί να βελτιώσει την προσβασιμότητα και την παροχή υψηλής ποιότητας διαγνωστικών υπηρεσιών καθώς και να εκπληρώσει ατομικές ανάγκες για διάγνωση, όπως αυτές προσδιορίζονται από τον χρήστη της υπηρεσίας, τους ασθενείς και τις οικογένειές τους (Donnai, 2002).

Στην εποχή της γονιδιωματικής ιατρικής, το μείγμα της ειδικής γνώσης στην δυσμορφολογία και της τεχνολογίας *Nextgeneration Sequencing* θα είναι πολύ παραγωγικό τόσο στην έρευνα όσο και στη μεταφορά στην κλινική διαχείριση (Douzou κ.α. 2013).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας 1. *Αλφαβητική Λίστα των 39 Συμμετεχόντων Χωρών.*

Αλβανία
Αυστραλία
Βέλγιο
Βραζιλία
Γαλλία
Γερμανία
Δανία
Ελβετία
Ελλάδα
Εσθονία
Η.Π.Α.
Ηνωμένο Βασίλειο
Ιρλανδία
Ισπανία
Ισραήλ
Ιταλία
Καναδάς
Κάτω Χώρες
Κίνα
Κόστα Ρίκα
Κροατία
Κύπρος
Λάτβια
Λιθουανία
Μαρόκκο
Νέα Ζηλανδία
Νορβηγία
Νότια Αφρική
Πολωνία
Πορτογαλία
Ρουμανία
Σαουδική Αραβία
Σλοβακία
Σλοβενία
Σουηδία
Σρι Λάνκα
Ταϊβάν
Τουρκία
Φινλανδία

Συμπληρωματική Εικόνα 1. *Λίστα των 33 Εμπειρογνομόνων Δυσμορφολόγων.*

Dr. Jeanne Amiel	Paris, France
Dr. Michael Baraitser	London, UK
Dr. Louise Brueton	Birmingham, UK
Prof. Han Brunner *	Nijmegen, Netherland
Dr Krystyna Chrzanoswska	Warsaw, Poland
Prof. Jill Clayton Smith *	Manchester, UK
Prof. Bruno Dallapiccola *	San Giovanni Rotundo, Italy
Dr. Miguel del Campo Casanelles	Barcelona, Spain
Prof. Koenraad Devriendt *	Leuven, Belgium
Prof. Di Donnai	Manchester, UK
Prof. David Fitzpatrick	Edinburgh, UK
Prof Gabriele Gillesen-Kaesbach	Lübeck, Germany
Prof. Gunnar Houge	Bergen, Norway
Prof. Didier Lacombe	Bordeaux, France
Dr. Bronwyn Kerr	Manchester, UK
Prof Malgorzata Krajewska-Walasek *	Warsaw, Poland
Prof. Peter Meinecke	Hamburg, Germany
Dr Kay Metcalfe	Manchester, UK
Prof. Geert Mortier	Edegem, Belgium
Dr. Sylvie Odent	Rennes, France
Prof. Nicole Philip *	Marseille, France
Dr. Trine Prescott	Oslo, Norway
Prof. Anita Rauch	Zurich, Switzerland
Dr. Annick Raas-Rothschild	Jerusalem, Israel
Prof. Olaf Rittinger	Salzburg, Austria
Dr. Riitta Salonen	Helsinki, Finland
Dr. Connie Schrande-Stumpel	Maastricht, Netherlands
Dr. Mohnish Suri	Nottingham, UK
Prof. Karen Temple	Southampton, UK
Dr. John Tolmie	Glasgow, UK
Dr. Ineke van der Burgt	Nijmegen, Netherlands
Prof. Alain Verloes	Paris, France
Dr. Dagmar Wiczorek	Essen, Germany
Prof. Martin Zenker	Magdeburg, Germany

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Basel-Vanagaite L, Dallapiccola B, Ramirez-Solis R, Segref A, Thiele H, Edwards A, Arends MJ, Miró X, White JK, Désir J, Abramowicz M, Dentici ML, Lepri F, Hofmann K, Har-Zahav A, Ryder E, Karp NA, Estabel J, Gerdin AK, Podrini C, Ingham NJ, Altmüller J, Nürnberg G, Frommolt P, Abdelhak S, Pasmanik-Chor M, Konen O, Kelley RI, Shohat M, Nürnberg P, Flint J, Steel KP, Hoppe T, Kubisch C, Adams DJ, Borck G.: The E3 ubiquitin ligase UBE3B is mutated in an autosomal-recessive blepharophimosis-intellectual disability syndrome. *Abstract: 15th Manchester Dysmorphology Conference 2012.*
2. Biesecker BB, Peters KF. Process studies in genetic counseling: peering into the black box. *Am J Med Genet.* 2001; 106:191-198.
3. Bish A, Sutton S, Jacobs C, Levene S, Ramirez A, Hodgson S. Changes in psychological distress after cancer genetic counselling: a comparison of affected and unaffected women. *Br J Cancer* 2002; 86:43-50.
4. Boudreau KJ, Lakhani KR. Using the crowd as an innovation partner. *Harv Bus Rev.* 2013;91:60-67.
5. Brabham, Daren (2008), "[Crowdsourcing as a Model for Problem Solving: An Introduction and Cases](#)", *Convergence: The International Journal of Research into New Media Technologies* 14: 75–90.
6. Bruno Dallapiccola e Giuseppe Novelli (2006). *Genetica Medica Essenziale*, II Edizione. Il Minotauro, Roma.
7. Clow CL, Fraser FC, Laberge C, Scriver CR (1973). On the application of knowledge to the patient with genetic disease. *Prog Med Genet* 9: 159–213.
8. Cohen MM Jr (1997). *The Child with Multiple Birth Defects*, 2nd edition. Oxford University Press, New York.
9. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA.* 2001; 285:540-4.
10. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science.* 2003; 300:286-90.

11. Dentici ML, Tarani L, Digilio MC, Mingarelli R, Baban A, Zampino G, Romagnoli C, De Curtis M, Dallapiccola B.: RDDR: a dysmorphology diagnostic network for newborns in central Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 121–123.
12. Division for Vital Records and Health Statistics (2002). Birth defects incidence and Mortality tables,
<http://www.mdch.state.mi.us/PHA/OSR/BirthDefects/summary.asp>)
13. Donnai D: Genetic services. *Clin Genet* 2002; 61: 1–6.
14. Douzgou S, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K; the DYSCERNE expert panel, Amiel J, Baraitser M, Brueton L, Brunner H, Chrzanowska K, Dallapiccola B, Del Campo Casanelles M, Devriendt K, Donnai D, Fitzpatrick D, Gillissen-Kaesbach G, Houge G, Kerr B, Krajewska-Walasek M, Lacombe D, Meinecke P, Metcalfe K, Mortier G, Odent S, Philip N, Prescott T, Raas-Rothschild A, Rauch A, Rittinger O, Salonen R, Schrandt-Stumpel C, Suri M, Temple K, Tolmie J, Van Der Burgt I, Verloes A, Wiczorek D, Zenker M. Dysmorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jul 10. doi:10.1038/ejhg.2013.137. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23838594.
15. DYSCERNE ®, a European Network of Centres of Expertise for Dysmorphology
www.DYSCERNE.org
16. Editorial: Can we all just get along? *Nat Genet* 2012; 44: 833.
17. Estellés-Arolas, Enrique; González-Ladrón-de-Guevara, Fernando (2012), "[Towards an Integrated Crowdsourcing Definition](#)", *Journal of Information Science* 38: 189–200.
18. EuroGenTest,
<http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit3/summaryofguidelinesMay06.xhtml>
19. Eurordis: European Organization for Rare Diseases,
http://www.eurordis.org/secteur.php3?id_rubrique=1
20. Harris R, Reid M: Medical genetic services in 31 countries: an overview. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 3–21.
21. Howe, Jeff. "[Crowdsourcing: A Definition](#)", 2006.
22. Jeff Howe. "[The Rise of Crowdsourcing](#)". *Wired*, 2006.

23. Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information. Online Mendelian Inheritance in Man™ www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
24. London Medical Databases. Winter-Baraitser Dysmorphology Database www.lmdatabases.com
25. Lu X, Shaw CA, Patel A, Li J, Cooper ML, Wells WR, Sullivan CM, Sahoo T, Yatsenko SA, Bacino CA, Stankiewicz P, Ou Z, Chinault AC, Beaudet AL, Lupski JR, Cheung SW, Ward PA. *PLoS One* 2007; 2: e327.
26. March of Dimes Perinatal Data Center (2000a). Leading categories of birth defects, http://www.marchofdimes.com/aboutus/680_2164.asp
27. March of Dimes Perinatal Data Center (2000b). Leading causes of infant deaths. United States, 1998, <http://www.marchofdimes.com/aboutus/1523.asp>
28. Mathews TJ, MacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2003 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2006; 54: 1–29.
29. McAllister M, Payne K, Nicholls S, MacLeod R, Donnai D, Davies LM. Improving service evaluation in clinical genetics: identifying effects of genetic diseases on individuals and families. *J Genet Couns.* 2007;16:71-83.
30. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB: The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 121–127, (Erratum in: *Am J Hum Genet.* 2004; 74: 788).
31. Moeschler JB, Shevell M, The American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117: 2304–2316.
32. Orphanet ® The portal for rare diseases and orphan drugs www.orpha.net
33. Patrinos GP, van Baal S, Petersen MB, Papadakis MN. Hellenic National Mutation database: a prototype database for mutations leading to inherited disorders in the Hellenic population. *Hum Mutat.* 2005;25:327-33.
34. Patrinos GP. National and ethnic mutation databases: recording populations' genography. *Hum Mutat.* 2006;27:879-87.
35. Peter Harper (2005). *Practical Genetic Counselling*, 6th edition. John Wright & Sons, Bristol.

36. POSSUM. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations
www.possum.net.au
37. Rauch A, Wiczorek D, Graf E, Wieland T, Ende S, Schwarzmayr T, Albrecht B, Bartholdi D, Beygo J, Di Donato N, Dufke A, Cremer K, Hempel M, Horn D, Hoyer J, Joset P, Röpke A, Moog U, Riess A, Thiel CT, Tzschach A, Wiesener A, Wohlleber E, Zweier C, Ekici AB, Zink AM, Rump A, Meisinger C, Grallert H, Sticht H, Schenck A, Engels H, Rappold G, Schröck E, Wieacker P, Riess O, Meitinger T, Reis A, Strom TM. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012; 380: 1674–1682.
38. Reardon W, Donnai D: Dysmorphology demystified. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F225–F229.
39. Shiloh S, Avdor O, Goodman RM. Satisfaction with genetic counselling: Dimensions and measurement. *Am J Med Genet* 1990; 37:522-529.
40. Skirton H, Parsons E, Ewings P. Development of an audit tool for genetic services. *Am J Med Genet Part A* 2005; 136:122-127.
41. Tercyak KP, Johnson SB, Roberts SF, Cruz AC. Psychological response to prenatal genetic counselling and amniocentesis. *Patient Educ Couns* 2001; 43:73-84.
42. Wang C, Gonzalez R, Merajver SD. Assessment of genetic testing and related counselling services: current research and future directions. *Soc Sci Med* 2004; 58:1427-1442.
43. Wilson GN (1992). Genomics of human dysmorphogenesis. *Am J Med Genet* 42: 187–196.
44. Winter RM, Baraitser M, Douglas JM. A computerised data base for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. *J Med Genet.* 1984;21:121-3.
45. Winter RM. Analysing human developmental abnormalities. *Bioessays.* 1996;18:965-971.
46. Zimmern RL, Khoury MJ: The impact of genomics on public health practice: the case for change. *Public Health Genomics* 2012; 15: 118–124.