

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



Možnost zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu

The possibility of simplifying the diagnostics and therapy of rare diseases in dentistry with the help of a database-based expert system in 2D and 3D imaging

**Lenka Kratochvílová**

Praha, 2023

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního studia doktorského studijního programu Biomedicínská informatika na Stomatologické klinice dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA, Stomatologická klinika dětí a dospělých 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Biomedicínská informatika dne ..... v ..... od .....hod.

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Štěpán SVAČINA, DrSc., MBA,

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).



## OBSAH

Abstrakt .....	6
Abstract .....	8
1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....	10
1.1. Vzácná onemocnění ve stomatologii .....	10
1.2. European Reference Network .....	10
1.3. Expertní systémy a jejich role v medicíně v kontextu vzácných onemocnění .....	10
1.4. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	11
1.5. Vybraná onemocnění – příklady z praxe .....	12
Ektodermální dysplazie.....	12
Zimmermannův-Labandův syndrom .....	12
2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY .....	13
2.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	13
2.2. Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management .....	14
2.3. Práce 2: Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant.....	14
3. METODIKA .....	15
3.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	15
3.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management .....	15
3.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant.....	16
4. VÝSLEDKY .....	17
4.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol.....	17
4.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management .....	18
Léčba v období dočasného chrupu.....	19
Léčba v období smíšeného chrupu.....	21
Léčba v období stálého chrupu .....	21

4.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant .....	22
5. DISKUZE .....	23
5.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol .....	23
5.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management .....	25
5.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant .....	26
6. ZÁVĚR .....	28
7. ZÁVĚR PRO KLINICKOU PRAXI .....	30
8. SOUHRN .....	31
9. LITERATURA .....	35
PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA .....	48

# **Možnost zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu**

## **Abstrakt**

Předkládaná disertační práce popisuje metodiku tvorby databáze pacientů se vzácným onemocněním v orofaciální oblasti. Přehledná a strukturovaná data jsou základem pro práci se znalostními systémy i v klinické praxi. Využití dat databáze je popsáno u dvou konkrétních onemocnění a to u Ektodermální dysplázie a Zimmermann-Laband syndromu.

Metodika práce s databází se skládá z kroků vytipování pacienta, přidání nové karty do databáze, přidávání záznamů o pacientovi a tvorba layoutů. V případě ektodermální dysplázie byl zpracován soubor 13 českých dětských pacientů s ektodermální dysplázií s projevy v dutině ústní. Pacienti prošli genetickým testováním kandidátních genů EDA, EDAR, EDARADD, TP63 a WNT10A. U pacientů byly zhotoveny trojrozměrné obrazy obličeje faciálním skenem a porovnávány s faciálními skeny zdravé kontrolní skupiny. Na příkladu tří z nich byl popsán stomatologický přístup ošetření pacientů. Dvě pacientky s podezřením na syndrom Zimmermann-Laband byly vyšetřeny na genetickém i stomatologickém oddělení i přes nepříliš výrazné projevy syndromu.

Databáze ERN Cranio ve FN Motol vznikla jako centralizovaná databáze pacientů se vzácným onemocněním. V době psaní této práce čítá 113 pacientů se vzácným onemocněním a obsahuje informace o 30 vzácných onemocněních. V databázi jsou shromažďovány textové i obrazové dokumenty. Z obrazových podkladů nacházíme fotografie, orthopantomogramy, telerentgeny, CBCT a faciální scany. U pacientů s ektodermální dysplázií byla u všech prokázána patogenní nebo pravděpodobně patogenní varinata jednoho z výše uvedených genů. Porovnáním faciálních skenů jsme ověřili dysmorfii v dolní 1/3 obličeje u pacientů s ED. Po zhotovení snímacího mezerníku se výška dolní 1/3 obličeje přiblížila

k průměrným hodnotám nesyndromických jedinců. U pacientek s Zimmermann-Laband syndromem nalézáme klinicky překvapivě mírné projevy. V dutině ústní není přítomna gingivální fibromatóza. Přesto genetické vyšetření odhalilo patogenní variantu v genu c.1606G>A p.(Ala536Thr).

### **Klíčová slova**

Databáze, znalostní systém, vzácná onemocnění ve stomatologii, ektodermální dysplázie, Zimmermann-Laband syndrom

# **The possibility of simplifying the diagnostics and therapy of rare diseases in dentistry with the help of a database-based expert system in 2D and 3D imaging**

## **Abstract**

The present dissertation describes the methodology of creating a database of patients with rare diseases in the orofacial area. Clear and structured data are the basis for working with knowledge-based systems also in clinical practice. The use of database data is described for two specific diseases, namely Ectodermal Dysplasia and Zimmermann-Laband Syndrome.

The methodology for working with the database consists of the steps of identifying a patient, adding a new card to the database, adding patient records and creating layouts. In the case of ectodermal dysplasia, a set of 13 Czech paediatric patients with ectodermal dysplasia presenting in the oral cavity was processed. The patients underwent genetic testing of candidate genes EDA, EDAR, EDARADD, TP63 and WNT10A. Three-dimensional facial scan images were taken of the patients and compared with facial scans of a healthy control group. The dental treatment of the patients was described using three of these patients as examples. Two patients with suspected Zimmermann-Laband syndrome were examined in both the genetic and dental departments despite not very pronounced manifestations of the syndrome.

The ERN Cranio database at Motol University Hospital was established as a centralized database of patients with rare disease. At the time of writing, it has 113 patients with rare diseases and contains information on 30 rare diseases. Both text and image documents are collected in the database. Among the image documents we find photographs, orthopantomograms, telereöntgenes, CBCT and facial scans. Patients with ectodermal dysplasia were all found to have pathogenic or likely pathogenic variants of one of the above genes. By comparing the facial scans, we verified dysmorphic features in the lower 1/3 of the face in patients with



ED. After the removable denture was made, the height of the lower 1/3 of the face approached the average values of non-syndromic subjects. We find clinically surprisingly mild manifestations in patients with Zimmermann-Laband syndrome. No gingival fibromatosis is present in the oral cavity. Nevertheless, genetic testing revealed a pathogenic variant in the c.1606G>A p gene (Ala536Thr).

### **Keywords**

Database, knowledge system, rare diseases in dentistry, ectodermal dysplasia, Zimmermann-Laband syndrome

# 1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

## 1.1. Vzácna onemocnění ve stomatologii

Dle Evropské komise je v rámci EU vzácné onemocnění definováno jako život ohrožující či vážná chronická či závažně invalidizující nemoc, která postihuje méně než 1 ze 2 000 lidí. Ze všech vzácných onemocnění, asi 15% onemocnění má projev v dutině ústní. (Hanisch M. et al., 2017). Tak jako i v jiných specializacích, vzácná onemocnění jsou náročná na diagnostiku a léčbu, mimo jiné i proto, že často chybí znalost a zkušenost s onemocněním ze strany lékaře. Vzhledem k tomu, že stav ústní dutiny má významný vliv na kvalitu života a sociální přijetí jedince (Ferrazzano G. Et al., 2020), je tendence zlepšovat povědomí o těchto onemocněních (Dharssi et al., 2017). U pacientů se vzácným onemocněním s projevem v dutině ústní může dokonce docházet k dřívějšímu odhalení onemocnění a stanovení diagnózy než u pacientů se vzácným onemocněním bez projevů v dutině ústní (Toupenay S. et al., 2013).

## 1.2. European Reference Network

European Reference Network (ERN) je mezinárodní projekt, jehož cílem je propojit nemocnice a specializovaná pracoviště po celé Evropě, která se zabývají vzácnými onemocněními a onemocněními s nízkým výskytem. Hlavním cílem je usnadnit přístup k vysoce specializované zdravotní péči pacientům vyžadujícím multidisciplinární přístup a odborné znalosti z mnoha odvětví. Pomáhá sdružovat klinická pracoviště rozprostřená po celé EU a umožňuje pacientům a odborníkům sdílet odborné znalosti a informace (European Commission, 2022).

## 1.3. Expertní systémy a jejich role v medicíně v kontextu vzácných onemocnění

Expertní systémy (ES) jsou počítačové programy, které jsou navrženy tak, aby napodobovaly rozhodovací schopnosti lidských expertů (Henderson H., 2009). Cílem je, aby program dosáhl takové úrovně kompetence řešení problémů v určité oblasti práce, která by se vyrovnala výkonu lidských specialistů (expertů). V diagnostice vzácných onemocnění se expertní systémy potýkají s nedostatkem

vstupních dat pro strojové učení. Existují ovšem možnosti, jak expertní systémy v této oblasti využít, například kombinací různých zdrojových dat z různých databází. Každá nově vzniklá databáze pacientů se vzácným onemocněním má tedy potenciál stát se zdrojem informací o vzácných onemocněních, které může být následně využito k trénování a posléze k používání (Jinag Y. et al., 2017). Vhodným modelem pro řešení úloh s malým počtem případů je také případové uvažování, case-based reasoning. Tento model využívá starých zkušeností k pochopení a řešení nových problémů. V systému je databáze již vyřešených případů a nový problém je porovnáván s knihovnou těchto známých případů.

#### **1.4. Databáze ERN Cranio ve FN Motol**

Databáze ERN Cranio ve FN Motol je sestavena jako databáze interaktivních karet, kde každá karta představuje jednoho pacienta. Databáze je umístěna na virtuálním serveru FN Motol, na který je umožněný přístup pouze z vnitřní sítě FN Motol. V interaktivním prostředí databáze je možné průběžné naplňování jednotlivých interaktivních karet. Databáze je složena ze dvou oddělených částí, neanonymizované a anonymizované. Každý člen projektu má přidělena práva s různými stupni oprávnění. Interaktivní karty mají danou datovou strukturu.

Textové dokumenty jsou ve složkách, kde je možné je otevřít či stáhnout.

Zobrazení 2D obrazové dokumentace je možné ve formě galerie náhledů s možností zvětšení konkrétního obrázku po klepnutí na náhledový snímek. Snímky se vkládají v co nejvyšším rozlišení. Přesný údaj nelze definovat, protože některé fotografie se před vložením ořezávají tak, aby na obrázku byla zachycena jen sledovaná oblast. Pro extraorální a intraorální fotografie se rozlišení pohybuje okolo 18 megapixelů (5184x3456 px). OPG a TLR se nahrávají ve velikosti 4 - 5,5 megapixelů (2775 x 1480 px, 2485 x 2232 px). Layouty jsou v nižším rozlišení, okolo 5,5 megapixelů (2752 x 2034 px).

Pro 3D RTG obrazovou dokumentaci je v databázi kromě samotného obrazu ještě odkaz na prohlížeč „sante dicom viewer“. Tento prohlížeč je potřeba nejprve

nainstalovat. Následně se stáhne požadovaný snímek, který se otevře ve staženém prohlížeči. Velikost CBCT závisí na zvolené velikosti zobrazované oblasti (field of view). To se pohybuje od 5x5 cm až po 17x13.5cm a dle potřeby je zvoleno i rozlišení (velikost voxelu 0,075 – 0,300 mm).

U 3D faciálního skenu je postup snazší, protože faciální sken se otevře přímo v databázi, včetně možnosti pohybovat s obrazem. Je zde i varianta prohlížení v prohlížeči 3dMDviewer, jehož instalační balíček je v databázi u snímku také k dispozici. Rozlišení snímku faciálního scanu je velikost voxelu 0,2mm nebo menší.

## **1.5. Vybraná onemocnění – příklady z praxe**

### **Ektodermální dysplazie**

Ektodermální dysplazií (ED) označujeme skupinu vzácných genetických poruch postihujících ektodermální tkáň, jako jsou kůže, vlasy, zuby, nehty a potní žlázy. Pacienti mají obvykle řídké světlé vlasy, deformované nehty a suchou kůži. Trpí dentálními abnormalitami, jako je oligodoncie (tedy absence 6 a více zubů) nebo úplná anodoncie (absence všech zubů), doprovázené problémy se sliněním. Mezi další zdravotní problémy mohou patřit poruchy zraku a problémy se sluchem. Pacienti s ED mají charakteristické obličejové rysy, které mohou negativně ovlivnit sebevědomí a celkovou kvalitu života jedinců s tímto onemocněním (Preedy V., 2012, Reyes-Real J., 2018).

### **Zimmermannův-Labandův syndrom**

Zimmermannův-Labandův syndrom (ZLS, OMIM Phenotypic Series PS135500) je vzácné, anautosomálně dominantní onemocnění charakterizované gingivální fibromatózou (GF), hypoplastickými nehty na rukou, aplastickými / hypoplastickými nehty na nohou, hrubými rysy obličeje a typicky mírným až středně těžkým mentálním postižením.

## 2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

V této kapitole uvádím hlavní cíle tvorby metodiky práce s databází ERN Cranio FN Motol. Databáze vychází z poznatků souborného referátu o expertních systémech a shrnuje poznatky o pacientech se vzácným onemocněním léčených na naší klinice. Je potřeba mít jasně formulovanou metodiku tvorby a shromažďování dat v databázi. Používáním databáze vznikají skupiny pacientů trpících stejným vzácným onemocněním. Další částí cílů je využití těchto dat v databázi pro zkvalitnění diagnostiky a terapie, což prezentuji na dvou příkladech onemocnění a to jsou ektodermální dysplázie a Zimmermann-Laband syndrom.

### 2.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Databáze ERN Cranio ve FN Motol je nástroj ke shromažďování a uchování informací o pacientech na jednom centralizovaném místě. Tato centralizace dat umožní přehlednější monitorování a práci s daty pacienta a také dovolí procházet pacienty se stejným či podobným typem onemocnění. Hlavním cílem je metodologicky popsat vytvoření databáze a popsat práci s ní. Chceme usnadnit sestavení dlouhodobého léčebného plánu, zviditelnit dostupné informace o pacientech s vzácnými onemocněními, kteří již byli na naší klinice léčeni a shromáždit data v databázi tak, aby pacient dostal adekvátní péče při složité multidisciplinární spolupráce a to i v případě změny ošetřujícího lékaře v rámci jedné kliniky. Dále je potřeba přidávat i nové pacienty se vzácným onemocněním, kteří se na klinice dostanou do péče.

V neposlední řadě databáze umožňuje práci s již shromážděnými daty. Sem spadají aktivity různého stupně složitosti, od tvorby přehledných layoutů, které rychle sumarizují pacienta a nejdůležitější specifikace jeho případu, až po přehledová sdělení vhodná k publikování s cílem rozšíření povědomí o jednotlivých onemocněních.

## **2.2. Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management**

Přestože je ektodermální dysplazie (ED) vzácné onemocnění, na naší klinice se s ním setkáváme poměrně často. ED postihuje ektodermální tkáň, jako jsou kůže, vlasy, zuby, nehty a potní žlázy. Pacienti mají obvykle řídké světlé vlasy, deformované nehty a suchou kůži. Trpí zubními abnormalitami, jako je oligodontie (absence 6 a více zubů) nebo úplná anodontie (chybění všech zubů), někdy může být postiženo i slinění. Absence zubů může být pro pacienty i jejich rodiče zásadním problémem a může vést ke značné sociální ostrakizaci. Cílem této studie je shrnout poznatky o tomto onemocnění, zejména o možnostech stomatologického ošetření. Studie poukazuje na potřebu informovanosti o časných příznacích ED v zubní a genetické klinické praxi. Soubor 13 pacientů byl hodnocen ze stomatologického a genetického hlediska. Tři podrobně popsane různé případy slouží jako ukázka přístupu u různých věkových skupin.

## **2.3. Práce 2: Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant**

Gen KCNN3 (MIM: 606939) byl objeven nedávno a to až v roce 2019 (Bauer C. K. et al., 2109). Cílem tohoto kazuistického sdělení je prezentace překvapivě mírného případu ZLS u jednovaječných dvojčat s novou patogenní variantou KCNN3 identifikovanou pomocí exomového sekvenování. Ve sdělení přinášíme první případ jednovaječných dvojčat se ZLS potvrzeným molekulární analýzou.

## 3. METODIKA

### 3.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Metodika práce s databází se skládá z několika částí. Jednak je potřeba zachytit pacienta, který bude do databáze přidán a následně pacienta zadat do databáze a doplňovat záznamy o jeho dispenzarizaci. Při shromáždění dostatečného množství informací následuje tvorba layoutů, která probíhá v programu PowerPoint a výstupem je dokument ve formátu pdf. Takové layouty tvoří přehledný souhrn klinických znaků pacienta v daném období a je reprezentována především ve formě obrázků. Umožňuje lékaři velmi rychlé zorientování se v pacientově situaci. Každý s kroků je v disertační práci popsán.

Další využití dat a práce s nimi, jako je tvorba teplotní mapy překrýváním faciálního skenu, je rozvedena v kapitole 2.2., kde je popsána metodika Práce 1: Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management.

### 3.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management

Soubor 13 českých dětských pacientů s ED s projevy oligodoncie (10 chlapců a 3 dívky; věkové rozmezí: 1-15 let) byl longitudinálně sledován na Stomatologické klinice.

Co se genetického vyšetření týká, všem zkoumaným pacientům s ektodermální dysplazií a jejich rodinám bylo poskytnuto předtestové a potestové genetické poradenství podle ustanovení čl. 28-29 zákona. 373/2011 Sb. DNA z leukocytů periferní krve byla izolována standardními automatizovanými extrakčními postupy podle protokolů výrobce (Autogen; USA). Vzhledem k longitudinálnímu zjišťování souboru pacientů v posledním desetiletí byla DNA pacientů nejprve analyzována přímým Sangerovým sekvenováním a později masivním paralelním sekvenováním (MPS) na sekvenačních platformách MiSeq nebo HighSeq2000 (Illumina; USA). Panely kandidátních genů zahrnující EDA, EDAR, EDARADD,

TP63a WNT10A byly sekvenovány podle Sangera (oligonukleotidové primery jsou k dispozici na vyžádání) nebo byly použity sondy SeqCap EZ choice (Roche) v masivně paralelních přístupech pro příslušný výběr a obohacení sekvencí. Identifikované varianty třídy 4-5 (podle klasifikace ACMG.net) byly ověřeny pomocí Sangerova sekvenování a jejich segregace byla případně potvrzena v postižených rodinách.

K pacientům byly získány 3D obrazy obličeje pomocí systému 3dMDface (ultrarychlé snímání:  $\approx 1,5$  milisekundy, přesnost geometrie:  $<0,2$  mm RMS nebo lepší). Skenování obličeje využívalo neinvazivní 3D morfometrickou zobrazovací metodu ke sledování rozměrů nebo růstu obličeje pacienta bez dalšího ozáření. Skenování probíhalo v sedě s hlavou v přirozené poloze, s neutrálním výrazem obličeje. Překrytí různých skenů obličeje umožňuje porovnání růstového vzorce pacienta nebo srovnání pacienta s kontrolní skupinou nesyndromických jedinců. V našem případě kontrolní skupiny obsahovaly muže i ženy a každá věková skupina měla 30-50 jedinců. Skeny jsou na základě korespondencí superponovány a je možné barevnou "tepelnou mapou" znázornit rozdíly ve stupni protruze / retruze jednotlivých struktur obličeje.

### **3.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant**

Dvojčata ženského pohlaví se narodila z prvního těhotenství zdravým nepříbuzným mladým rodičům evropského původu s nijak výjimečnou rodinnou anamnézou. První genetické vyšetření proběhlo v 11 letech odhalilo u obou dvojčat stejný soubor dysmorfických rysů. Dvojčata se vrátila naše oddělení ve věku 30 let v této době měla dvojčata mladší zdravou nedysmorfní dospělou sestru a jedna z dvojčat měla zdravou nedysmorfní dceru. U pacientek bylo provedeno stomatologické vyšetření a genetické testování.



## 4. VÝSLEDKY

### 4.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Části struktury databáze, které jsou naplněny daty, jsou při prohlížení databáze označeny v názvu datem pořízení dokumentu, který je zde uložen. Je tak zajištěna přehlednost dat bez nutnosti proklikávání se jednotlivými částmi struktury.

V době psaní této práce databáze obsahuje data o 113 pacientech, nejstarší pacient je narozen v roce 1981, nejmladší v roce 2015, s mediánem v roce 2007. Celkem je v naší databázi diskutováno 30 onemocnění. Velkou část pacientů tvoří pacienti s hemofilii různého typu (38 pacientů, 33,63%), následně se jedná o pacienty s Gorlin-Goltz syndromem (15 pacientů, 13,27%), amelogenesis imperfecta (12 pacientů, 10,62%) a ektodermální dysplazií samostatně stojící (11 pacientů, 9,73%), nebo v syndromu (2 pacienti, 1,77%). U 5 pacientů (4,42%) diagnóza není stále stanovena či geneticky potvrzena.

Formulář s informacemi o pacientovi a Stomatologická karta jsou přiloženy ke každému pacientovi. Přítomnost ostatních dokumentů se značně liší podle potřeb a specifik jednotlivých pacientů.

Hlavní část databáze tvoří obrazová dokumentace. U některých pacientů je víc než jeden soubor stejného typu obrazové dokumentace (například více OPG snímků zhotovených v různých letech, nebo více fotografií zhotovených v jedné návštěvě).

Co se obrazové dokumentace zhotovené bez rentgenového záření týká, databáze obsahuje celkem 87 složek stomatologických fotografií (typicky po 5 intraorálních snímcích), 20 složek genetických fotografií (série 2-8 fotografií částí těla), 29 faciálních skenů a 35 layoutů.

Snímky zhotovené pomocí rentgenového záření jsou nejvíce zastoupeny přehledovým orthopantomogramem a to jeho zhotovením u 78 pacientů, tedy u

69,03% karet. U 43 pacientů (38,05%) je to jediný typ rentgenového snímku. 33 pacientů (29,20%) má dva typy snímků, tedy kombinaci OPG+TLR nebo OPG+CBCT. Kombinace TLR+CBCT se nevyskytuje, protože každý pacient, který má zhotovené TLR disponuje i snímkem OPG. U 24 pacientů (21,23%) disponujeme všemi třemi typy snímků, 36 pacientů (31,86%) nemá žádný rentgenový snímek.

#### **4.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management**

Výsledkem této práce je popis typických rysů tohoto syndromu v kontextu naší kohorty, prezentace zjištěného genetického podkladu a ilustrace přístupu k léčbě takovýchto pacientů ze stomatologického pohledu uvedením příkladu z naší kohorty. Léčba je rozdělena na tři hlavní období dle dentálního věku pacienta, a to období dočasného chrupu, smíšeného a stálého.

V naší kohortě 13 pacientů s ektodermální dysplazií jsme zjistili postižení tkání a orgánů uvedené v Tabulce 1.

*Tab. 1 Klinické projevy pacientů s ektodermální dysplazií*

Postižená oblast	vlasý	nehty	kůže	Potní žlázy	slinění	zuby	oči	uši	Dýchací soustava
Počet pacientů v kohortě s postižením	11	4	9	8	1	13	2	2	3

Výsledkem genetického testování byl prokázáný genetický podklad onemocnění u všech pacientů. U 9 pacientů je patogenní varianta genu *EDA*, u dvou pacientů *WNT10*, jeden *TP63* a jeden *EDAR*. 9 pac trpělo X-vázanou variantou genu. U všech genetických variant byla prokázána patogenita či pravděpodobná patogenita stanovena podle klasifikačního systému ACMG.net (Tabulka 2).

Tab. 2 Geny a jejich patogenita zjištěné při genetickém vyšetření. Patogenita dle klasifikačního systému ACMG.net: 4 - pravděpodobně patogenní, 5 - patogenní

Číslo pacienta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Příčinný gen	<i>TP63</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>WNT10</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>EDA</i>	<i>WNT10</i>	<i>EDAR</i>
Patogenita	5	5	4	4	5	4	5	4	5	5	5	5	4,5

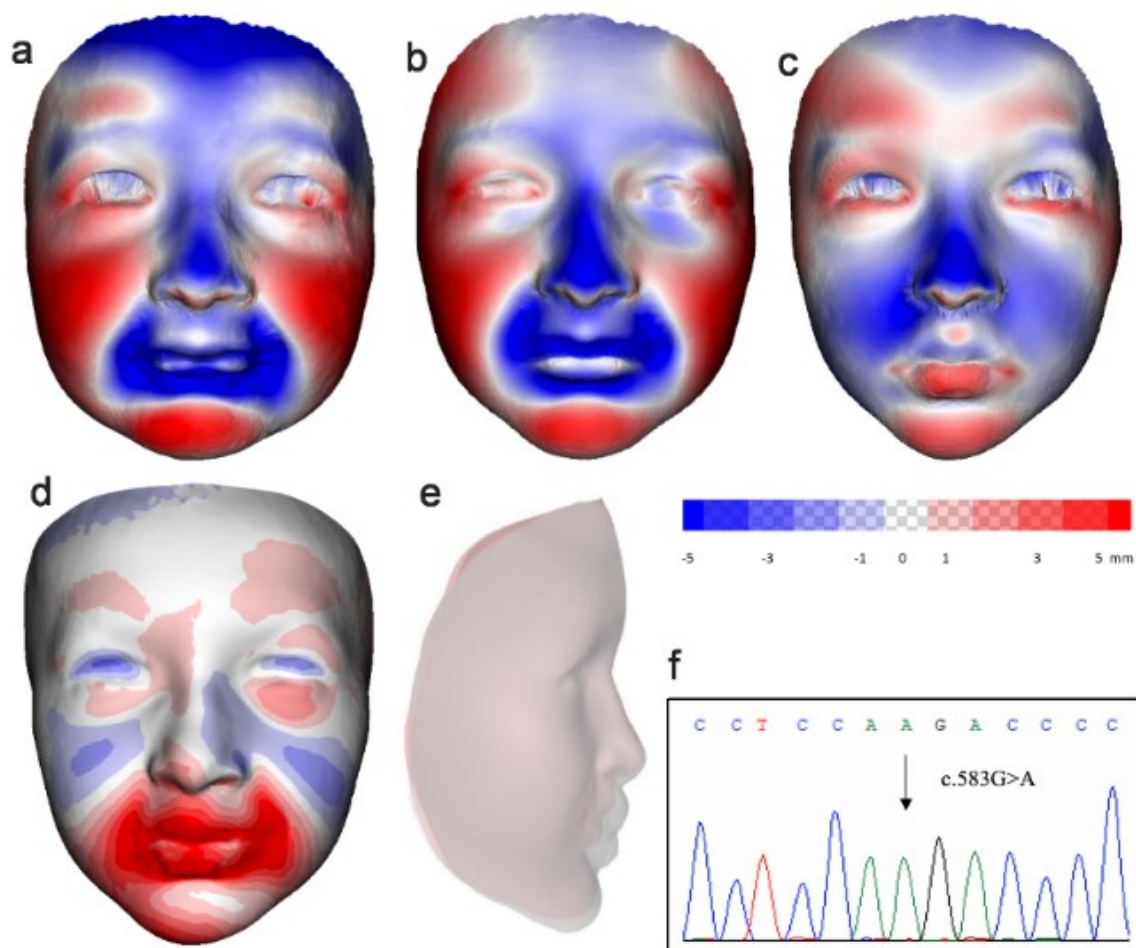
### Léčba v období dočasného chrupu

V této fázi je zásadní zachovat stávající zuby a alveolární kost. Jako příklad uvádíme pacienta ve věku jednoho roku a sedmi měsíců, který byl odeslán na naši kliniku kvůli opožděnému prořezávání zubů. Pacientův vzhled byl nápadný především řídkými vlasy, minimálně vyvinutými řasami a obočím, suchou kůží. V anamnéze nalézáme též hypertermii v důsledku nedostatku potních žláz. Genetické vyšetření odhalilo de novo X-vázanou hypohidrotickou formu ED.

Přestože byla snaha zhotovit protézu co nejdříve, u takto malých pacientů je často nutný odklad do věku 4 let a více, do období lepší spolupráce. Tento pacient byl schopen spolupráce zhotovení dentálních náhrad až ve věku pěti let, kdy byl proveden první ortopantomogram (OPG), byla zhotovena horní částečná a dolní celková náhrada. Také v této době bylo provedeno 3D snímání obličeje.

Porovnáním skenu obličeje tříletého pacienta s ED s kontrolní skupinou bez syndromu stejného věku je dobře patrná deficientní oblast kolem úst, zatímco brada je prominentní (Obrázek 1). Tento jev není překvapivý vzhledem k normálnímu nebo zvýšenému růstu skeletu dolní čelisti, který je obvykle pozorován u pacientů s ED. Méně výrazné rty lze vysvětlit absencí opory zubů. Stejný růstový vzorec zůstává přítomen i ve věku 5 let. Při superpozici dvou 3D snímků obličeje pořízených ve věku 5 let, jednoho bez zubní náhrady a druhého

se zubní náhradou (Obr 1 d,e), je zjevná zlepšená opora rtů a to jak z profilu, tak na zobrazení en face. Při porovnání 5 letého pacienta s nasazenou protézou s nesyndromickými vrstevníky vidíme oblast úst rozměrově velmi podobnou nesyndromickým vrstevníkům. Ovšem brada je stále prominentní asi o 3 mm.



*Obr. 1 Překrytí faciálních skenů a vytvoření teplotních map. Porovnání skenu obličeje tříletého pacienta s kontrolní skupinou bez syndromu stejného věku (a). Stejný růstový vzorec ve věku 5 let (pac. vs. kontrola) (b). Srovnání pacienta s protézou s nesyndromickými vrstevníky. Tváře jsou asi o 4 mm ustoupené a brada je stále prominentní asi o 3 mm, ale celkové rozdíly mezi nimi jsou malé (c). superpozice dvou snímků obličeje pořizovaných ve věku 5 let, jednoho bez zubní náhrady a druhého se zubní náhradou (d+e). Jednonukleotidová záměna v EDA genu (f).*

### **Léčba v období smíšeného chrupu**

Pacienti se smíšeným chrupem jsou rehabilitováni dle individuálních potřeb a je možné terapii doplnit i o specializovanou ortodontickou léčbu. Definitivní protetická rehabilitace se plánuje až do období časně dospělosti.

Z naší kohorty uvádíme pětiletou pacientku, dívku s konickými dočasnými zuby a agenezí stálých laterálních řezáků. Rozmístění zubů v čelistech bylo dostatečné pro zajištění přijatelného žvýkání, takže její situace v té době nevyžadovala zhotovení snímatelné zubní náhrady. Z tohoto důvodu a také z psychologických důvodů jsme se rozhodli přistoupit k fixnímu estetickému řešení. Hlavním cílem bylo zlepšit tvar zubů vedoucí ke zlepšení estetiky chrupu. Genetické vyšetření odhalilo patogenní variantu v genu WNTA10.

### **Léčba v období stálého chrupu**

V období stálého chrupu zvažujeme všechny možnosti rekonstrukce chrupu. Ortodontická léčba je často využita k rozmístění zubů do výhodné pozice pro následnou protetickou rekonstrukci. Implantace či zhotovení korunek se časuje až do dospělosti.

V naší kohortě popisujeme patnáctiletou pacientku, která přišla sama s žádostí o rychlé ošetření zubů z důvodu společenského vyčlenění. Pacientka měla také částečnou alopecii a vůbec se nepotíla. Genetickým vyšetřením byla zjištěna autozomálně recesivní hypohidrotická ED.

Při klinickém vyšetření jsme zaznamenali 9 chybějících zubů, přední zuby byly kónického tvaru. Na panoramatickém snímku bylo patrné, že alveolární výběžky nejsou vůbec založeny a v některých částech čelistí je patrné pouze tělo dolní čelisti.

Léčba u této pacientky byla zahájena zhotovením provizorních korunek na horní střední řezáky. Dále byl nasazen horní fixní ortodontický aparát s cílem přívětivěji rozmístit zuby pro budoucí protetickou rekonstrukci. Po ukončení růstu pacientky

proběhla implantace v místě horních postranních řezáků a zhotovily se fixní protetické práce jak v horní tak i v dolní čelisti.

#### **4.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant**

Při stomatologickém vyšetření pacientek nebyla ani u jedné pozorována pro syndrom typická fibromatózní hyperplázie gingivy. Výsledky vyšetření ukázaly, že obě pacientky mají volnou i připojenou gingivu fyziologického zabarvení, hloubka sulcu do 3mm. Papilla bleeding index (PBI) byl u jedné pacientky 20 a u druhé 31, CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) se pohyboval mezi stupni 0 a 2, tedy v některých místech byl patrný zubní kámen, ale nebyly nalezeny parodontální choboty.

Exomovým sekvenováním byla odhalena heterozygotní de novo patogenní varianta genu c.1606G>A p.(Ala536Thr) v segmentu tvořícím kanál S6 genu KCNN3 (NM\_002249.6) u obou pacientek. U ostatních vyšetřovaných členů rodiny se tato varianta nevyskytovala. Varianta nebyla nalezena v populačních databázích (gnomAD, 1000G), ClinVar, HGMD ani dbSNP.

## 5. DISKUZE

### 5.1. Databáze ERN Cranio ve FN Motol

Databáze ERN Cranio ve FN Motol, která je využívána nejen v rámci projektu ERN, slouží jako komplexní a organizované úložiště informací o pacientech se vzácným onemocněním. V současné době obsahuje strukturované údaje o 113 pacientech. To je v kontextu vzácných onemocnění a jedné kliniky vysoké množství pacientů. Databáze je rozdělená na anonymizovanou a neanonymizovanou část, což přináší možnost sdílet pouze vybraná data a zároveň neztratit přehled o konkrétních pacientech. Obsahuje dva typy dat. První jsou údaje především klinické z oboru stomatologie, genetiky a všeobecného lékařství. Druhým typem dat jsou data zobrazující růst pacienta v čase včetně popisu, a to pomocí zobrazovacích metod 2D i 3D. Nejčastějším zdrojem obrazové dokumentace pořízené bez použití radiace jsou fotografie intra- a extraorální. Nejčastějším rentgenovým snímkem je orthopantomogram, což je typickou součástí stomatologické dokumentace. Databáze obsahuje i další typy rentgenových snímků a faciální skeny.

Jedním ze směrů spolupráce informatiky a medicíny je pomoc při diagnostice a navrhování léčebných metod s využitím IT nástrojů. Vzhledem k tomu, že databáze pacientů obsahuje především informace o nemocech a průběhu léčby pacientů, má potenciál stát se znalostní bází pro expertní systémy. Vhodným typem expertního systému by byl diagnostický systém (Berka P., 1998). Databáze může posloužit jako zdroj pro nový expertní systém a nebo jako rozšíření nějakého již existujícího systému a sloužit tak jako aktualizace znalostní báze. Příkladem takového systému by mohl být ADA XT, kde zadáváním jednotlivých dismorfických rysů systém postupně dojde k seznamu možných diagnóz (Ronicke S. et al., 2019). Naše databáze disponuje částí s popisem klinického vyšetření, takže by mohl být přidána do této znalostní báze. Pokud bychom chtěli využít obrazovou část naší databáze, mohli bychom uvažovat o systémech jako je

PEDIA nebo DeepGestalt, kteří používají k diagnostice analýzu obrazu (Hsieh T. C. et al., 2019, Gurovich Y et al., 2019). Z databáze je možné využít jak snímky rentgenové, tak například faciální skeny. Při sestavování expertního systému by bylo dobré zvážit vytvoření mobilní aplikace, s přihlédnutím k trendu více využívat mobilní zařízení ve zdravotnictví (Gonçalves-Bradley D.C. et al., 2020). Systém by mohl pomoci identifikovat vzorce a trendy ve výskytu vzácných onemocnění, a tím umožnit odborníkům i v oblasti zubního lékařství lépe porozumět těmto onemocněním a řešit je.

Mimo možné využití jako zdroj dat, databáze ERN Cranio FN Motol již nyní poskytuje zdravotnickým pracovníkům komplexní zdroj, který mohou využívat. Integrací 2D a 3D zobrazovacích dat může databáze pomáhat lékařům při informovanějším rozhodování o péči o pacienty a umožnit tak přesnější a účinnější diagnostiku a léčbu vzácných onemocnění. Kromě toho existence databáze zlepšuje komunikaci mezi zdravotnickými pracovníky a podporuje spolupráci při léčbě vzácných onemocnění. Může tak docházet ke zrychlení diagnostiky, jejíž stanovení bývá právě u vzácných onemocnění velmi zdoluhavým procesem (Blöß S. et al., 2017). I v naší databázi disponujeme daty o pacientech, u kterých diagnóza ještě není definitivně potvrzena.

V neposlední řadě lze databázi využít pro výzkumné účely. Díky dlouhodobému shromažďování informací tato databáze přispívá k prohlubování znalostí léčby onemocnění ve stomatologii v průběhu celého dětského období pacienta. Tyto znalosti je vhodné pravidelně publikovat a rozšiřovat tak povědomí o možnostech terapie pacientů se vzácným onemocněním ve stomatologii.



## **5.2. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management**

Léčba pacientů na ED vyžaduje multidisciplinární spolupráci. Už jen při samotném stomatologickém ošetření by se tým měl skládat ze všeobecného zubního lékaře, protetiky, ústního a čelistního chirurga, implantologa a ortodontisty. Z ostatních profesí můžeme jmenovat jasně opodstatněnou úlohu dermatologů a lékařských genetiků.

Podle systematického přehledu z roku 2016 jsou snímatelné (celkové i částečné) zubní náhrady obvykle dobře přijímanou léčbou, která nabízí dobré estetické výsledky a funkční žvýkání, i když je třeba je každých 3,5-4 roky vyměnit (Filius M. A. et al., 2016). Na naší klinice tyto snímatelné náhrady patří ke standardně zhotovovaným výrobkům. Hsieh et al. navrhuje různé možnosti léčby pro různé věkové skupiny (Hsieh Y. L. et al., 2018). V průměru se s léčbou začíná ve věku 4 let, což se potvrdilo i u naší kohorty. Pro děti do 6 let (tj. v období dočasného chrupu) jsou nejlepší volbou dočasné snímací zubní náhrady. V případě potřeby lze provést rekonstrukci hypoplastických nebo malformovaných molárů pomocí nerezových korunek (Ou-Yang L. W. et al., 2019) a v tomto věku by měla být potvrzena diagnóza ED. Ve věku do 12 let (tj. ve období smíšeného chrupu) je důležité podle potřeby upravit nebo vyměnit stávající protézy. V tomto věku lze zvážit implantáty v přední části dolní čelisti, zejména u bezzubých pacientů. U pacientů ve věku mezi 13 až 18 let (tj. v období raně stálého chrupu) je možné zvážit ortodontickou léčbu a estetickou korekci tvaru stávajících zubů, je ovšem potřeba pracovat opatrně a vyhnout se vzniku resorbcí kořenů zubů (Levander E. et al., 1998). Tyto pozorování jsou v souladu i s naší studií.

U bezzubých pacientů se používají celkové náhrady, a to jak snímatelné, tak s kotvené implantáty. U pacientů s alespoň jedním zubem lze zvážit zubní náhradu kotvenou na zub(y). U dospělých pacientů je standardním postupem zhotovení fixních zubních náhrad s případnou augmentací kosti a zavedením implantátů.

Augmentace kosti má stejnou úspěšnost u pacientů s ED jako u pacientů bez tohoto onemocnění (Hsieh Y. L. et al., 2018). Míra selhání implantátů u dětí je vyšší (25,8 %) než u mladistvých (7,0 %) nebo dospělých (2,6 %) (Terheyden H. a Wüsthoff F., 2015). Zlepšení žvýkací funkce bylo patrné u našich pacientů a ke stejným závěrům dochází i literatura (Finnema K. et al., 2005).

Po ukončení růstu skeletu u pacientů s HED může být nutná ortognátní operace, zejména pokud nebyla dříve provedena žádná léčba (Preedy V., 2012). Naše skupina pacientů měla podobné výsledky ve vzhledu, diagnostice a léčbě jako ostatní pacienti s HED.

### **5.3. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant**

Představili jsme longitudinální pozorování dvou dvojčat s Zimmermann-Laband syndromem, kde jejich počáteční klinická diagnóza byla později potvrzena exonovým sekvenováním, po které následovala pokročilá bioinformatická analýza. Jeden případ dvojčat s ZLS publikován byl, ovšem diagnóza nebyla geneticky potvrzena (Reddy M. et al., 2018).

Lze zaznamenat jisté rozdíly mezi pacienty s variantou genu KCNN3 a KCNH1 ZLS. Fenotypy u pacientů s mutacemi ATP6V1B2 jsou obtížně srovnatelné, proto se jimi dále nezabýváme.

Epilepsie je přítomna u 89 % hlášených pacientů s KCNH1 ZLS. Přestože ani jeden z našich pacientů neměl v anamnéze epileptické záchvaty, nebyl u nich zaznamenán žádný záznam o tom, že by v dětství nebo v dospělosti podstoupili EEG vyšetření. Pět ze šesti dalších známých pacientů s KCNN3 ZLS bylo také bez záchvatů; šestý pacient měl epizody podobné epilepsii, ačkoli epilepsie nebyla nikdy definitivně diagnostikována (Bauer C. K. et al., 2109, Gripp K. W. et al., 2021). Epilepsie je velmi častá u KCNH1 ZLS, ale obecně se nevyskytuje u

pacientů s KCNN3 ZLS, což by mohlo pomoci tyto dva typy onemocnění klinicky rozlišit.

Neurobehaviorální fenotyp u KCNN3 ZLS se zdá být mírnější než u pacientů s KCNH1 ZLS. V literatuře nalezneme popsán různý stupeň mentálního postižení (mírný až těžký) u pacientů s KCNH1 i KCNN3 ZLS (Bauer C. K. et al., 2109, Gripp K. W. et al., 2021). U obou našich pacientů byl psychomotorický vývoj popsán jako normální v kojeneckém věku a opožděný v dětství. Nicméně v dospělosti byli obě pacientky socioekonomicky nezávislé a soběstačné. Jejich nezávislost naznačuje, že obě jsou v rámci normálního inteligenčního pásma. Tento poznatek by mohl být užitečný pro rodiče s KCNN3 ZLS dětmi, kteří hledají informace o prognóze.

Gingivální fibromatóza, která je považována za charakteristický znak tradičního ZLS, u našich pacientů nebyla přítomna. U pacientů s KCNH3 ZLS je přítomna v 79 % případů. U Bauerových pacientů s KCNN3 ZLS měl dospělý pacient těžkou GF, jedno dítě mělo výraznou GF a druhé bylo bez GF. (Bauer C. K. et al., 2019). Dva dětské pacienti ve studii Grippové mají GF, zatímco dospělý pacient nebyl postižen (Gripp et al., 2021), což naznačuje, že se u některých pacientů nemusí GF objevit vůbec.

Naše studie podtrhuje potřebu identifikovat více pacientů se ZLS s touto nebo jinými patogenními variantami KCNN3. Omezení našeho článku spočívá v tom, že jsme neměli možnost provést funkční vyšetření, a proto není jasné, jakým mechanismem naše varianta ovlivňuje funkci proteinu. Pokud by naše varianta ovlivňovala protein nějakým jiným způsobem, mohlo by to vysvětlit mírnější fenotyp našich pacientů.

## 6. ZÁVĚR

Hlavním cílem této práce bylo vytvoření metodiky tvorby a používání komplexní databáze, kterou by bylo následně možné využít v dalších projektech. Databáze v současnosti nabízí datovou strukturu pro bezpečné ukládání kazuistik konkrétních pacientů. Díky komplexnímu a centralizovanému úložišti dat lze databázi využít ke zjednodušení diagnostických a terapeutických procesů vzácných onemocnění v zubním lékařství. Vedlejší cíle, kterými je shromažďování a využívání dat databáze byly také splněny. V databázi projektu ERN Fakultní nemocnice Motol jsou v současné době uloženy informace o 113 pacientech trpících vzácnými onemocněními, přičemž stále přibývají další. Využitím 2D a 3D obrazové dokumentace lze poskytnout úplnější a přesnější zobrazení stavu pacienta, což usnadňuje identifikaci a diagnostiku vzácných onemocnění. Například záznamy pořízené faciálním skenem jsou využitelné v hodnocení pomocí porovnání snímků obličeje pacientů se snímky jejich vrstevníků. To je možné bez dalšího rentgenového vyšetření nebo jiných forem záření. I když ne u každého pacienta je možné dosáhnout všech požadovaných kroků léčby, personalizovaná péče o pacienty má zásadní význam pro zlepšení zdravotních výsledků a kvality života pacientů. Konkrétní příklady, kde data byla použita v klinické praxi jsou prezentována v následujících dvou publikacích.

Naše studie týkající se ektodermální dysplázie poukazuje na potřebu informovanosti o časných příznacích ED v zubní a lékařské genetické praxi. Ideální plán stomatologického ošetření zahrnuje dočasné snímatelné náhrady v mladém věku, ortodontickou léčbu u dětí a dospívajících a později fixní náhrady včetně implantátů. Při správném stomatologickém ošetření se výraznělepší normální vývoj čelisti pacienta i jeho sebevědomí, což jsme u našich pacientů mohli pozorovat. Správným ošetřením zubů je zajištěn jednak normální vývoj čelisti pacienta a také pozitivní vliv na pacientovo sebevědomí. Včasná

diagnostika a aktivní spolupráce mezi genetikem a zubním lékařem usnadní spolupráci s rodiči a pacienty a zajistí sekundární prevenci. Je žádoucí, aby genetik rozuměl možnostem stomatologického ošetření a mohl o nich s pacienty/rodiči diskutovat.

Prezentované pacientky se syndromem Zimmermann–Laband vykazují neobvykle mírný fenotyp ve srovnání s jinými publikovanými případy, což je důležitý diagnostický poznatek pro správné genetické poradenství pro pacienty s ZLS a jejich rodiny. Při klinickém podezření na ZLS by absence GF nebo přítomnost mírného mentálního deficitu namísto výrazného mentálního deficitu nemělo sloužit k vyloučení diagnózy ZLS. Měla by naopak lékaře upozornit, aby zvážili gen KCNN3 nebo jiné kanálopatie jako možné příčiny. V diferenciální diagnostice by se nemělo zapomínat na Coffin-Sirisův (MIM: 135900) syndrom (CSS) a jeho geny. U našich pacientů bylo na CSS rovněž pomýšleno. V případě podezření na ZLS je nutné vyšetřit všechny tři potenciálně odpovědné geny (KCNH1, KCNN3 a ATP6V1B2), nejlépe pomocí robustních metod sekvenování nové generace, jako je ES nebo celogenomové sekvenování, a to z důvodu genetické heterogenity kanálopatií.

## 7. ZÁVĚR PRO KLINICKOU PRAXI

- Naplnění databáze informacemi o kazuistikách vzácných onemocnění pomáhá zpřehlednit léčbu těchto pacientů v klinické praxi. Dochází k podpoře mezioborové interakce a vzájemnému porozumění mezi všemi odborníky, kteří se podílejí na diagnostice a terapeutickém vedení pacientů s vzácným onemocněním. Je tak snadněji zajištěna optimální individuální péče v rámci multioborového přístupu.
- Data z databáze slouží jako podklady k navrženým postupům péče o pacienty a může být též využita ke shromažďování hodnocení efektivity různých terapeutických postupů a k identifikaci potenciálních terapeutických cílů pro budoucí výzkum.
- Vzhledem ke strukturovanosti dat a velkému obsahu 2D a 3D obrazové dokumentace může databáze sloužit jako podklad pro vznik expertního systému nebo podobného systému, v dnešní době pravděpodobně využívajícího umělou inteligenci a strojové učení. Zvažovat můžeme využití algoritmu případového uvažování.

## 8. SOUHRN

Vzácné onemocnění je taková nemoc, která se vyskytuje u méně než 1 ze 2000 lidí. Kvalita života těchto lidí je často zhoršena tím, že stanovení diagnózy trvá i několik let. Asi 15% těchto onemocnění má klinické projevy v orofaciální oblasti a zubní lékař může být prvním odborníkem, který na diagnózu upozorní. Znalostní systémy jsou programy, které napodobují rozhodovací schopnosti lidských expertů a mohou pomoci navrhnout možné návrhy diagnóz a tím pomoci lidským expertům i pacientům ke stanovení diagnózy rychleji. Je ovšem potřeba mít data strukturovaná.

Cílem této práce je představit metodiku tvorby databáze a práce s databází pacientů se vzácným onemocněním. Databáze je v práci popsána včetně technických parametrů a struktury. Takto rozříděná data mohou být využita jako znalostní báze pro znalostní systémy či sloužit jako podklad pro hodnocení splnění terapeutických postupů.

Dalšími cíly je shromažďování dat o pacientech na jednom centralizovaném místě a práce s daty. Metodické shromažďování dat pomáhá k sestavení dlouhodobého léčebného plánu a zpřehledňuje nejen konkrétní léčbu daného pacienta při mezioborové spolupráci, ale také umožňuje pacientky rychle seskupovat do větších celků a vyhledávat podobnosti jednotlivých případů stejného onemocnění. Databáze obsahuje nyní data o 113 pacientech, včetně 2D a 3D obrazů. Konkrétní příklady využití v praxi bylo ilustrováno ve dvěma případovými studii.

V případě ektodermální dysplázie poukazujeme na potřebu informovanosti o časných příznacích tohoto onemocnění a na příkladech tří pacientů různého věku prezentujeme přístup k léčbě pacientů v různé věkové hladině. V období dočasného chrupu je vhodná rekonstrukce vertikálních vztahů čelistí a funkce stomatognátního systému pomocí snímacích náhrad. V době smířeného a ranně

stálého chrupu provádíme provizorní rekonstrukce estetické, popřípadě probíhá ortodontická léčba. V dospělosti můžeme uvažovat definitivní fixní řešení zubními implantáty.

U syndromu Zimmermann-Laband se ze stomatologického hlediska setkáváme s hyperplázií gingivy. Ovšem ne všichni pacienti s geneticky potvrzeným syndromem mají tyto typické projevy. V kazuistice prezentujeme neobvykle mírný fenotyp tohoto onemocnění, což je zajímavý diagnostický poznatek.



## 8. SUMMARY

A rare disease is one that occurs in less than 1 in 2000 people. The quality of life of these people is often impaired by the fact that diagnosis can take several years. About 15% of these diseases have clinical manifestations in the orofacial region and the dentist may be the first specialist to point out the diagnosis. Knowledge-based systems are programs that mimic the decision-making abilities of human experts and can help suggest possible diagnosis proposals, thereby helping human experts and patients to reach a diagnosis more quickly. However, there is a need to keep the data structured.

The aim of this dissertation thesis is to present a methodology for creating and working with a database of patients with rare diseases. The database is described in this thesis including technical parameters and structure. Such categorized data can be used as a knowledge base for knowledge-based systems or serve as a reference for evaluating therapeutic compliance.

Other goals are to collect patient data in one centralized place and to work with the data. The methodical collection of data helps to establish a long-term treatment plan and not only makes the specific treatment of a given patient more transparent in interdisciplinary collaboration, but also allows patients to be quickly grouped into larger units and to search for similarities between individual cases of the same disease. The database now contains data on 113 patients, including 2D and 3D images. Specific examples of use in practice were illustrated in two case studies.

In the case of ectodermal dysplasia, we highlight the need for awareness of the early signs of this disease and present an approach to the treatment of patients at different ages using three examples. During the period of primary dentition, reconstruction of the vertical relationships of the jaws and the function of the stomatognathic system using removable restorations is appropriate. In the period

of mixed and early permanent dentition, we perform provisional aesthetic restorations or orthodontic treatment may be performed. In adulthood, we may consider definitive fixed solutions with dental implants.

In the Zimmermann-Laband syndrome, from a dental point of view, we encounter gingival hyperplasia. However, not all patients with genetically confirmed syndrome have these typical manifestations. In this case report, we present an unusually mild phenotype of this disease, which is an interesting diagnostic finding.

## 9. LITERATURA

1. *A guide to 3d laser scanning and 3d face scanning* [online]. [vid. 2023-01-14].  
Dostupné z: <https://makenica.com/a-guide-to-3d-laser-scanning-and-3d-face-scanning/>
2. AHMAD, Irfan a Fahad AL-HARBI. *3D Printing in Dentistry 2019/2020*. London: Quintessence Publishing, 2019. ISBN 9781119130536.
3. ALGOFACE.AI. *Face Recognition vs. Face Analysis: What's the Difference?* [online]. 2021 [vid. 2023-01-23]. Dostupné z: <https://www.algoface.ai/face-recognition-vs-face-analysis-whats-the-difference/>
4. ALIREZAIE, Najmeh, Kristin D. KERNOHAN, Taila HARTLEY, Jacek MAJEWSKI a Toby Dylan HOCKING. ClinPred: Prediction Tool to Identify Disease-Relevant Nonsynonymous Single-Nucleotide Variants. *American Journal of Human Genetics* [online]. 2018, **103**(4), 474–483 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15376605.  
Dostupné z: doi:10.1016/j.ajhg.2018.08.005
5. ALLIOT-LICHT, Brigitte, Charlène LUSSON, Isabelle HYON, Sylvie DAJEAN-TRUTAUD, Cédric LE CAIGNEC a Serena LOPEZ-CAZAUX. Signes extra-oraux à rechercher face à des signes bucco-dentaires d'alerte de maladies d'origine génétique. *Comptes Rendus - Biologies* [online]. 2015, **338**(1), 48–57. ISSN 17683238. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvi.2014.10.001
6. AMBERGER, Joanna S, Carol A BOCCHINI, Alan F SCOTT a Ada HAMOSH. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Research* [online]. 2019, **47**, 6 [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: doi:10.1093/nar/gky1151
7. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. Guideline on dental management of heritable dental developmental anomalies. *Pediatric Dentistry*. 2013, **38**(6), 302–307. ISSN 01641263.
8. *Anomaly* | definition of anomaly by Medical dictionary [online]. 2023 [vid. 2022-08-07]. Dostupné z: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/anomaly>
9. AYNECHI, Noyan, Brent E. LARSON, Vladimir LEON-SALAZAR a Soraya BEIRAGHI. Accuracy and precision of a 3D anthropometric facial analysis with and without landmark labeling before image acquisition. *Angle Orthodontist* [online]. 2011, **81**(2), 245–252. Dostupné z: doi:10.2319/041810-210.1
10. BARTZELA, Theodosia N, Carine CARELS, Jaap C MALTHA, Agnes BLOCH-ZUPAN, Joan THERESE RICHTSMEIER a David CLOUTHIER. Update on 13

Syndromes Affecting Craniofacial and Dental Structures. *Frontiers in Physiology* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [online]. 2017, **8**(1038), 25 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2017.01038

11. BAUER, Christiane K., Paolo CALLIGARI, Francesca Clementina RADIO, Viviana CAPUTO, Maria Lisa DENTICI, Nadia FALAH, Frances HIGH, Francesca PANTALEONI, Sabina BARRESI, Andrea CIOLFI, Simone PIZZI, Alessandro BRUSELLES, Richard PERSON, Sarah RICHARDS, Megan T. CHO, Daniela J. CLAPS SEPULVEDA, Stefano PRO, Roberta BATTINI, Giuseppe ZAMPINO, Maria Cristina DIGILIO, Gianfranco BOCCHINFUSO, Bruno DALLAPICCOLA, Lorenzo STELLA a Marco TARTAGLIA. Mutations in KCNK4 that Affect Gating Cause a Recognizable Neurodevelopmental Syndrome. *American Journal of Human Genetics* [online]. 2018, **103**(4), 621–630 [vid. 2023-02-06]. ISSN 0002-9297. Dostupné z: doi:10.1016/J.AJHG.2018.09.001
12. BENGEL, Wolfgang. *Mastering digital dental photography* [online]. B.m.: Quintessence Publishing, 2006 [vid. 2023-01-15]. ISBN 9781850971528. Dostupné z: [https://www.goodreads.com/work/best\\_book/6253939-mastering-digital-dental-photography](https://www.goodreads.com/work/best_book/6253939-mastering-digital-dental-photography)
13. BERKA, Petr. *Expertní systémy* [online]. 1. vyd. Praha: Vysoká škola ekonomická, Fakulta informatiky a statistiky, 1998. ISBN 80-7079-873-4. Dostupné z: [https://sorry.vse.cz/~berka/docs/izi229/es\\_3prt.pdf](https://sorry.vse.cz/~berka/docs/izi229/es_3prt.pdf)
14. BEYNON-DAVIES, Paul. *Database systems* [online]. 3. vyd. New York: PALGRAVE MACMILLAN, 2004. ISBN 1-4039-1601-2. Dostupné z: doi:10.1145/122058.122059
15. BLÖSS, Susanne, Christian KLEMMANN, Ann Katrin ROTHER, Sandra MEHMECKE, Ulrike SCHUMACHER, Urs MÜCKE, Martin MÜCKE, Christiane STIEBER, Frank KLAWONN, Xiaowei KORTUM, Werner LECHNER a Lorenz GRIGULL. Diagnostic needs for rare diseases and shared prediagnostic phenomena: Results of a German-wide expert Delphi survey. *PLoS ONE* [online]. 2017, **12**(2) [vid. 2021-06-03]. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0172532
16. BRASIL, Sandra, Carlota PASCOAL, Rita FRANCISCO, Vanessa Dos Reis FERREIRA, Paula A. VIDEIRA a Gonçalo VALADÃO. *Artificial intelligence (AI) in rare diseases: Is the future brighter?* [online]. B.m.: MDPI AG. 1. prosinec 2019 [vid. 2021-05-19]. ISSN 20734425. Dostupné z: doi:10.3390/genes10120978

17. CAMERON, Angus C a Richard P WIDMER. *Handbook of pediatric dentistry* [online]. 3. vyd. B.m.: Elsevier, 2008 [vid. 2023-02-14]. ISBN 978 0 7234 3452 8. Dostupné z: <https://books-library.net/files/download-pdf-ebooks.org-1519330145Iz3C6.pdf>
18. CARTER, Hannah, Christopher DOUVILLE, Peter D. STENSON, David N. COOPER a Rachel KARCHIN. Identifying Mendelian disease genes with the variant effect scoring tool. *BMC genomics* [online]. 2013, **14 Suppl 3**(Suppl 3) [vid. 2021-06-20]. ISSN 14712164. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2164-14-s3-s3
19. CASTORI, Marco, Michele VALIANTE, Giulia PASCOLINI, Vincenzo LEUZZI, Antonio PIZZUTI a Paola GRAMMATICO. Clinical and genetic study of two patients with Zimmermann-Laband syndrome and literature review. *European journal of medical genetics* [online]. 2013, **56**(10), 570–576 [vid. 2023-02-06]. ISSN 1878-0849. Dostupné z: doi:10.1016/J.EJMG.2013.08.004
20. CLAUSS, Francois, Etienne WALTMANN, Philippe BARRIERE, Smaïl HADJ-RABIA, Marie Cecile MANIÈRE a Matthieu SCHMITTBUHL. Dento-maxillo-facial phenotype and implants-based oral rehabilitation in Ectodermal Dysplasia with WNT10A gene mutation: Report of a case and literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* [online]. 2014, **42**(6), e346–e351. ISSN 18784119. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcms.2014.01.037
21. CLUZEAU, Céline, Smail HADJ-RABIA, Marguerite JAMBOU, Sourour MANSOUR, Philippe GUIGUE, Sahben MASMOUDI, Elodie BAL, Nicolas CHASSAING, Marie Claire VINCENT, Géraldine VIOT, François CLAUSS, Marie Cécile MANIÈRE, Steve TOUPENAY, Martine LE MERRER, Stanislas LYONNET, Valérie CORMIER-DAIRE, Jeanne AMIEL, Laurence FAIVRE, Yves DE PROST, Arnold MUNNICH, Jean Paul BONNEFONT, Christine BODEMER a Asma SMAHI. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Human Mutation* [online]. 2011, **32**(1), 70–72 [vid. 2020-06-28]. ISSN 10981004. Dostupné z: doi:10.1002/humu.21384
22. DARLINGTON, Keith. Aspects of Intelligent Systems Explanation. *Universal Journal of Control and Automation* [online]. 2013, **1**(2), 40–51 [vid. 2023-01-21]. Dostupné z: <https://www.hrpub.org/download/201309/ujca.2013.010204.pdf>

23. DE KOCK, Elma. Chapter 6 - Expert Systems and knowledge acquisition. In: [online]. B.m.: University of Pretoria etd, 2003, s. 19. Dostupné z: <https://repository.up.ac.za/bitstream/handle/2263/22959/06Chapter6.pdf>
24. DEMLOVÁ, Marie. Predikátová logika. In: *Logika a grafy* [online]. B.m.: Faculty of Electrical Engineering, 2019 [vid. 2023-01-21], s. 22–24. Dostupné z: <https://math.fel.cvut.cz/en/people/demlova/lgr/p-lgr806.pdf>
25. DHARSSI, Safiyya, Durhane WONG-RIEGER, Matthew HAROLD a Sharon TERRY. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2017, **12**(1), 1–13. ISSN 17501172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-017-0618-0
26. ERN CPMS - [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://cpms.ern-net.eu/login/?next=/insight/>
27. ERN-CRANIO. *ERN CRANIO* [online]. [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: <https://ern-cranio.eu/about/ern-cranio/>
28. EUROPEAN COMMISSION. *Rare diseases* [online]. 2022 [vid. 2023-01-09]. Dostupné z: [https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/steering-group/rare-diseases\\_en](https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/steering-group/rare-diseases_en)
29. EUROPEAN COMMISSION. *European Reference Networks* [online]. [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: [https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview\\_en](https://health.ec.europa.eu/european-reference-networks/overview_en)
30. EURORDIS. “*Rare Diseases: understanding this Public Health Priority* [online]. 2005 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: [https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/princeps\\_document-EN.pdf](https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/2009/12/princeps_document-EN.pdf)
31. FAVIEZ, Carole, Xiaoyi CHEN, Nicolas GARCELON, Antoine NEURAZ, Bertrand KNEBELMANN, Rémi SALOMON, Stanislas LYONNET, Sophie SAUNIER a Anita BURGUN. Diagnosis support systems for rare diseases: A scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2020, **15**(1), 1–16 [vid. 2023-01-22]. ISSN 17501172. Dostupné z: doi:10.1186/S13023-020-01374-Z/TABLES/5
32. FEIGENBAUM, Edward A. Expert Systems: Principles and Practice. *The Encyclopedia of Computer Science and Engineering* [online]. 1992, **581**, 1–12. Dostupné z: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.34.9207>
33. FERRAZZANO, Gianmaria F, Claudia SALERNO, Giancarla SANGIANANTONI, Silvia CARUSO, Aniello INGENITO a Tiziana CANTILE. The Effect of Dental Treatment under General Anesthesia on Quality of Life and Growth and Blood

- Chemistry Parameters in Uncooperative Pediatric Patients with Compromised Oral Health: A Pilot Study [online]. 2020, **17**(4407), 15 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph17124407
34. FILIUS, M. A., M. S. CUNE, G. M. RAGHOEBAR, A. VISSINK a A. VISSER. *Prosthetic treatment outcome in patients with severe hypodontia: A systematic review* [online]. B.m.: Blackwell Publishing Ltd. 1. květen 2016 [vid. 2021-04-26]. ISSN 13652842. Dostupné z: doi:10.1111/joor.12384
35. FINNEMA, Katrina J, Gerry M RAGHOEBAR, Henny J A MEIJER a Arjan VISSINK. Oral rehabilitation with dental implants in oligodontia patients. *The International journal of prosthodontics* [online]. 2005, **18**(3), 203–9 [vid. 2020-04-09]. ISSN 0893-2174. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15945306>
36. GENETICS HOME REFERENCE. Hypohidrotic ectodermal dysplasia - Genetics Home Reference - NIH. *National Library of Medicine* [online]. 2019. Dostupné z: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hypohidrotic-ectodermal-dysplasia#statistics>
37. GONÇALVES-BRADLEY, DC, AR J MARIA, I RICCI-CABELLO, G VILLANUEVA, MS FØNHUS, C GLENTON, S LEWIN, N HENSCHKE, BS BUCKLEY, GL MEHL, T TAMRAT a S SHEPPERD. Mobile technologies to support healthcare provider to healthcare provider communication and management of care (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020, (8), 105. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD012927.pub2.www.cochranelibrary.com
38. GÓRECKI, Jan. *Expertní systémy*. Karviná: Slezská univerzita v Opavě Obchodně podnikatelská fakulta v Karviné, 2017.
39. GORLIN, Robert J., M. Michael COHEN a L. Stefan. LEVIN. *Syndromes of the head and neck* [online]. 4. vyd. B.m.: Oxford University Press, 1990 [vid. 2023-01-13]. ISBN 0195045181.
40. GRABER, Mark, Ruthanna GORDON a Nancy FRANKLIN. *Reducing diagnostic errors in medicine: What's the goal?* [online]. B.m.: Lippincott Williams and Wilkins. 1. říjen 2002 [vid. 2021-06-07]. ISSN 10402446. Dostupné z: doi:10.1097/00001888-200210000-00009
41. GRIPP, Karen W., Sarah F. SMITHSON, Ingrid J. SCURR, Julia BAPTISTA, Anirban MAJUMDAR, Germaine PIERRE, Maggie WILLIAMS, Lindsay B. HENDERSON, Ingrid M. WENTZENSEN, Heather MCLAUGHLIN, Lisette LEEUWEN, Marleen E.H. SIMON, Ellen VAN BINSBERGEN, Mary Beth P. DINULOS, Julie D. KAPLAN, Anne MCRAE, Andrea SUPERTI-FURGA, Jean

- Marc GOOD a Kerstin KUTSCHE. Syndromic disorders caused by gain-of-function variants in KCNH1, KCNK4, and KCNN3-a subgroup of K<sup>+</sup> channelopathies. *European journal of human genetics : EJHG* [online]. 2021, **29**(9), 1384–1395 [vid. 2023-02-06]. ISSN 1476-5438. Dostupné z: doi:10.1038/S41431-021-00818-9
42. GUROVICH, Yaron, Yair HANANI, Omri BAR, Guy NADAV, Nicole FLEISCHER, Dekel GELBMAN, Lina BASEL-SALMON, Peter M. KRAWITZ, Susanne B. KAMPHAUSEN, Martin ZENKER, Lynne M. BIRD a Karen W. GRIPP. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature Medicine* [online]. 2019, **25**(1), 60–64 [vid. 2021-06-20]. ISSN 1546170X. Dostupné z: doi:10.1038/s41591-018-0279-0
43. HANISCH, M., L. HANISCH, K. BENZ, J. KLEINHEINZ a J. JACKOWSKI. Development of a database to record orofacial manifestations in patients with rare diseases: a status report from the ROMSE (recording of orofacial manifestations in people with rare diseases) database. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2017, **55**(5), 500–503. ISSN 15321940. Dostupné z: doi:10.1016/J.BJOMS.2017.02.003
44. HEIKE, Carrie L, Kristen UPSON, Erik STUHAUG a Seth M WEINBERG. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition [online]. 2010, **6**(18), 11 [vid. 2023-01-15]. Dostupné z: doi:10.1186/1746-160X-6-18
45. HENDERSON, Harry. *Encyclopedia of Computer science and technology* [online]. Revised Edition. New York: Facts On File, Inc., 2009 [vid. 2023-01-20]. ISBN 978-0-8160-6382-6. Dostupné z: <https://doc.lagout.org/Others/Encyclopedia of Computer Science and Technology - %28Malestrom%29.pdf>
46. HÉON-KLIN, Véronique. European Reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2017, **12**(137), 9 [vid. 2023-02-14]. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-017-0676-3
47. HSIEH, Tzung Chien, Martin A. MENSAH, Jean T. PANTEL, Dione AGUILAR, Omri BAR, Allan BAYAT, Luis BECERRA-SOLANO, Heidi B. BENTZEN, Saskia BISKUP, Oleg BORISOV, Oivind BRAATEN, Claudia CIACCIO, Marie COUTELIER, Kirsten CREMER, Magdalena DANYEL, Svenja DASCHKEY, Hilda David EDEN, Koenraad DEVRIENDT, Sandra WILSON, Sofia DOUZGOU, Dejan ĐUKIĆ, Nadja EHMKE, Christine FAUTH, Björn FISCHER-ZIRNSAK, Nicole FLEISCHER, Heinz GABRIEL, Luitgard GRAUL-NEUMANN, Karen W. GRIPP, Yaron GUROVICH, Asya GUSINA, Nechama HADDAD, Nurulhuda HAJJIR, Yair



- HANANI, Jakob HERTZBERG, Konstanze HOERTNAGEL, Janelle HOWELL, Ivan IVANOVSKI, Angela KAINDL, Tom KAMPHANS, Susanne KAMPHAUSEN, Catherine KARIMOV, Hadil KATHOM, Anna KERYAN, Alexej KNAUS, Sebastian KÖHLER, Uwe KORNAK, Alexander LAVROV, Maximilian LEITHEISER, Gholson J. LYON, Elisabeth MANGOLD, Purificación Marín REINA, Antonio Martinez CARRASCAL, Diana MITTER, Laura Morlan HERRADOR, Guy NADAV, Markus NÖTHEN, Alfredo ORRICO, Claus Eric OTT, Kristen PARK, Borut PETERLIN, Laura PÖLSLER, Annick RAAS-ROTHSCHILD, Linda RANDOLPH, Nicole REVENCU, Christina Ringmann FAGERBERG, Peter Nick ROBINSON, Stanislav ROSNEV, Sabine RUDNIK, Gorazd RUDOLF, Ulrich SCHATZ, Anna SCHOSSIG, Max SCHUBACH, Or SHANOON, Eamonn SHERIDAN, Pola SMIRIN-YOSEF, Malte SPIELMANN, Eun Kyung SUK, Yves SZNAJER, Christian T. THIEL, Gundula THIEL, Alain VERLOES, Irena VRECAR, Dagmar WAHL, Ingrid WEBER, Korina WINTER, Marzena WIŚNIEWSKA, Bernd WOLLNIK, Ming W. YEUNG, Max ZHAO, Na ZHU, Johannes ZSCHOCKE, Stefan MUNDLOS, Denise HORN a Peter M. KRAWITZ. PEDIA: prioritization of exome data by image analysis. *Genetics in Medicine* [online]. 2019, **21**(12), 2807–2814 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/s41436-019-0566-2
48. HSIEH, Yuan Lynn, Michael RAZZOOG a Sabrina Garcia HAMMAKER. Oral care program for successful long-term full mouth habilitation of patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Case Reports in Dentistry* [online]. 2018, **2018** [vid. 2020-11-17]. ISSN 20906455. Dostupné z: doi:10.1155/2018/4736495
49. HUPTYCH, Michal. *Konceptualizace, komunikace a reprezentace znalostí* [online]. 2018 [vid. 2023-01-21]. Dostupné z: [https://cw.fel.cvut.cz/b181/\\_media/courses/a6m33li/konceptualizace.pdf](https://cw.fel.cvut.cz/b181/_media/courses/a6m33li/konceptualizace.pdf)
50. IFPMA. *RARE DISEASES: shaping a future with no-one left behind* [online]. Paris: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations and Associations, 2017 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: [https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA\\_Rare\\_Diseases\\_Brochure\\_28Feb2017\\_FINAL.pdf](https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA_Rare_Diseases_Brochure_28Feb2017_FINAL.pdf)
51. ITIN, Peter H. Etiology and pathogenesis of ectodermal dysplasias. *American Journal of Medical Genetics, Part A* [online]. 2014, **164**(10), 2472–2477. ISSN 15524833. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.36550
52. IVÁNEK, Jiří. *Stručně o zpracování znalostí v expertních systémech*. B.m., 2014. Filosofická fakulta Univerzity Karlovy v Praze.

53. JIANG, Yicheng, Bensheng QIU, Chunsheng XU a Chuanfu LI. The Research of Clinical Decision Support System Based on Three-Layer Knowledge Base Model. *Journal of Healthcare Engineering* [online]. 2017, **2017**. ISSN 20402309. Dostupné z: doi:10.1155/2017/6535286
54. KAMÍNEK, Milan, Marie ŠTEFKOVÁ, Jaroslav RACEK, Miloš ŠPIDLEN, Magdalena KOŤOVÁ, Ivo MAREK a Irena KLÍMOVÁ. *Ortodoncie*. 1st vyd. Praha 5: Galén, 2014. ISBN 978-80-7492-112-4.
55. KOLODNER, Janet L. An Introduction to Case-Based Reasoning. *Artificial Intelligence Review*. 1992, **6**, 3–34.
56. KORTÜM, Fanny, Viviana CAPUTO, Christiane K. BAUER, Lorenzo STELLA, Andrea CIOLFI, Malik ALAWI, Gianfranco BOCCHINFUSO, Elisabetta FLEX, Stefano PAOLACCI, Maria Lisa DENTICI, Paola GRAMMATICO, Georg Christoph KORENKE, Vincenzo LEUZZI, David MOWAT, Lal D.V. NAIR, Thi Tuyet Mai NGUYEN, Patrick THIERRY, Susan M. WHITE, Bruno DALLAPICCOLA, Antonio PIZZUTI, Philippe M. CAMPEAU, Marco TARTAGLIA a Kerstin KUTSCHE. Mutations in KCNHI and ATP6V1B2 cause Zimmermann-Laband syndrome. *Nature Genetics* [online]. 2015, **47**(6), 661–667. ISSN 15461718. Dostupné z: doi:10.1038/NG.3282
57. LEVANDER, Eva, Olle MALMGREN a Kristina STENBACK. Apical root resorption during orthodontic treatment of patients with multiple aplasia: A study of maxillary incisors. *European Journal of Orthodontics* [online]. 1998, **20**(4), 427–434. ISSN 01415387. Dostupné z: doi:10.1093/ejo/20.4.427
58. LI, Qigang, Keyan ZHAO, Carlos D. BUSTAMANTE, Xin MA a Wing H. WONG. Xrare: a machine learning method jointly modeling phenotypes and genetic evidence for rare disease diagnosis. *Genetics in Medicine* [online]. 2019, **21**(9), 2126–2134 [vid. 2021-05-19]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/s41436-019-0439-8
59. LIEBOWITZ, Jay. *The handbook of applied expert systems* [online]. B.m.: CRC Press LLC, 2019 [vid. 2021-05-12]. ISBN 0849331064. Dostupné z: [https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=WzX3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=P1&dq=The+Handbook+of+Applied+Expert+Systems+edited+by+Jay+Liebowitz+citation&ots=oNhqeQvX8\\_&sig=CH84NZzINCDcM2UTqZKn5KUnJuA](https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=WzX3DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=P1&dq=The+Handbook+of+Applied+Expert+Systems+edited+by+Jay+Liebowitz+citation&ots=oNhqeQvX8_&sig=CH84NZzINCDcM2UTqZKn5KUnJuA)
60. LOGOZZO, Silvia, Elisabetta M. ZANETTI, Giordano FRANCESCHINI, Ari KILPELÄ a Anssi MÄKYNEN. Recent advances in dental optics – Part I: 3D intraoral scanners for restorative dentistry. *Optics and Lasers in Engineering* [online].

- 2014, **54**, 203–221. ISSN 0143-8166. Dostupné z: doi:10.1016/J.OPTLASENG.2013.07.017
61. LUO, En, Hanghang LIU, Qiucheng ZHAO, Bing SHI a Qianming CHEN. Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *International Journal of Oral Science* [online]. 2019, **11**(1). ISSN 20493169. Dostupné z: doi:10.1038/s41368-018-0041-y
62. MAŘÍK, Vladimír, Olga ŠTĚPÁNKOVÁ a Jiří LAŽANSKÝ. *Umělá inteligence 2*. 1. vyd. Praha: Academia Praha, 1997. ISBN 80-200-0504-8.
63. MIMURA, Mariko, Haruhi ABE a Takeshi YAMAMOTO. *Orphan Drugs & Rare Diseases: Japan* [online]. B.m.: White Publishing Resources, 2022 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://pharmaboardroom.com/legal-articles/orphan-drugs-rare-diseases-japan/>
64. *OMIM Frequently Asked Questions - OMIM* [online]. [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: <https://www.omim.org/help/faq>
65. *Orphanet* [online]. 2023 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanet.php?lng=CS](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=CS)
66. OU-YANG, L. W., T. Y. LI a A. I. TSAI. Early prosthodontic intervention on two three-year-old twin girls with ectodermal dysplasia. *European Journal of Paediatric Dentistry* [online]. 2019, **20**(2), 139–142. ISSN 2035648X. Dostupné z: doi:10.23804/ejpd.2019.20.02.11
67. PAN, Fangwei, Jialing LIU, Yueyan CEN, Ye CHEN, Ruilie CAI, Zhihe ZHAO, Wen LIAO a Jian WANG. Accuracy of RGB-D camera-based and stereophotogrammetric facial scanners: a comparative study. *Journal of Dentistry* [online]. 2022, **127**, 104302. ISSN 0300-5712. Dostupné z: doi:10.1016/J.JDENT.2022.104302
68. PAPADIMITRIOU, Sofia, Andrea GAZZO, Nassim VERSBRAEGEN, Charlotte NACHTEGAEL, Jan AERTS, Yves MOREAU, Sonia VAN DOOREN, Ann NOWÉ, Guillaume SMITS a Tom LENAERTS. Predicting disease-causing variant combinations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 2019, **116**(24), 11878–11887 [vid. 2021-06-20]. ISSN 10916490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1815601116
69. PRASHANTH, S a Seema DESHMUKH. Ectodermal Dysplasia: A Genetic Review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* [online]. 2012, **5**(3), 197–202. ISSN 0974-7052. Dostupné z: doi:10.5005/jp-journals-10005-1165

70. PREEDY, Victor R. *Handbook of Anthropometry: Physical Measures of Human Form in Health and Disease* [online]. New York: Springer New York, 2012. ISBN 9781441917881. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4419-1788-1
71. PROFFIT, William R., Henry W. FIELDS, Brent LARSON a David M. SARVER. *Contemporary Orthodontics*. 6th vyd. B.m.: Mosby, 2018. ISBN 9780323543873.
72. RAO, Aditya, Saipradeep VG, Thomas JOSEPH, Sujatha KOTTE, Naveen SIVADASAN a Rajgopal SRINIVASAN. Phenotype-driven gene prioritization for rare diseases using graph convolution on heterogeneous networks. *BMC Medical Genomics* [online]. 2018, **11**(1) [vid. 2021-06-20]. ISSN 17558794. Dostupné z: doi:10.1186/s12920-018-0372-8
73. *RARE Disease Facts - Global Genes* [online]. [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://globalgenes.org/rare-disease-facts/>
74. RATH, Ana, Radka KREMLÍKOVÁ POUROVÁ, Pavel TESNER, Markéta VLČKOVÁ, Milan MACEK, Eva KOŠŤÁLOVÁ, Dalibor SLOVÁK, Miroslav ZVOLSKÝ a Dana KREJČOVÁ, ed. *Seznam vzácných nemocí a synonym v abecedním pořadí* [online]. B.m.: Orphanet Report Series, Sbíрка vzácných nemocí, 2021. Dostupné z: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Seznam\\_vzacnych\\_onemocneni\\_a\\_synonym.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Seznam_vzacnych_onemocneni_a_synonym.pdf)
75. REDDY, Manjunath, Vijay MEHETRE, Priyadarshani Jayprakash GIR a Varsha RANMARE. An Extremely Rare Presentation of Zimmermann-Laband Syndrome in a Twin. *Annals of maxillofacial surgery* [online]. 2018, **8**(2), 352–354 [vid. 2023-02-06]. ISSN 2231-0746. Dostupné z: doi:10.4103/AMS.AMS\_203\_17
76. REYES-REALI, Julia, María Isabel MENDOZA-RAMOS, Efraín GARRIDO-GUERRERO, Claudia F. MÉNDEZ-CATALÁ, Adolfo R. MÉNDEZ-CRUZ a Glustein POZO-MOLINA. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: clinical and molecular review. *International Journal of Dermatology* [online]. 2018, **57**(8), 965–972. ISSN 13654632. Dostupné z: doi:10.1111/ijd.14048
77. RICHARDS, Sue, Nazneen AZIZ, Sherri BALE, David BICK, Soma DAS, Julie GASTIER-FOSTER, Wayne W. GRODY, Madhuri HEGDE, Elaine LYON, Elaine SPECTOR, Karl VOELKERDING a Heidi L. REHM. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for

- Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* [online]. 2015, **17**(5), 405–424 [vid. 2021-06-20]. ISSN 15300366. Dostupné z: doi:10.1038/gim.2015.30
78. RONICKE, Simon, Martin C. HIRSCH, Ewelina TÜRK, Katharina LARIONOV, Daphne TIENTCHEU a Annette D. WAGNER. Can a decision support system accelerate rare disease diagnosis? Evaluating the potential impact of Ada DX in a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2019, **14**(1), 69 [vid. 2021-05-19]. ISSN 1750-1172. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-019-1040-6
79. SALERNO, Claudia, Valeria D'AVOLA, Luca OBERTI, Elena ALMONTE, Elena Maria BAZZINI, Gianluca Martino TARTAGLIA a Maria Grazia CAGETTI. Rare Genetic Syndromes and Oral Anomalies: A Review of the Literature and Case Series with a New Classification Proposal. *Children (Basel, Switzerland)* [online]. 2021, **9**(1) [vid. 2023-01-09]. ISSN 2227-9067. Dostupné z: doi:10.3390/CHILDREN9010012
80. SHARMA, Anil. *Introduction to Artificial Intelligence and Expert Systems* [online]. New Delhi: EXCEL BOOKS PRIVATE LIMITED, 2015. Dostupné z: [https://ebooks.lpude.in/computer\\_application/ad/DCAP310\\_INTRODUCTION\\_TO\\_ARTIFICIAL\\_INTELLIGENCE\\_AND\\_EXPERT\\_SYSTEMS.pdf](https://ebooks.lpude.in/computer_application/ad/DCAP310_INTRODUCTION_TO_ARTIFICIAL_INTELLIGENCE_AND_EXPERT_SYSTEMS.pdf)
81. SHEIKHTAHERI, Abbas, Farahnaz SADOUGHI a Zahra HASHEMI DEHAGHI. *Developing and using expert systems and neural networks in medicine: A review on benefits and challenges* [online]. B.m.: Springer New York LLC. 2014 [vid. 2021-06-07]. ISSN 1573689X. Dostupné z: doi:10.1007/s10916-014-0110-5
82. SCHAEFER, Julia, Moritz LEHNE, Josef SCHEPERS, Fabian PRASSER a Sylvia THUN. The use of machine learning in rare diseases: a scoping review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2020, **15**(145), 10 [vid. 2023-01-22]. Dostupné z: doi:10.1186/s13023-020-01424-6
83. SCHMALZ, Gerhard, Carolina ARRIAGADA-VARGAS, Teresa ABELEIRA-PAZOS, Mercedes OUTUMURO-RIAL, Eliane GARCÍA-MATO, Iván VARELA-ANEIROS, Jacobo LIMERES-POSSE, Pedro DIZ-DIOS a Márcio DINIZ-FREITAS. Clinical Medicine Rare Disorders: Diagnosis and Therapeutic Planning for Patients Seeking Orthodontic Treatment. *J. Clin. Med* [online]. 2022, **2022**(1527), 19 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: doi:10.3390/jcm11061527
84. SMEDLEY, Damian, Julius O.B. JACOBSEN, Marten JÄGER, Sebastian KÖHLER, Manuel HOLTGREWE, Max SCHUBACH, Enrico SIRAGUSA, Tomasz ZEMOJTEL, Orion J. BUSKE, Nicole L. WASHINGTON, William P. BONE, Melissa A. HAENDEL a Peter N. ROBINSON. Next-generation diagnostics and

- disease-gene discovery with the Exomiser. *Nature Protocols* [online]. 2015, **10**(12), 2004–2015 [vid. 2021-06-20]. ISSN 17502799. Dostupné z: doi:10.1038/nprot.2015.124
85. ŠIMEK, Michal. *3D tištěné ortodontické modely vzniklé na podkladě intraorálního skenování*. B.m., 2021. 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze.
86. TERHEYDEN, Hendrik a Falk WÜSTHOFF. Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth—dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth—a systematic review. *International Journal of Implant Dentistry* [online]. 2015, **1**(30), 25. ISSN 2198-4034. Dostupné z: doi:10.1186/s40729-015-0025-z
87. TOUPENAY, S., N. RAZANAMIHAJA, A. BERDAL a M. L. BOY-LEFÈVRE. Rare diseases with oral components: Care course and quality of life. *Community Dental Health* [online]. 2013, **30**(1), 10–14. ISSN 0265539X. Dostupné z: doi:10.1922/CDH\_2811Toupenay05
88. TRIPATHI, K P. A Review on Knowledge-based Expert System: Concept and Architecture. *Artificial Intelligence Techniques-Novel Approaches & Practical Applications*. 2011, **4**, 19–23. ISSN 2579-003X.
89. ÚŘEDNÍ VĚSTNÍK EVROPSKÉ UNIE. *NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (ES) č. 141/2000 ze dne 16. prosince 1999 o léčivých přípravcích pro vzácná onemocnění* [online]. 22. leden 2000 [vid. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=CS>
90. ÚZIS. *Terminologie vzácných onemocnění, databáze Orphanet - ÚZIS ČR* [online]. [vid. 2023-01-13]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--orphanet>
91. *Variation | definition of variation by Medical dictionary* [online]. 2023 [vid. 2022-08-07]. Dostupné z: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/variation>
92. WAGNER, William P. Trends in expert system development: A longitudinal content analysis of over thirty years of expert system case studies. *Expert Systems with Applications* [online]. 2017, **76**, 85–96. ISSN 09574174. Dostupné z: doi:10.1016/J.ESWA.2017.01.028
93. WAMPFLER, Jonathan Johannes a Nikolaos GKANTIDIS. Superimposition of serial 3-dimensional facial photographs to assess changes over time: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* [online]. 2022, **161**(2), 182-197.e2. ISSN 0889-5406. Dostupné z: doi:10.1016/J.AJODO.2021.06.017

94. WHITTINGTON, Adam, Sarah STEIN a Brandi KENNER-BELL. Acro-Dermato-Ungual-Lacrimal-Tooth Syndrome: An Uncommon Member of the Ectodermal Dysplasias. *Pediatric Dermatology* [online]. 2016, **33**(5), e322–e326. ISSN 15251470. Dostupné z: doi:10.1111/pde.12938
95. YANG, Xi, Zhuo SONG, Chengkun WU, Wei WANG, Gen LI, Wei ZHANG, Lingqian WU a Kai LU. Constructing a database for the relations between CNV and human genetic diseases via systematic text mining. *BMC Bioinformatics* [online]. 2018, **19**(Suppl 19) [vid. 2021-06-20]. ISSN 14712105. Dostupné z: doi:10.1186/s12859-018-2526-2
96. ZENG, Binghui, Qi ZHAO, Sijie LI, Hui LU, Jiakuan LU, Lan MA, Wei ZHAO a Dongsheng YU. Novel EDA or EDAR mutations identified in patients with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia or non-syndromic tooth agenesis. *Genes* [online]. 2017, **8**(10), 1–15. ISSN 20734425. Dostupné z: doi:10.3390/genes8100259
97. ZHAO, Yi Jiao, Yu Xue XIONG a Yong WANG. Three-dimensional accuracy of facial scan for facial deformities in clinics: A new evaluation method for facial scanner accuracy. *PLoS ONE* [online]. 2017, **12**(1), 1–13. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0169402
98. ZHOU, Li a Margarita SORDO. Expert systems in medicine. In: *Artificial Intelligence in Medicine* [online]. B.m.: Elsevier, 2021 [vid. 2021-05-08], s. 75–100. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-821259-2.00005-3
99. ZIMMERMANN, Kimberley W. Uber anomalien des ektoderms. . 1928. *Vjschr Zahnheilk.* 1928, **44**, 419–434.

## PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

### Původní vědecké práce, které jsou podkladem této disertační práce

1. **KRATOCHVÍLOVÁ**, Lenka, Tatjana DOSTÁLOVÁ, Martin SCHWARZ, Milan Jr. MACEK, Ivo MAREK, Marcela MALÍKOVÁ a Eva MÍŠOVÁ. Ectodermal dysplasia: important role of complex dental care in its interdisciplinary management. *European Journal of Paediatric Dentistry* [online]. 2019, 20(4), 267–273. ISSN 2035648X. Dostupné z: doi:10.23804/ejpd.2019.20.04.02  
**IF<sub>2019</sub> = 1.431**, Kvartil<sub>2019</sub> = Q2
2. SCHWARZ, Martin, Lukáš RYBA, Anna KŘEPELOVÁ, Veronika MOSLEROVÁ, Michaela ZELINOVÁ, Marek TURNOVEC, Júlia MARTINKOVÁ, Lenka **KRATOCHVÍLOVÁ**, Martin DRAHANSKÝ, Milan MACEK a Markéta HAVLOVICOVÁ. Zimmermann–Laband syndrome in monozygotic twins with a mild neurobehavioral phenotype lacking gingival overgrowth—A case report of a novel KCNN3 gene variant. *American Journal of Medical Genetics, Part A* [online]. 2022, 188(4), 1083–1087 [vid. 2023-02-15]. ISSN 15524833. Dostupné z: doi:10.1002/AJMG.A.62616  
**IF<sub>2021-2022</sub> = 2.578**, Kvartil<sub>2022</sub> = Q2
3. **KRATOCHVÍLOVÁ**, Lenka, Tatjana DOSTÁLOVÁ a Martin SCHWARZ. Možnosti zjednodušení diagnostiky a terapie vzácných onemocnění ve stomatologii za pomoci expertního systému na bázi databáze v 2D a 3D obrazu. *Trilobit* [online]. 2021, 3 [vid. 2023-02-15]. Dostupné z: <http://trilobit.fai.utb.cz/moznosti-zjednoduseni-diagnostiky-a-terapie-vzacnych-onemocneni-ve-stomatologii-za-pomoci-expertniho-systemu>  
ISSN: 1804-1795



### **Původní vědecké práce, které nejsou podkladem disertační práce**

1. **KRATOCHVÍLOVÁ**, Lenka a Martin **HORÁČEK**. Problematika prvního a druhého horního premoláru v kontextu ortodontického pacienta. *Ortodoncie*. Článek je v recenzním řízení časopisu *Ortodoncie*. ISSN: 1210-4272

### **Přednášky a plakátová sdělení na odborných setkáních**

1. **Vědecká konference 2. LF UK 2022, komentovaný poster:** Ektodermální dysplazie: důležitá role komplexní stomatologické péče při jejím mezioborovém řešení
2. **Slavnostní den s dětskou stomatologií, 2021, přednáška:** Ektodermální dysplazie v pedostomatologické praxi
3. **Mezioborové dny OSPDL ČJS JEP, 2022, přednáška:** Vhodý věk pro zahájení ortodontické léčby

