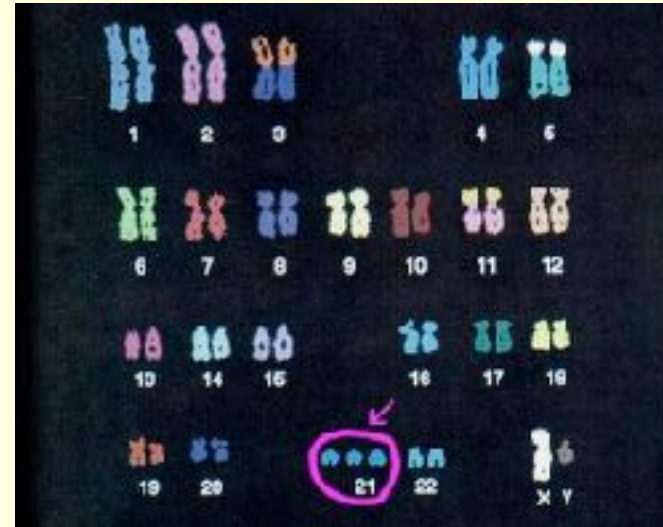
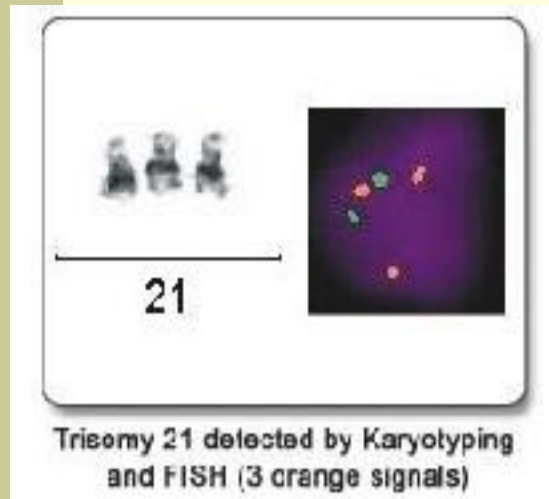




Some Puzzles Are
Really, Really Easy...
This Is Not One Of Those!

Boli cromozomiale

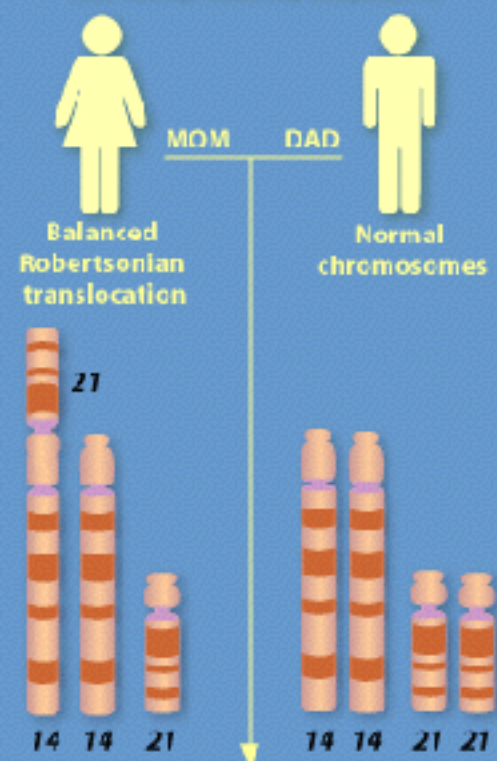
Sindromul Down (trisomia 21)



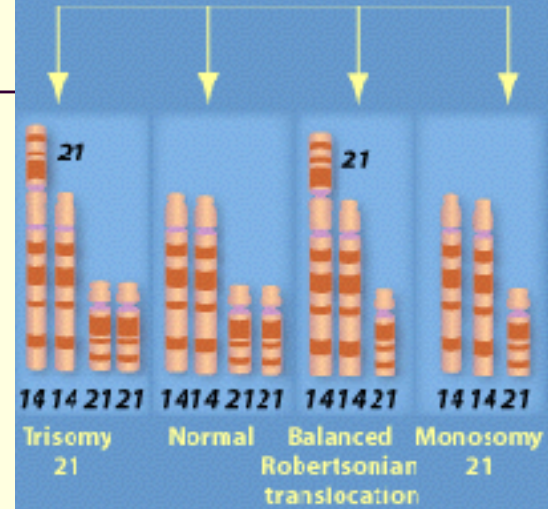
Genetica

- Trisomie 21 (47, +21), - 94 %,
- Translocatii robertsoniene ce implica cz 21-
Aprox. 3-4 %,
- Trisomie 21 mozaicism – 2 - 3 %

Robertsonian Translocations: An Inheritance Scenario

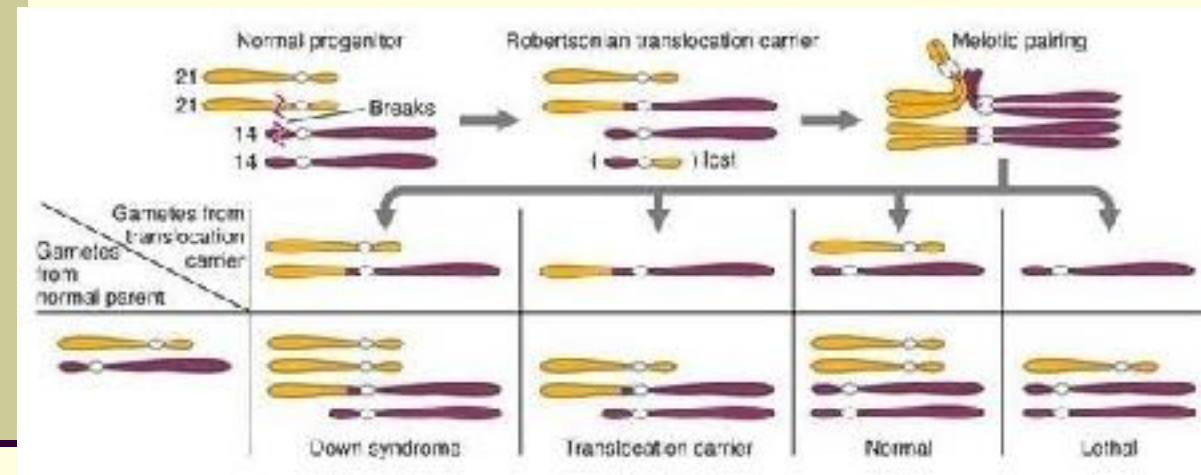


Possible chromosome combinations

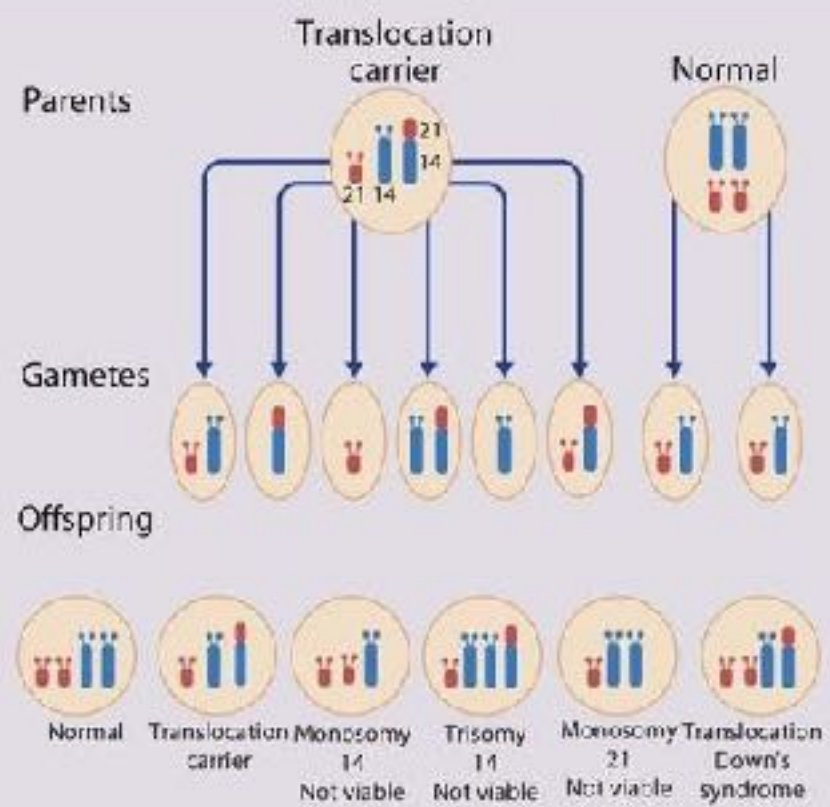


An inherited Robertsonian translocation can result in:

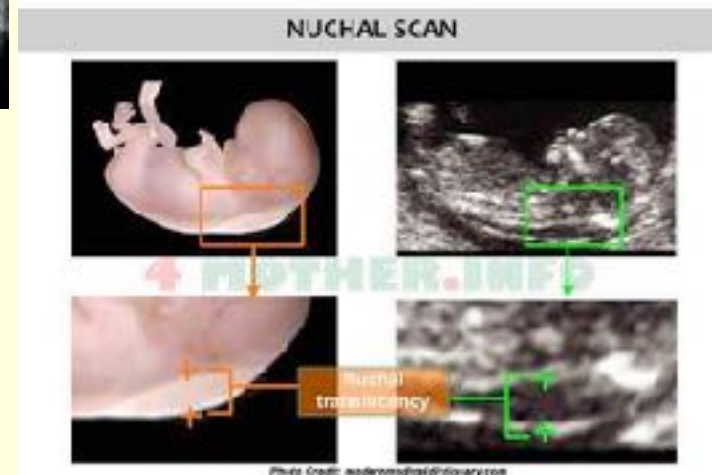
- * Trisomy
- * Monosomy
- * Normal chromosomes
- * Carrier of the translocation



Robertsonian translocation



Ce se POATE vedea



Down ?!



MATERNAL SERUM SCREENING

✓ Downs syndrome :

1st Trimester Screening Tests

- *Maternal Serum Markers*

- Preg. asso. Placental Protein A (PAPP-A)
- Free β hCG

65%

85%

- *Fetal Marker- Nuchal thickness*

60-75%

2nd Trimester Screening Tests

- *Maternal Serum Markers*

- AFP
- E3
- hCG
- Inhibin A

Triple test 70%

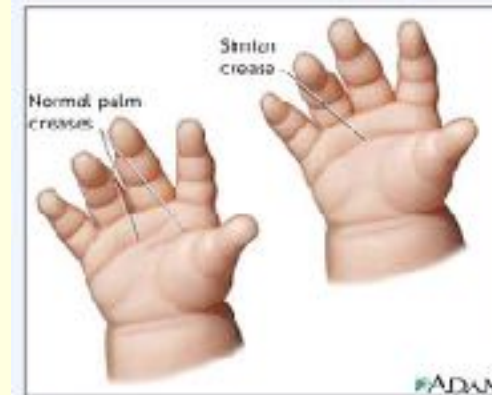
76%

Quadruple test

94%

Clinica Down neonatala

- Hipotonie
- Reflex Moro diminuat
- Exces de piele gat
- Fante palpebrale oblice
- Hiperflexibilitate articulara
- Displazie plevis
- Anomalii urechi
- Creasta simiana



Brushfield spots, visible in the irises of a baby with Down syndrome.



Cumul de semne

Dismorfism cranio-facial

Mongolism

- Nas scurt cu punte nazala infundata si latita
- Epicantus
- Microstomie, limba plicaturata
- Urechi jos implantate
- Keilopalatochizis
- Anomalii dentare
- Git scurt

Anomalii ale membrelor

- Plica simiana
- Spatiu larg intre haluce si restul degetelor
- Sindactilie

Malformatii organice

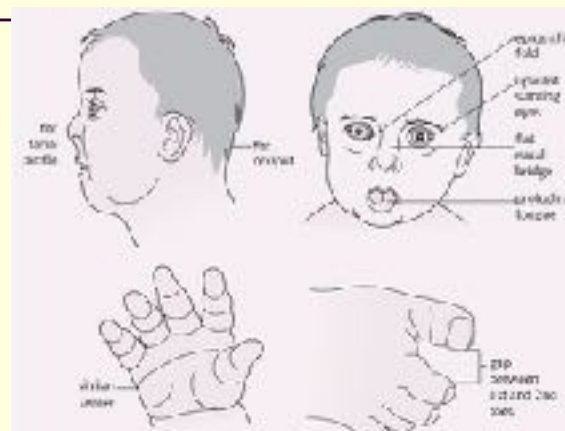
- Cardiace: PCA, DSV, DSA
- Digestive: megacolon, atrezie duodenala

Predispozitii

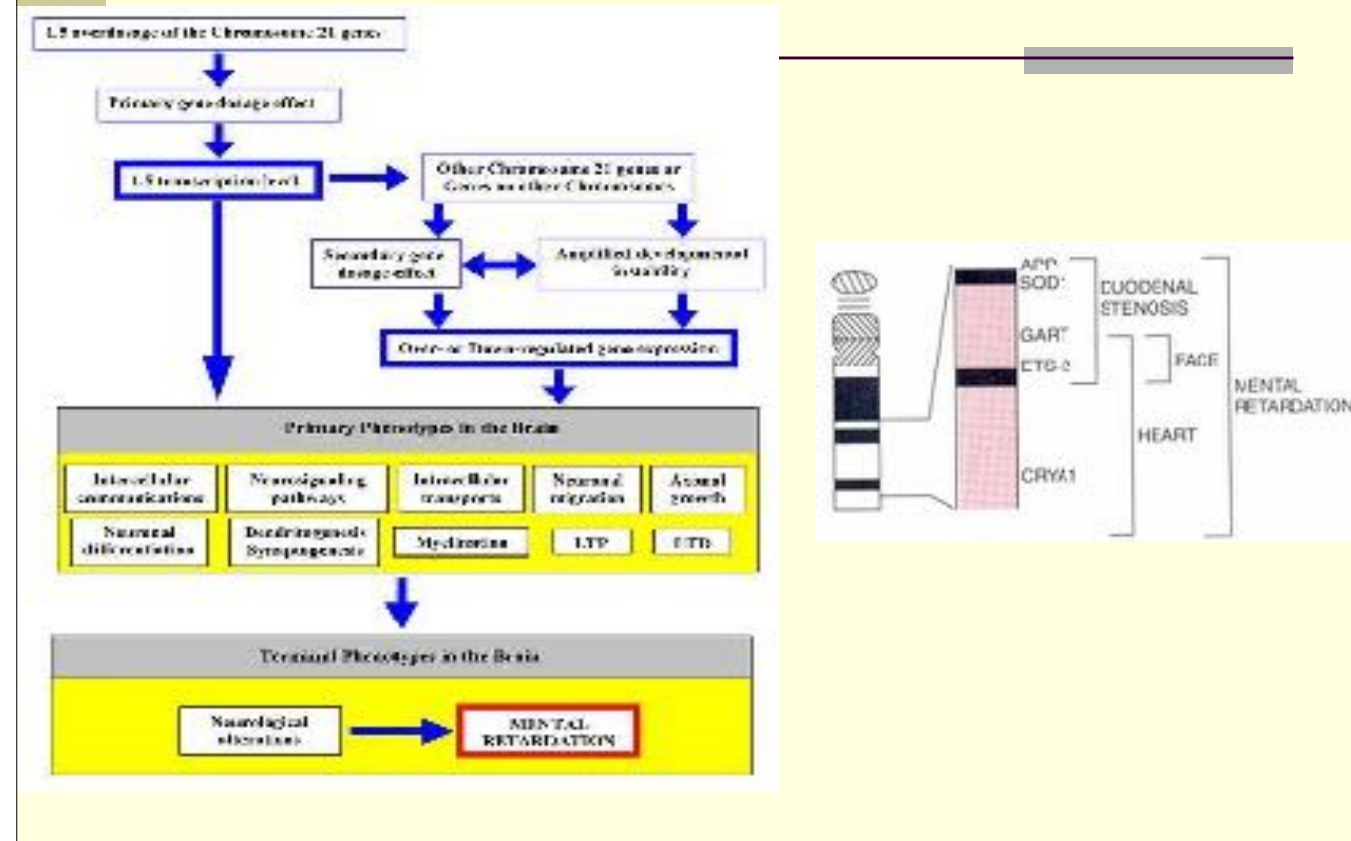
- Boli tiroidiene
- Deficiente ale imunitatii

Retard mental

Cumul de semne

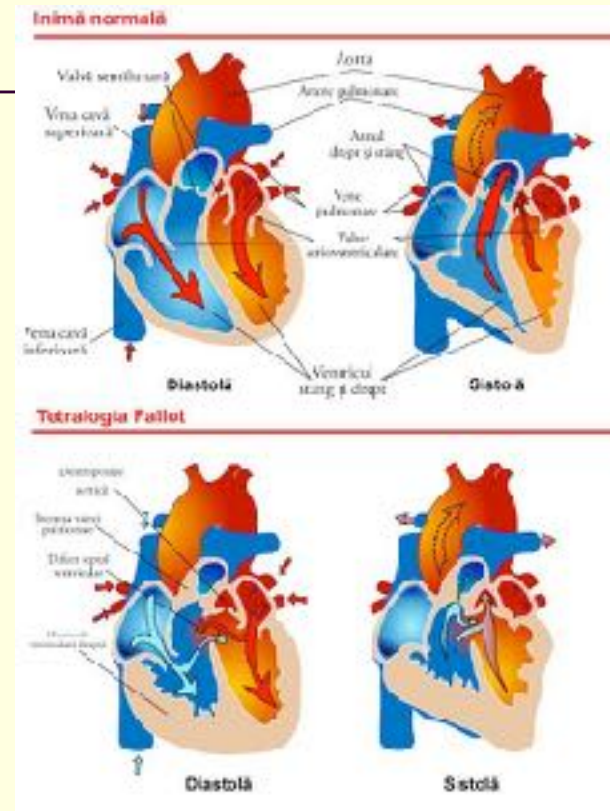


Retardul mental – de ce?



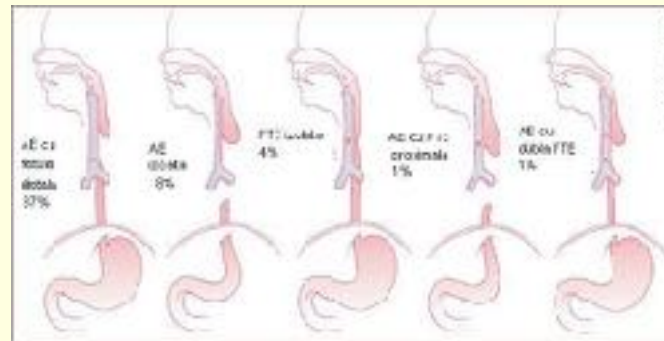
Afectare cardiaca

- 50 % din cazuri
- Defect septal atrioventricular
- PCAV
- Prolaps de valva mitrala
- Tetralogie Fallot



Anomalii gastro-intestinale

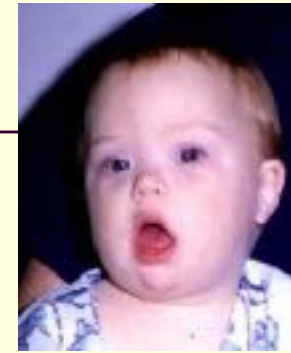
- 5%
- Atrezie sau stenoza duodenala,
- Imperforatie anala
- Atrezie de esofag + fistula traheo-esofagiana
- Boala celiaca



Afectare multisitemica

- Crestere intarziata si deficitara
- Obezitate ++
- Surditate
- Instabilitate atlantoaxiala
- Risc de leucemie
- Hipotiroidism, diabet
- Apnee de somn
- Afectiuni dermatologice

Variabilitate fenotipica

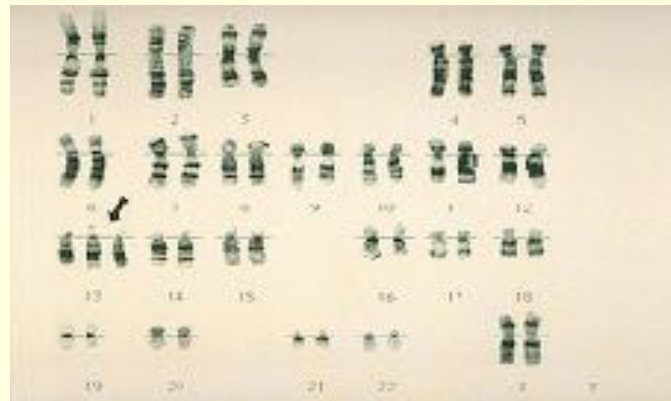


Tiger Down

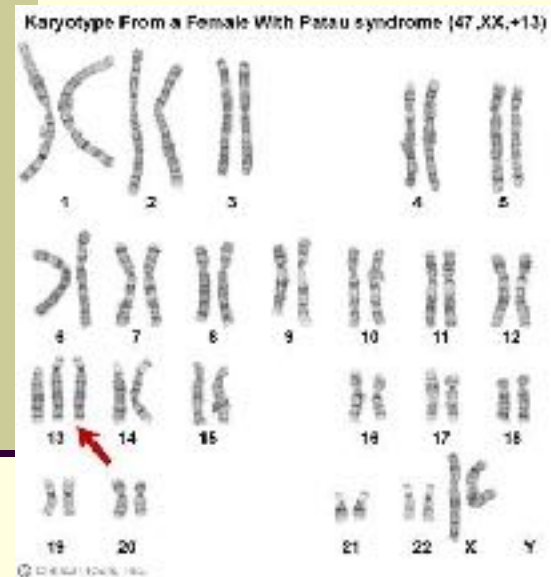


Sindromul Patau(trisomia 13)

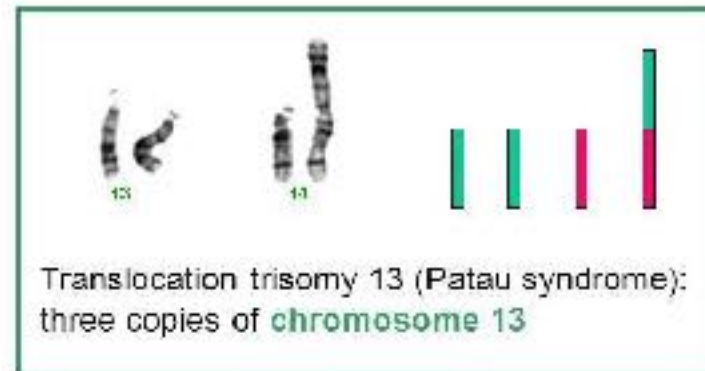
- Afecțiune congenitală caracterizată prin prezența suplimentară a unui cromozom la perechea 13.
- Mecanismul de producere îl constituie în majoritatea cazurilor nondisjuncția cromozomială, consecință fiind formarea unui gamet dezechilibrat genetic, care fuzionând cu unul normal dă naștere unui gamet trisomic;
- Mai poate fi și rezultatul unei translocatii 13;14



Patau syndrome



Although Robertsonian translocation carriers are asymptomatic, they can produce unbalanced gametes which can result in monosomic or trisomic zygotes.



For instance, segregation of the chromosomes of a carrier of a Robertsonian 13;14 translocation can result in children with translocation trisomy 13 being born as shown here.

Although children with translocation Patau syndrome (trisomic for genes on chromosome 13) may be born alive, they usually die in the first few weeks or months of life. Trisomy 14 is lethal, as is trisomy for chromosomes 15 and 22 during early fetal life.



Sindromul Patau - aspecte clinice

Principalele elemente de diagnostic sunt: **microftalmia, fisura labio-palatină, polidactilia și anomaliile cardiace (defecte de sept ventricular)**. În afară de acestea mai putem întâlni:

- facies cu nasul bulbos, urechi jos inserate și implantarea joasă a părului
- microcefalie, defecte ale scalpului
- hipertelorism, cataractă, displazie retiniană
- occipital proeminent
- frunte înaltă
- criptorhidie
- pelvis hipoplazic
- retard mintal sever
- hemangioame capilare
- unghii hiperconvexe



Evoluție și prognostic

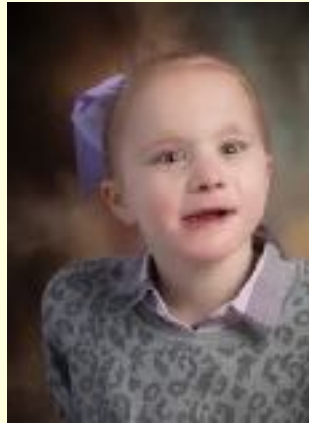


Trisomia 13 este o boală gravă, 91% dintre copii decedând în primul an de viață. Cei care supraviețuiesc rămân cu deficiențe mintale grave și necesită îngrijire specială. Un prognostic mai bun îl au pacienții cu trisomie 13 în mozaic unde retardul mintal este variabil iar durata de viață poate ajunge până la 30 ani.

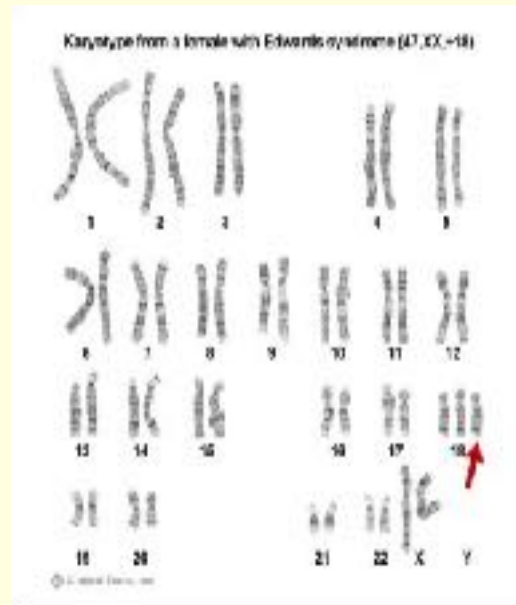
Triada clinica



Un Patau...diferit???



Sindromul Edwards (trisomia 18)



- Majoritatea copiilor (94%) care se nasc cu sindrom Edwards vor avea din punct de vedere citogenetic o trisomie 18 liberă, omogenă (3 cromozomi 18 în toate celulele organismului) iar restul vor avea trisomie 18 în mozaic (prezența de celule trisomice alături de celule normale) sau trisomie parțială 18q.
- Prezența cromozomului suplimentar este consecința unui accident de diviziune celulară care are loc cel mai adesea în gametogeneza maternă, vârsta maternă avansată fiind un factor favorizant.

Sindromul Edwards - Aspecte clinice

Trisomia 18 poate fi suspectată încă din viața intrauterină când se observă: retard de creștere intrauterină, chiste de plexuri coroide, anomalii cardiace, lichid amniotic în exces sau călcâiul sub formă de „piolet”.

În perioada neonatală principalele semne clinice sunt:

- o capul turtit lateral ceea ce conferă aspectul de “cap de pasare”
- o occipitalul proeminent
- o microcefalie
- o contractură caracteristică la nivelul mâinii
- o urechi de „faun”(pavilion modificat)
- o episoade de apnee și tulburări de deglutiție
- o defect de sept ventricular
- o rinichi în potcoavă
- o stenoză pilorică
- o retard mintal sever







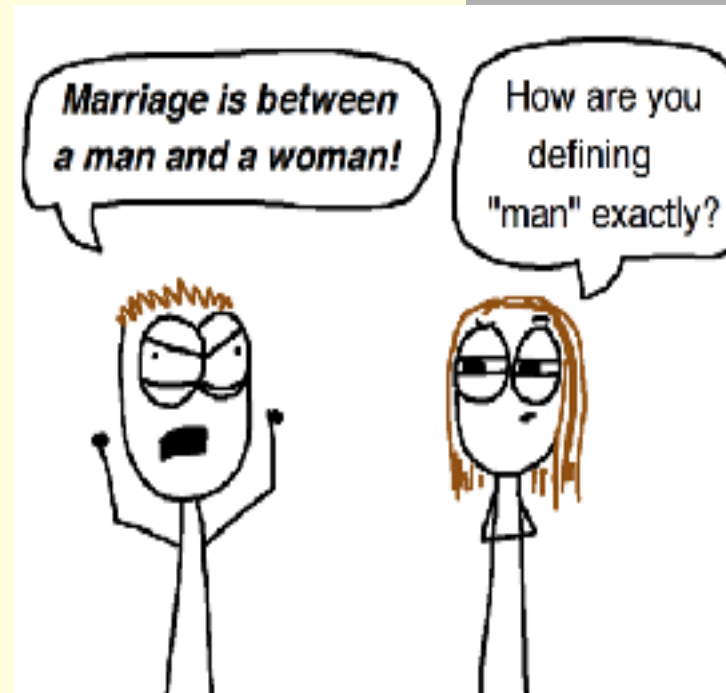
Evolutie si prognostic

- Majoritatea copiilor cu trisomie 18 mor in primul an de viata. Durata de viata medie este mai scurta de 2 luni pentru 50% dintre copii. 5-10% supravietuiesc primului an de nastere, dar prezinta retard mental sever. Sindromul Edward nu poate fi prevenit. Tratatamentul vizeaza mai mult alinarea suferintei copiilor decat prelungirea vietii.



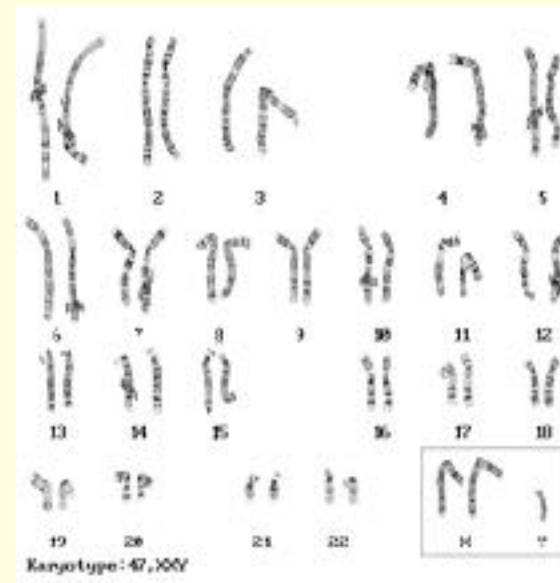
Boli cromozomiale gonozomale

- Sdr. Klinefelter
- Sdr. Turner
- Sdr. XYY
- Sdr. XXX



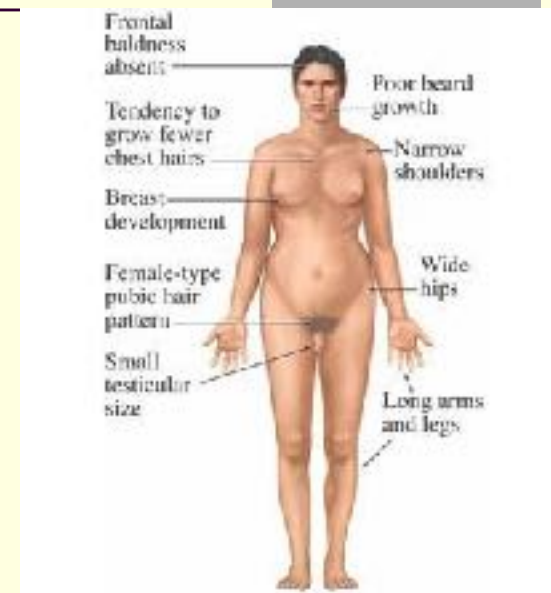
Sindromul Klinefelter

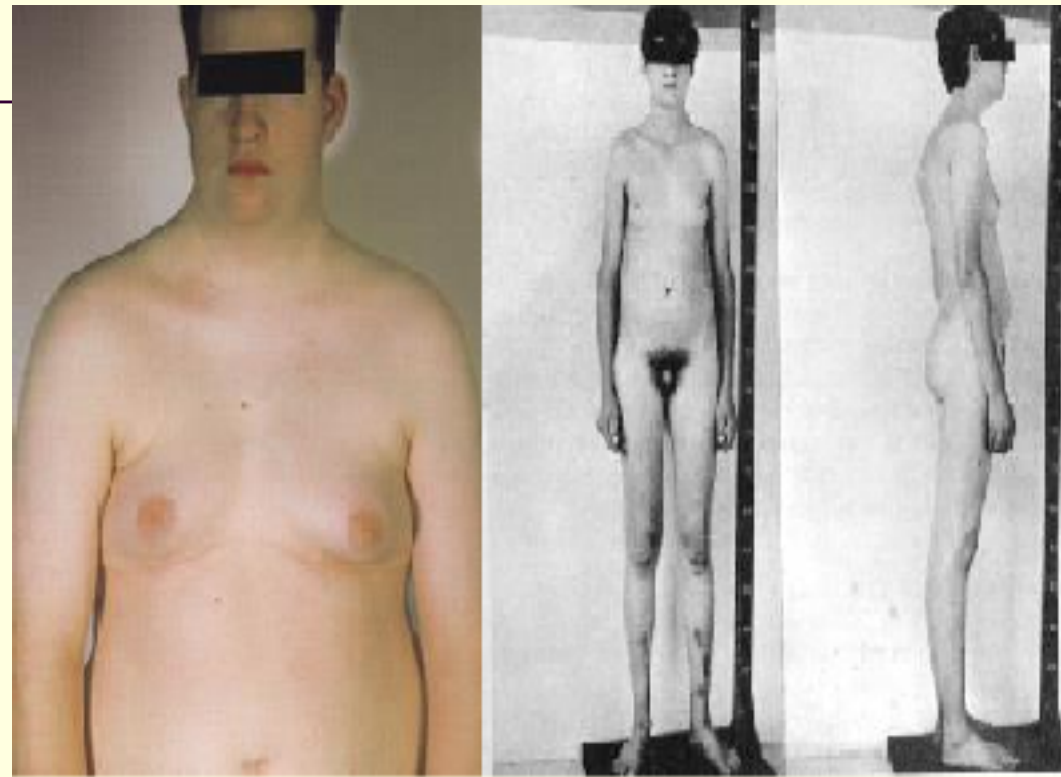
Incidenta: 1/ 500 – 1/1000 de nn de sex masculin
47, XXY; 48, XXXY, 49, XXXXY;
46, XY/47, XXY



SIMPTOME

- pilozitate scăzută : pubiană, facială
- o musculatură slab dezvoltată
- ginecomastie
- **-talie mare**, o înălțime mai mare decât ceilalți bărbați din familia sa
- hipotrofie testiculară +/- infertilitate
- dificultăți de limbaj
- tulburări psiho-emotionale





Suspiciune diagnostica

- talie f mare
- hipotrofie testiculara
- ginecomastie
- probleme în îndeplinirea sarcinilor școlare sau sociale (au foarte puțină încredere în ei, pot fi timizi, imaturi sau dependenți de cei din jurul lor)
- au retard mintal: unu la suta dintre cei cu retard mintal au și sindrom Klinefelter.

Sindromul poate fi descoperit în perioada de adult tânăr când se caută cauza infertilității la un tânăr aflat la vârsta procreării. Aproape 3% dintre tinerii infertili au sindrom Klinefelter.

DIAGNOSTIC si TRATAMENT

- examen clinic amănunțit, prin aflarea istoricului medical al persoanei respective
- cariotip
- dozări hormonale și o analiză a spermei

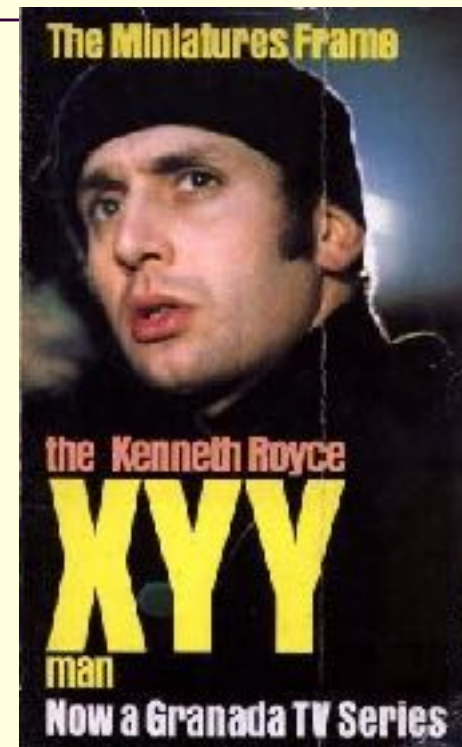
Tratament

- 11-12 ani.
- Depo-testosteron, o formă sintetică de testosteron. Acesta poate fi administrat sub formă injectabilă, de gel sau de plasture aplicat pe piele.
- Suport educational
- Supravehere medicala
- Consiliere genetica

XYY (1/1000)



XYY (realitate vs fictiune)



Sindromul Turner

- singura monosomie compatibilă cu supraviețuirea-

- Absența completă sau parțială a unui cromozom X
- 1/2500 – 1/4000 nașteri de sex feminin
- Variabilitate fenotipică în funcție de localizarea genelor

Genotip

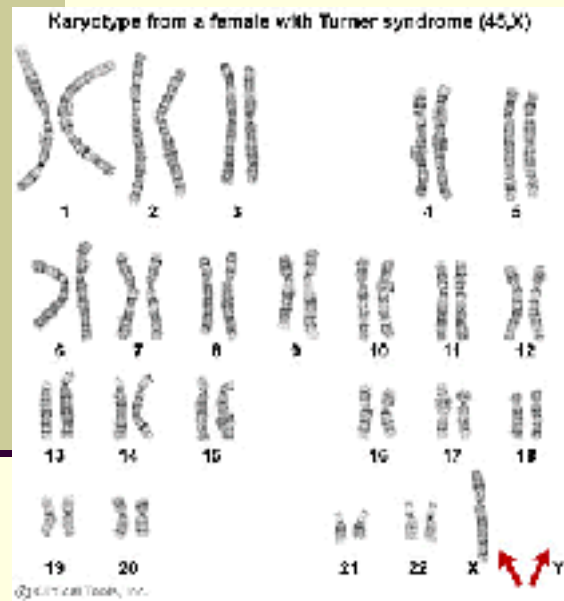


Table 17.8 Chromosome findings in Turner's syndrome

Karyotype	Frequency (%)
Monosomy X-45,X	55
Mosaicism - e.g. 45,X/46,XX	10
Isochromosome - 46,X,1 (Xq)	20
Ring - 46,X,r(X)	5
Deletion - 46,X,del (Xp)	5
Other	5

© 1995, 2007, 2011 by Elsevier B.V.

Tablou clinic neo si post natal

- Hipostatura
- Limfedem al miinilor si picioarelor
- Distanta intermamelonara mare
- Ochi antimongoloizi
- Linie joasa de insertie a parului
- Pterygium coli



Tablou clinic la pubertate

- Hipostatura: < 1,45
- Dismorfism cranio-facial +/-
- Cubitus valgus, diametru biacromian > bitrohanterian
- Disgenezie gonadala = amenoree primara, sterilitate primara;
 - Hipoplazie glandelor mamare
 - Pilozitate pubiana si axiala redusa
- Nevi
- Malformatii organice (cardiace, renale)

Fenotip

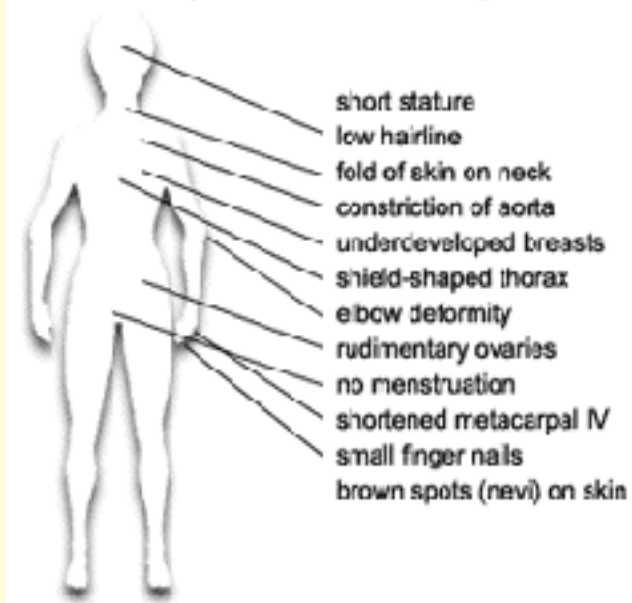
Turner Syndrome



Fig 2: CH with phenotypical characteristics of Turner's syndrome (same as Fig 1) directed to female (male sex, tall, long neck, broad chest/genetic/mutations, chromosomal: 46,XY,SMN1) (pg)

Clinica pe scurt

Common Symptoms of Turner Syndrome



Particularitate osoasă



Sindrom Noonan

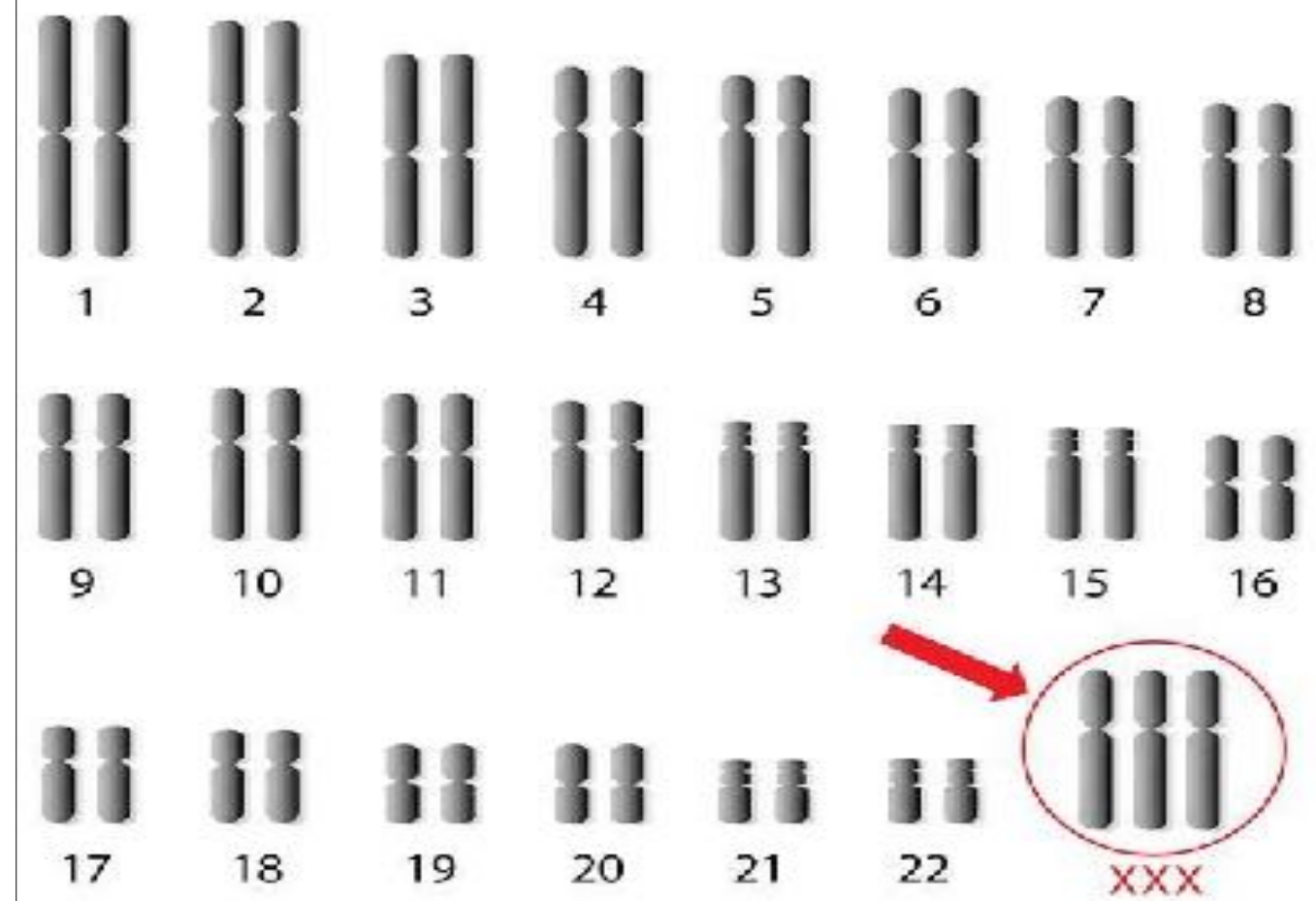


Triplu X

- 1/1000
- Moderat retard de crestere
- Retard in achizitiile motrice si limbaj
- Sensibilitate exacerbata



Triple X Syndrome



Incidenta

- Sindromul Triplu X apare la 1 din 1000 de fete. În medie, 5 până la 10 fete cu sindromul Triplu X se nasc zilnic în America.



Triple X syndrome (in child and adult life)

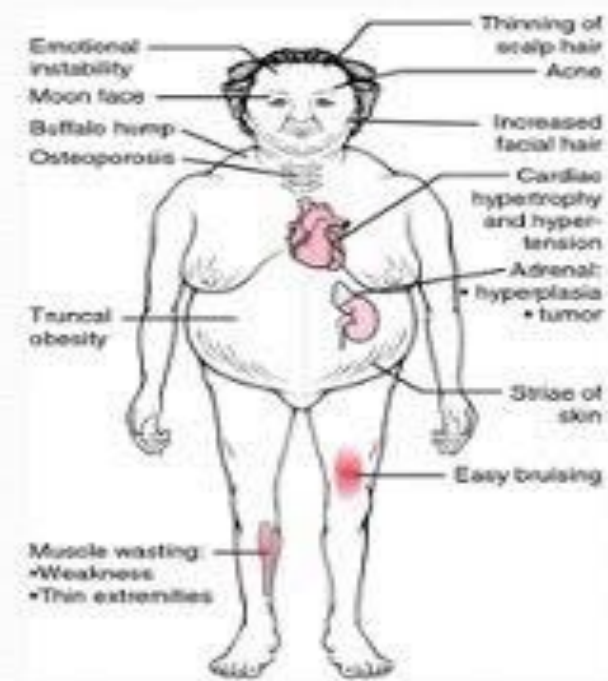
Characteristic
facial features

Web of skin

Constriction
of aorta

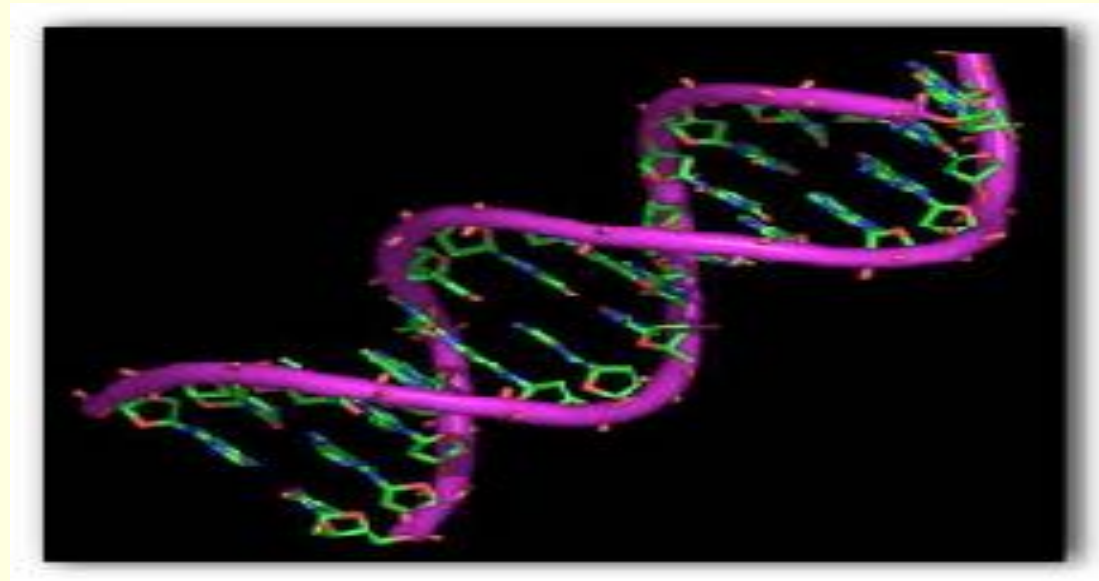
Poor
breast
development

Under-developed
ovaries



SINDROMUL

-CRI DU CHAT-



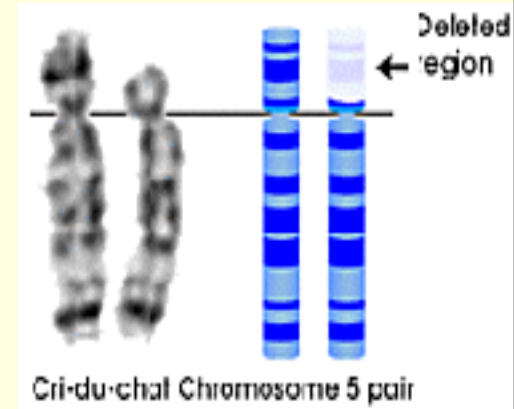
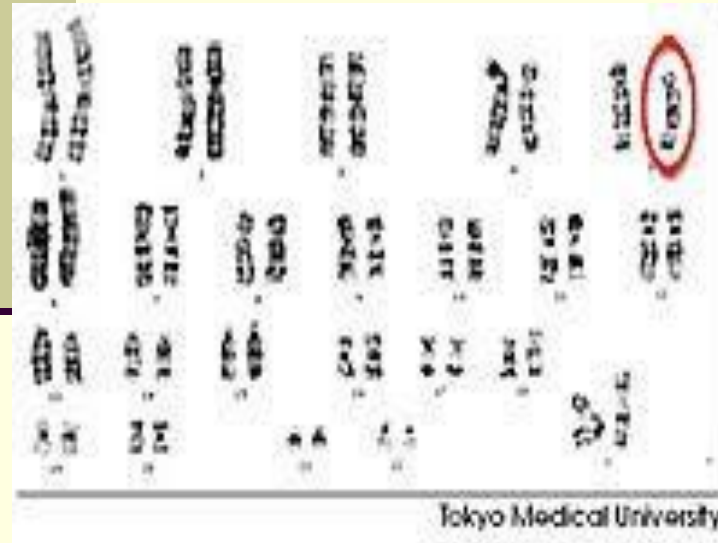
CAUZE SI SIMPTOME

- Sindromul Cri du chat este cauzat de deletia cromozomului 5 = monosomia parțială 5p- ,fiind întotdeauna implicată banda 5 p 15.
- Acesta boala afecteaza aproximativ 1 din 50.000 de nou-nascuti .
- Defectul cromozomial responsabil pentru aceasta afectiune apare, de regula, spontan, dar poate fi mostenit de la un parinte purtator.
- La aproximativ 80% din pacienti, acest defect cromozomial provine de la tata.

FORMULA CITOGENETICA

•46,XX,5p- sau 46,XY,5p-

•Analiza citogenetică relevă deleția 5p- dar mărimea segmentului deletat variază la diferiți pacienți.



MANIFESTARI CLINICE

Perioada de nou- născut

- dismorfie facială caracteristică, greutate mică la naștere, plans asemănător cu cel al mieunatului de pisică datorat hipoplaziei laringiene și asimetriei corzilor vocale-dispare în jurul vârstei de 2 ani
- hipotonie
- dismorfie cranio-facială caracteristică : microcefalie, față rotundă cu obraji proeminenți, hipertelorism, epicanthus, fante palpebrale orientate în jos și în afară, colturile gurii cazute, micrognatie, urechi jos inserate
- malformații asociate : cardiace, genito-urinare (criptorhidie), gastro-intestinale
- plică simiană și un număr crescut de arcuri și bucle la nivelul degetelor



Perioada copilăriei

- microcefalie, fața îngustă asimetrică, hiperlaxitatea articulației mandibulare
- scolioza
- retard mental

Perioada adolescenței

- înăsprirea trăsăturilor feței cu arcade supraorbitale proeminente și ochii înfundati în orbite
- pubertatea se instalează de obicei la timp, spermatogeneza poate fi afectată

EPICANT

FATAROTUNDA
CU OBRAJII
PROEMINENTI

HIPERTELORISM

COLTURILE GURII
CAZUTE



6



16

Diagnostic

Postnatal: clinic + genetic

Prenatal: cariotip +/- echografic

Tratament

- Nu exista tratament
 - 10 % din cazuri decedeaza in timpul copilariei din cauza complicatiilor ca: defecte cardiace congenitale, tonus muscular scazut si dificultati in alimentare.
- Daca aceste probleme sunt tinute sub control majoritatea pacientilor au o durata de viata normala.



Sindromul DiGeorge



Sindromul Velo-cardio-facial

alias

Hipoplazia timusului si paratiroidelor

alias

Sindromul DiGeorge

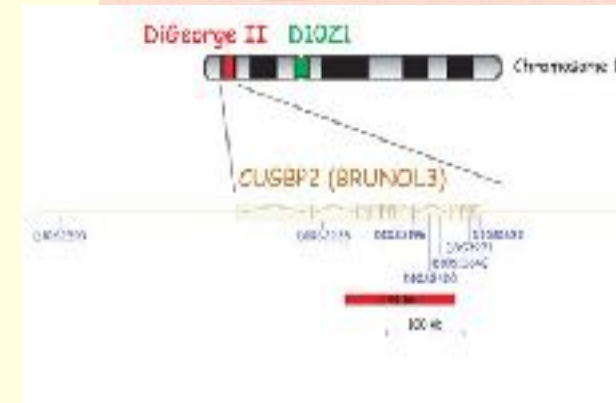
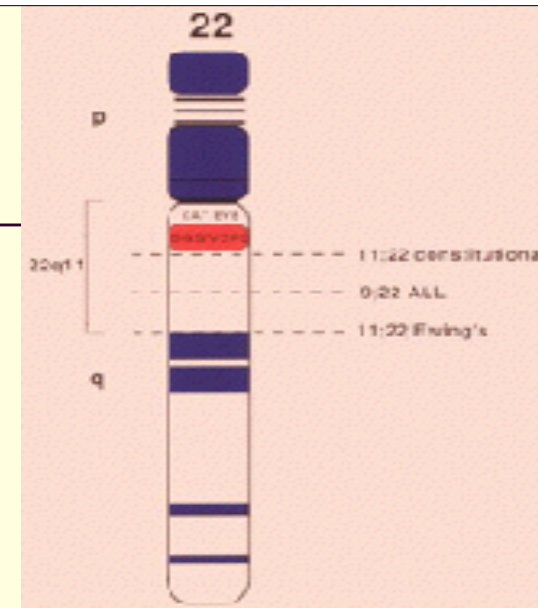
- 200 trăsături asociate
- Shprintzen: 12 copii cu vorbire hipernazală, anomalii palatine, trăsături specifice ale feței și dificultăți de învățare
- Sindromul a fost descris în 1968 de pediatrul endocrinolog Angelo DiGeorge.

Mecanism de producere

✓ 22q11.2

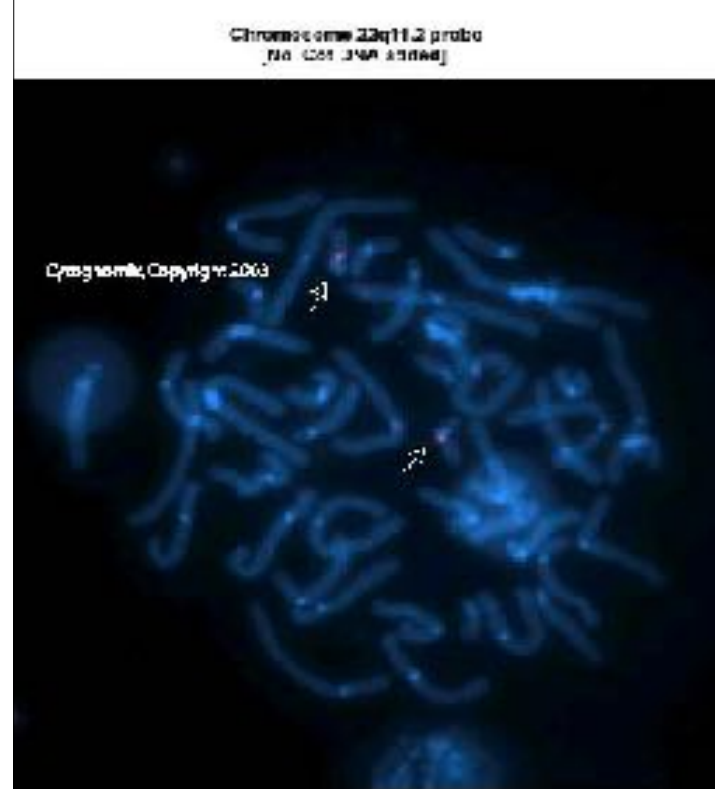
✓ delețiile 10p13, 17p13 și 18q21

✓ autozomal dominant (în special de la mama),
dar în peste 90% din cazuri mutatia are loc de
novo



Gena responsabilă de deleția regiunii 22q11.2 este factorul de transcripție TBX1 implicată în migrarea / diferențierea celulelor crestei neurale din a treia și a patra pungă faringiană. Acțiunea acestei gene a fost demonstrată prin experimente pe soareci.

Incidenta bolii

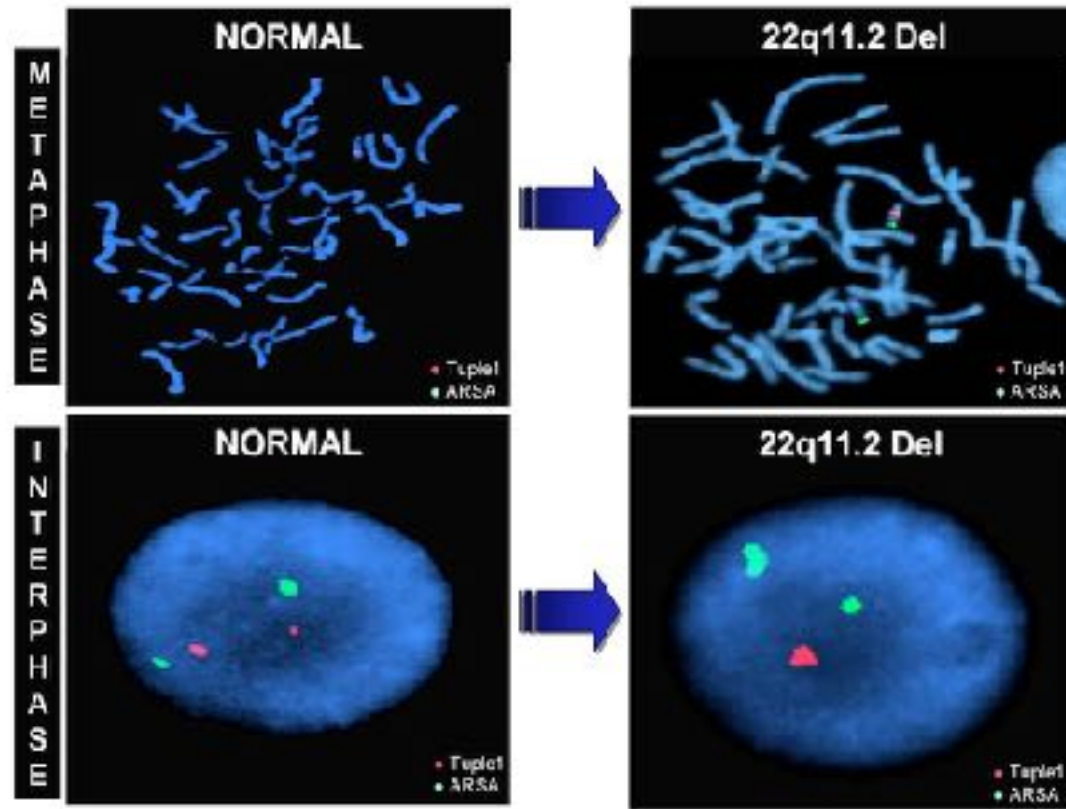


1/4000 de nou-nascuti vii.

Se întînește la circa 8% din copii cu despicătură palatină, 5% din nou-născuți cu anomalii cardiace și la un procent important din copii cu vorbire hipernazală și/sau dificultăți școlare.

Afecteaza ambele sexe, indiferent de rasa.

Odată cu implementarea testului FISH (hibridizare fluorescență in situ), a apărut posibilitatea diagnosticului ferm al acestei afecțiuni, testul demonstrând o fidelitate de 100%.



Cariotip del 22q11.2



Aspecte clinice



Dismorfismul facial se manifesta prin semne subtile, dar specifice:

hipertelorism;

fantele palpebrale sunt scurte și înguste iar suborbitar se poate observa uneori o zonă de congestie;

nasul are radacina lata și patrata; este lung, proeminent și cilindric; aripioarele nazale hipoplastice și dau varfului nasului un aspect bulbos mai ales la adolescenți și adulți;

filtrum este lung, gura este mică și adesea deschisă, buzele sunt subțiri iar buza superioară are forma de U inversat; mandibula, normală ca mărime și morfologie, prezintă retrognatism micrognatie;

asimetria fetei în timpul plansului sau rasului (legată cu asimetria mișcării mușchiului orbicular oral).

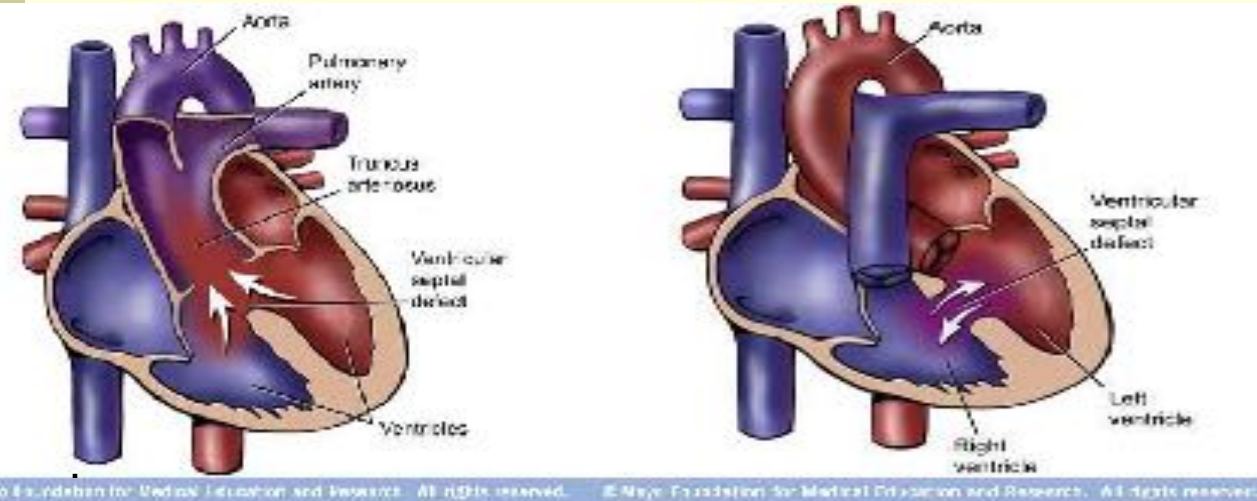


Trasaturile dismorifice ale fetei nu se observa la toti pacientii. Peste 50% din pacieniii cu $del22q11.2$ au microcefalie.



urechi mici, proeminente, cu diametrul antero-posterior marit, deseori asimetrice;
 pacienții au fața lungă (datorită porțiunii verticale a maxilei), deseori cu aspect miopatic (flasc), prezintă ariile malare șterse, nasul lung și proeminent, retrognatism;

Aspecte clinice



Afectiuni cardiace:

-tetralogia Fallot;

Defect septal ventricular (DSV), o comunicare între cei doi ventriculi (în mod normal nu există comunicare între inima stângă și cea dreaptă);

- Stenoza arterei pulmonare (îngustarea arterei care pornește din ventriculul drept);

- Hipertrofia de ventricul drept;

- Dextropozitia aortei (aorta "calare" pe ambii ventriculi sau aorta biventriculară) care permite sangelui din ambii ventriculi să fie propulsat în aorta (în mod normal, doar sângele oxigenat ajuns în ventriculul stâng patrunde în aorta).

Aspecte clinice

Afectari functionale ale sistemului nervos; de obicei este afectat lobul parietal, regiune cu implicații importante în procesele cognitive superioare

- hiperactivitate/deficit de atenție, capacități reduse de interacțiune;
- impulsivitate;
- tulburările bipolare;
- tulburări din spectrul autist;
- schizofrenia;
- în mai mult de 50% din cazuri se observă anxietatea, frecvent asociată cu stări depresive, mai rar, cu tulburări bipolare.

nedezvoltarea circumvoluțiilor din regiunea cortexului frontal inferior, regiune importantă în dezvoltarea vorbirii).

Aspecte clinice

Afectiuni imunologice:

sunt corelate cu hipoplazia sau aplazia timusului;
afectiuni autoimune: citopeniile, artritele, endocrinopatiile autoimune.

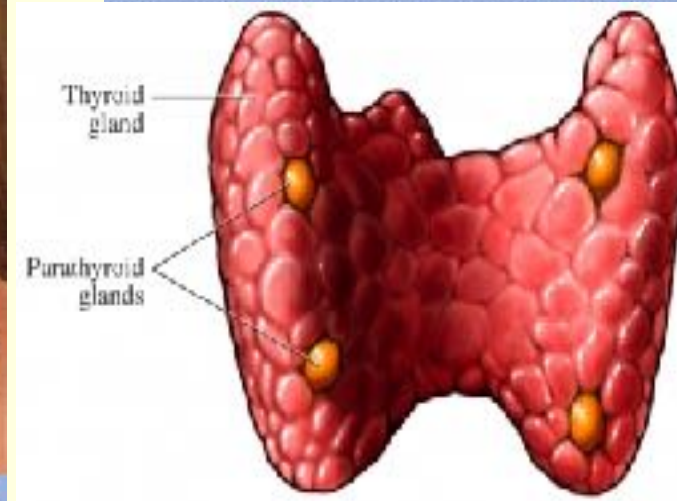
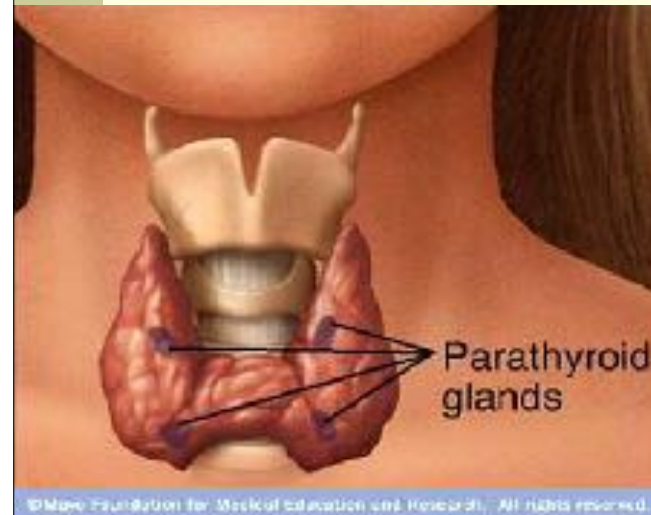
Afectiuni oculare:

- vasele retinale sinuoase;
- globi oculari acoperiti (în „gluga”), strabism;
- dereglări ușoare de refracție (mai frecvent miopie);
- risc pentru dezvoltarea glaucomului.



Alte aspecte clinice

- defecte palatine (palatoschizis);
- scolioza;
- hipocalcemie produsă de hipoparatiroidism;
- insuficiența velofaringiană;
- insuficiența renală;
- înaltime mică;
- asimetria căilor respiratorii superioare.



Sfat genetic



Majoritatea cazurilor de deleție 22q11.2 au loc de novo, dar în 5-10% din cazuri părinții sunt purtători ai acestui defect genetic. Foarte frecvent, părintele purtător al acestei deleții nu are malformație congenitală de cord. Forma ereditară a bolii se transmite autozomal dominant. În cazul prezenței deleției la un părinte, riscul de recurență este de 50% pentru următoarele gravidități.

În cazul testului negativ la deleție la ambii părinți, riscul de recurență este sub 1%.

Tratament

- in afectiuni endocrine: administrarea suplimentelor de calciu si vitamina D;
- in afectiuni cardiace: interventia chirurgicala;
- in afectiuni gastrointestinale bacteriene: antibiotice;
- in cazuri rare, cand timusul lipseste: transplant de timus;
- in palatoschizis: interventia chirurgicala;
- in dificultati de dezvoltare: terapia;
- in tulburari psihice: psihoterapie, tratament medicamentos;
- in afectiuni ale imunitatii: transplant de maduva osoasa.



Sindomul Wolf-Hirshhorn



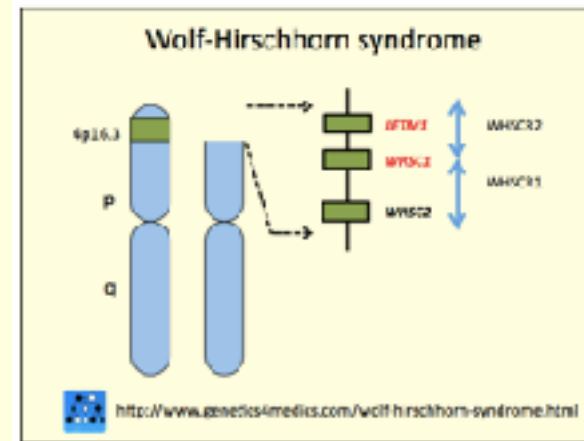
Etiologie

Ulrich Wolf & Kurt Hirschhorn

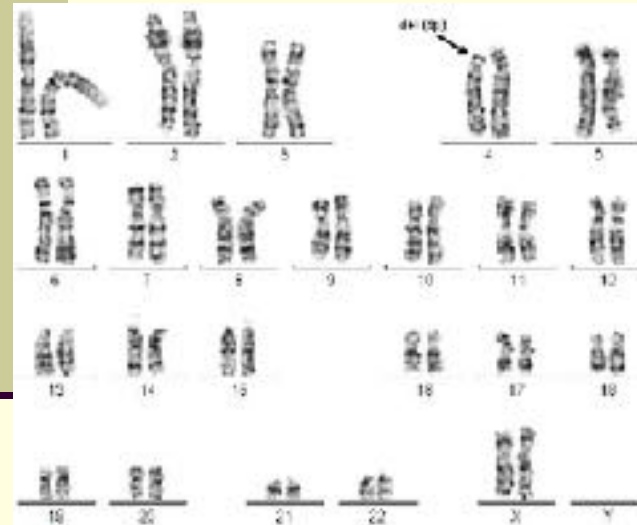
Deletia Wolf-Hirschhorn Syndrome Critical Region (WHSCR) 4p16.3

!!! Deletie < 400kb fenotip normal

55% deleții pure; 40-45% translocatii neechilibrate sau alte combinații cromozomiale



Diagnostic genetic



„*Cască de razboinic grec*”



facies in „cască de razboinic grec” cu fruntea proeminentă
hipertelorism,
fante antimongoliene,
epicantus,
strabism,
coloboma și alte anomalii oculare;
nas lațit,
buza superioară scurtă,
filtru scurt,
keilopalatoschizis,
microretrognatie,
urechi jos implantate, *mari, cu formă anormală, surditate*

**facies in „cască de razboinic grec” cu fruntea proeminentă
hipertelorism,**

fante antimongoliene,

epicanthus,

strabism,

coloboma și alte anomalii oculare,

nas lat, **buza superioară scurtă,**

filtru scurt,

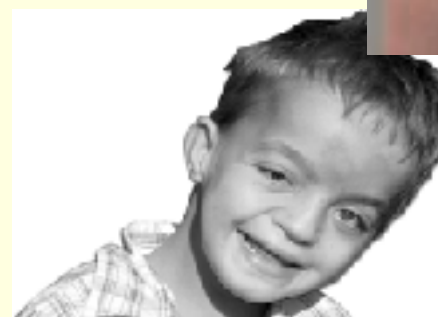
keilopalatoschizis,

microretrognatie,

urechi jos implantate, **mari, cu formă anormală,**

surditate

**Dismorfism cranio-
facial**



Simptome

Cardiac: defecte de sept atrial, ventricular, anomalii ale valvelor cardiace

Genito-urinar: rinichi hipoplazici, absența unui rinichi (agenezie renală unilaterală), malformații renale și genitale (absența vaginului, colului uterin, uter de dimensiuni mici – la femei, sau testicule necoborâte- criptorhidie)

Sistem nervos central: retard mental sever convulsii, hidrocefalie, malformații cerebrale și cerebeloase

Ce facem?

Înainte

Ecografia de trimestrul II:

- întârzierea de creștere

intrauterină,

- microcefalia,

- glabela proeminentă,

- despicăturile labiale și

palatine,

- hernia diafragmatică,

- malformațiile cerebrale,

cardiace, pulmonare,

renale etc.



Sfat genetic

Când într-o familie se naște un copil cu SWH, se recomandă efectuarea cariotipului sau FISH-ului ambilor părinți (FISH-ul poate descoperi translocatii submicroscopice, criptice la indivizi cu cariotip convențional normal!) pentru a stabili dacă vreunul din ei este purtător al unei anomalii cromozomiale echilibrate. Dacă această situație se confirma, cuplul respectiv are un risc de 50% la fiecare sarcină, de a avea un copil afectat. De aceea se recomandă diagnosticul prenatal în cazul sarcinilor ulterioare.

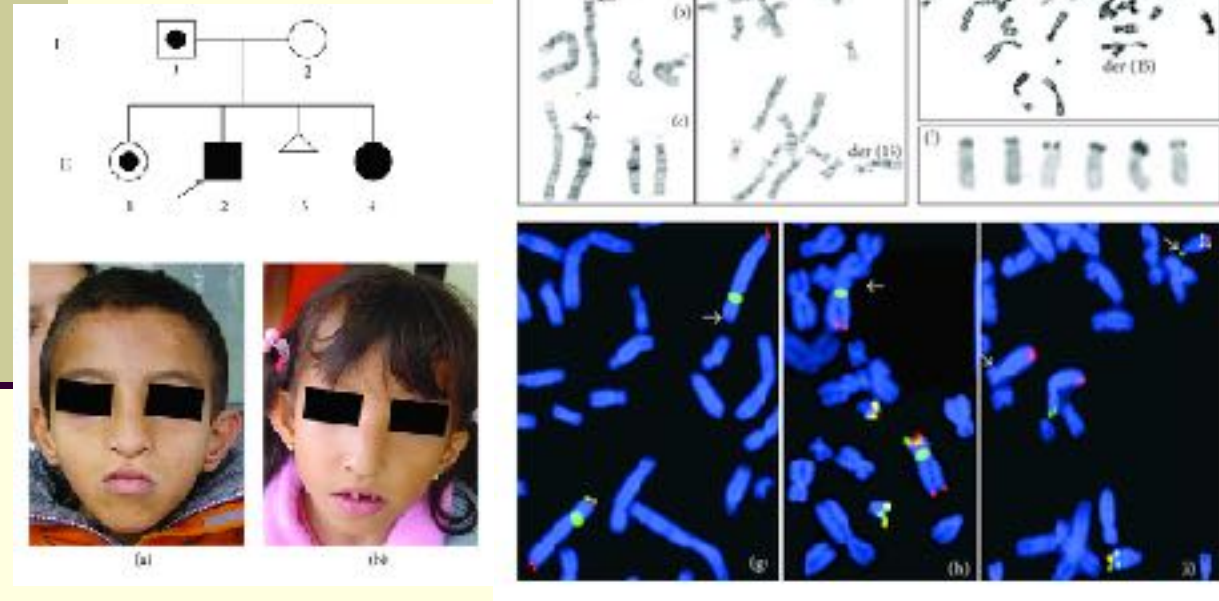
Dacă părinții nu sunt purtători ai unui rearanjament cromozomial, riscul de a mai avea un copil afectat (riscul de recurență) este neglijabil.

Diagnostic prenatal

- **Ecografia** de trimestrul II de sarcină poate detecta: întârzierea de creștere intrauterină, microcefalia, glabela proeminentă, despicăturile labiale și palatine, hernia diafragmatică, malformațiile cerebrale, cardiace, pulmonare, renale etc.
- Aceste modificări duc la necesitatea efectuării **diagnosticului citogenetic**, pe celule recoltate prin biopsie de vilozități coriale (când există o suspiciune încă din primul trimestru de sarcină), amniocenteza sau cordocenteza (în al doilea trimestru de sarcină).

Ce facem?

După



Partial karyotypes from the family. (a) II:2, (b) II:4, and (c) I:1: chromosomes 4 and 15 with GTG banding. (d) and (e) Partial metaphases from the father showing chromosome 15 and der(15) associated with acrocentric chromosomes. (f) Group D metaphase chromosomes from the father demonstrating active Ag-NOR in all chromosomes, including der(15). (g) II:2 and (h) II:4 FISH with LSI WHSCR1 (orange), subtelomeric 4p (green) probes and controls CEP 4 (green), 4q subtelomeric (orange), 21q (orange/green) and LSI AML1 (aqua), showing the absence of both 4p signals on one chromosome 4. (i) I:2 (father) FISH with ToTelVysion mixtures 4 and 10, showing a green 4p subtelomeric signal on 15p.



*Sindromul Williams
Beuren*



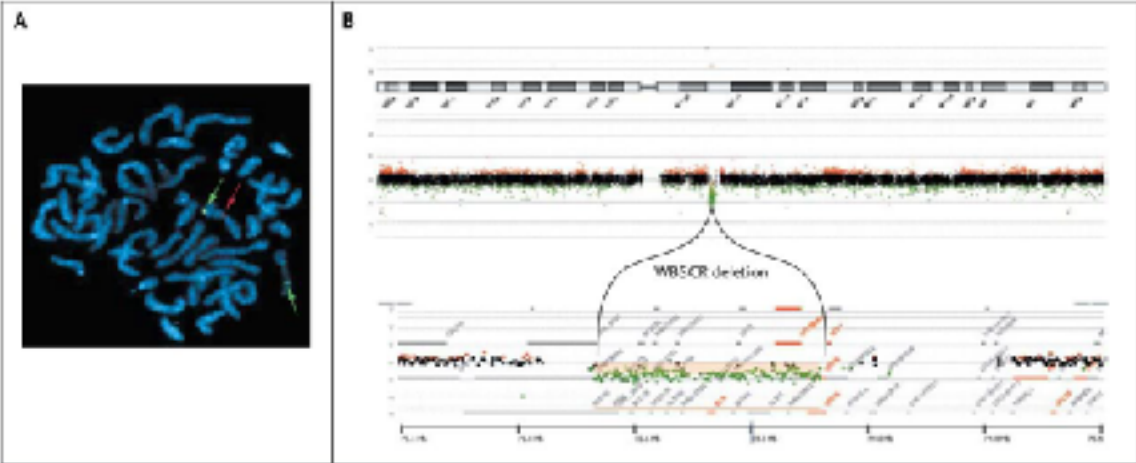
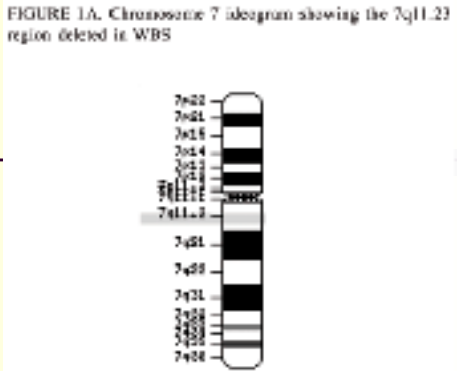
Sindrom determinat de microdeletia regiunii 7q11.23, caracterizat de dismorfism craniofacial, RM moderat, profil cognitiv particular, anomalii CV, hipercalcemie

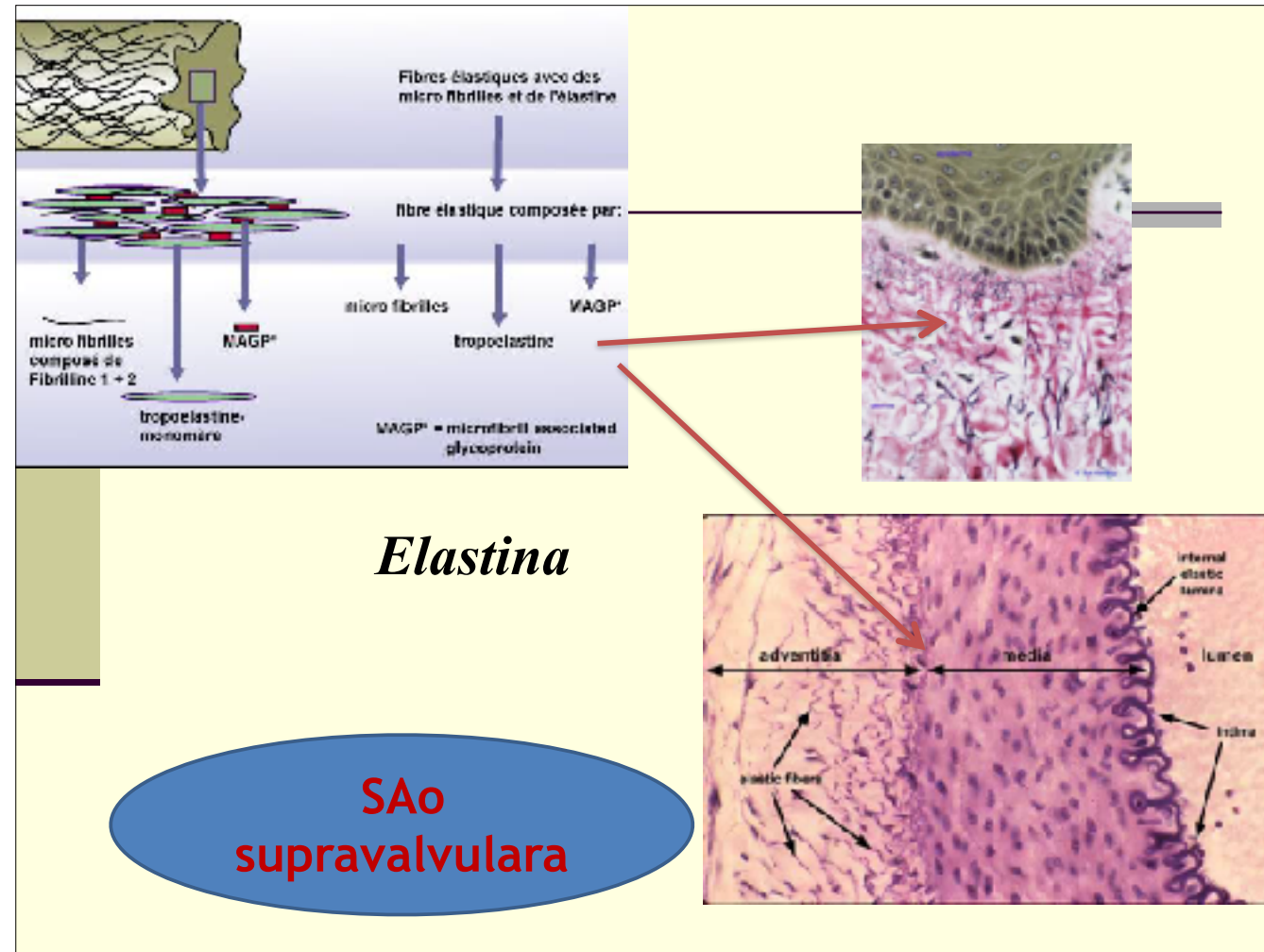
•1,5 Mbaze, 26-28 gene

•1,5 Mbaze, 26-28 gene

•1,5 Mbaze, 26-28 gene

FIGURE 1A. Chromosome 7 ideogram showing the 7q11.23 region deleted in WBS







facies de spiridus, cu frunte inalta
si ingustare bitemporala
Edem periorbital
Iris « stelat »
•Radacina nazala deprimata, varf
bulbos
Hipoplazie malaire, jobraji
bucalati
Filtrum lung, buze groase

Dismorfia faciala e caracterizata de "facies de spiridus", cu frunte inalta si ingustare bitemporala, epicanthus, , radacina nazala lata si deprimata, nas scurt cu varf rotund si nari anteversate, filtrum lung, hipoplazie malaire; copii mici au obraji bucalati, adultii au un facies lung, buze groase, malocluzie dentara

Afectarea cardiaca include: Stenoza supraventriculara

Tulburari comportamentale: deficit de atentie, atitudine prietenoasa, anxietate, hipersensibilitate la sunete

Cognitiv: deficit de orientare temporo-spatiala, dific de invatare si memorare pe termen lung

In plus mai pot prezenta: anomalii renale, musculo-scheletice, diabet, hipotiroidism

Afectare endocrina

- **Hipercalcemie (5 - 50% !)**

- PTH scazut, hipercalciurie, vitamina D variabila
- de obicei putin simpotomatica
- Rara nefrocalcinoza (5 à 10%)

- **Intoleranta la glucoza si diabet**

- **Hipotiroidie sublinica**

[https://www.youtube.com/watch?
v=FKiKSC9UjOA](https://www.youtube.com/watch?v=FKiKSC9UjOA)

