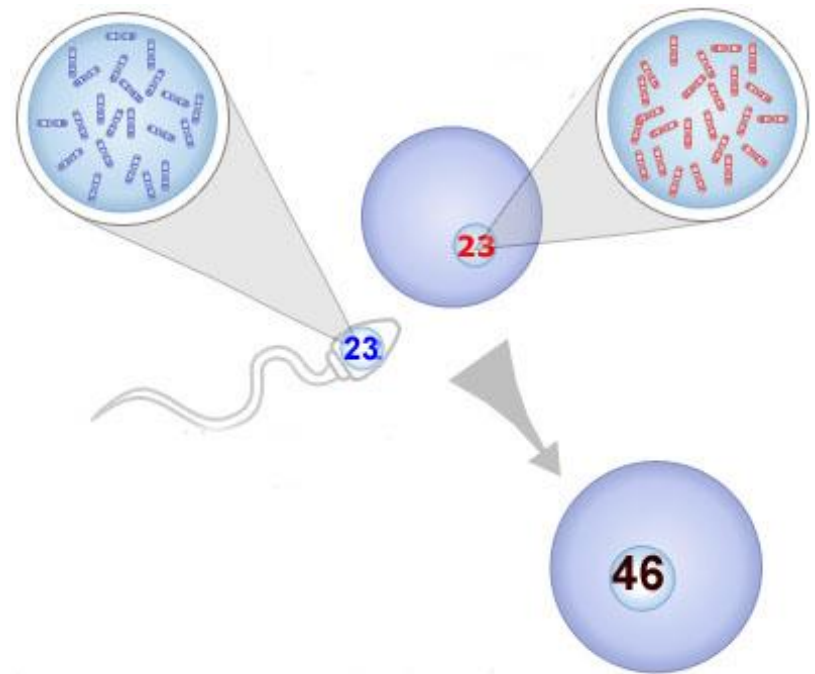
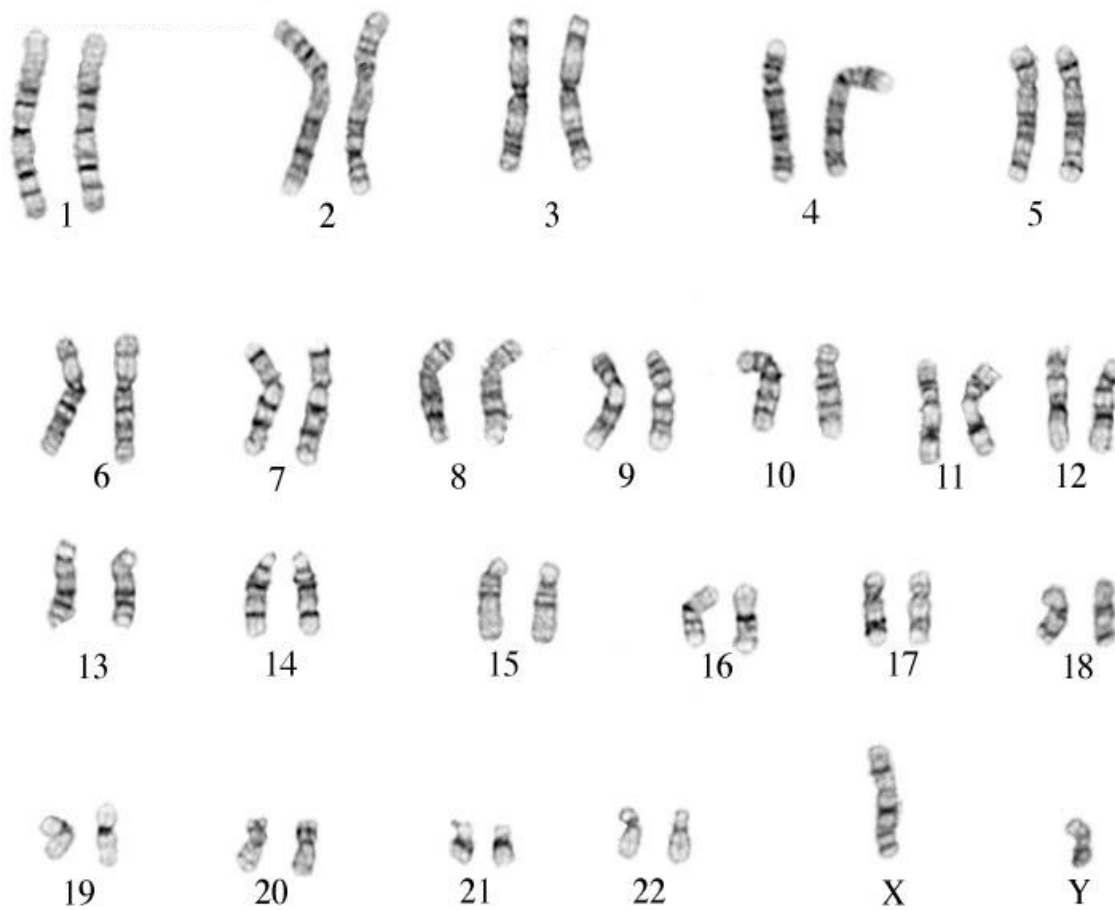


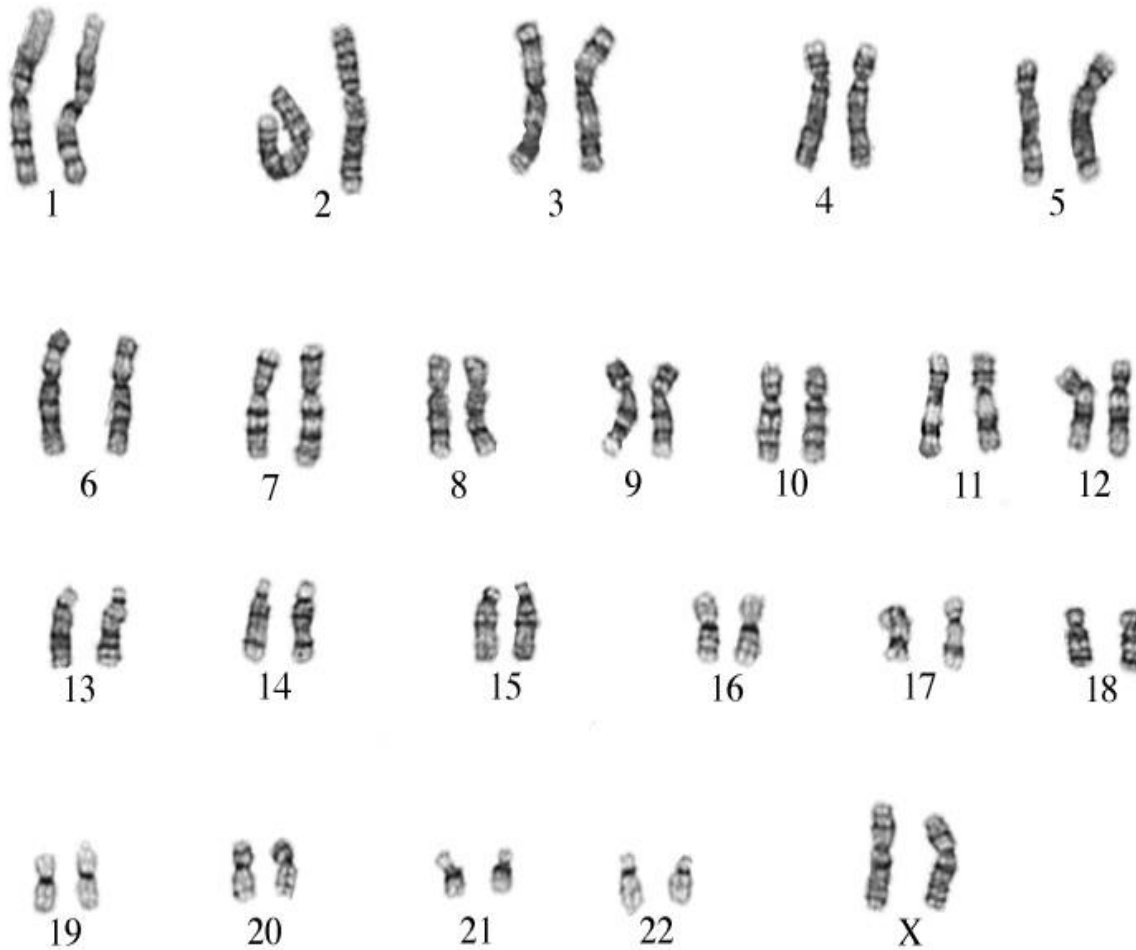
BOLILE CROMOZOMIALE

Ovul		Spermatozoid		ZIGOT
23,X	+	23,Y	=	46,XY - B
23,X	+	23,X	=	46,XX - F





Cariotip uman normal 46,XY



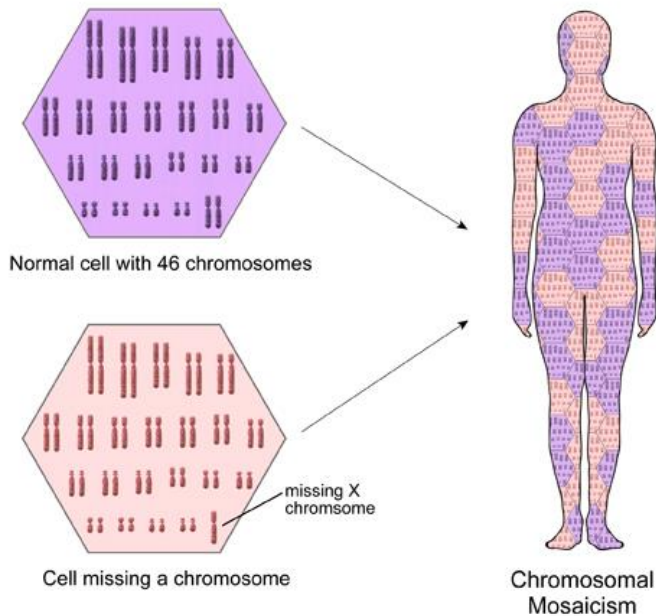
Cariotip uman normal 46,XX

Aneuploidie în mozaic

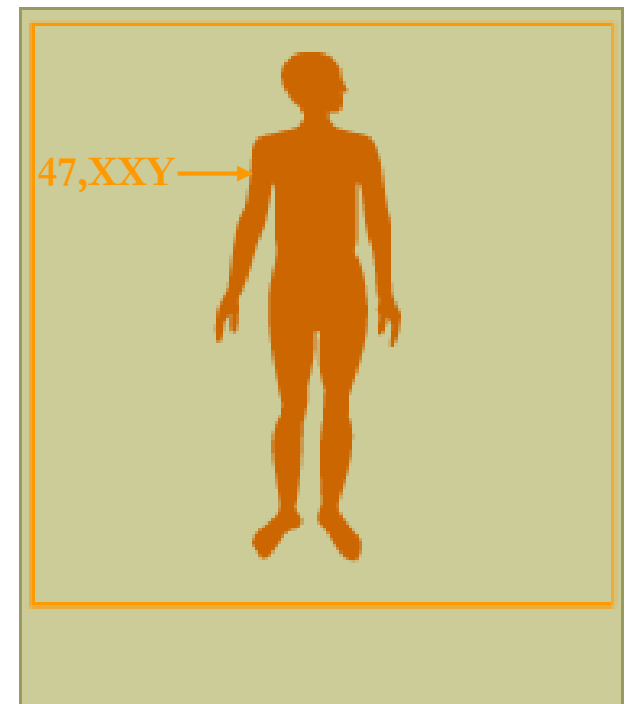
vs Aneuploidie omogenă

Mozaic = cel puțin 2 linii celulare genetic diferite

Aneuploidie liberă = toate celulele au modificarea



U.S. National Library of Medicine



BOLILE CITOGENETICE (CROMOZOMIALE)

- **0,7-1% la nou născuții vii**
 - **aproximativ 10% la nou-născuții morți**
 - **50 % în embrionii avortați.**
-
- **Autozomale**
 - **Gonozomale**

BOLI CROMOZOMIALE AUTOZOMALE

Sindromul Down (trisomia 21)



Trisomia 21 reprezintă cea mai frecventă aberație autozomală, estimându-se o frecvență de 1:700 – 1:800 de nou-născuți vii. Boala este mai frecventă la băieți, raportul băieți/fete fiind 3:2.

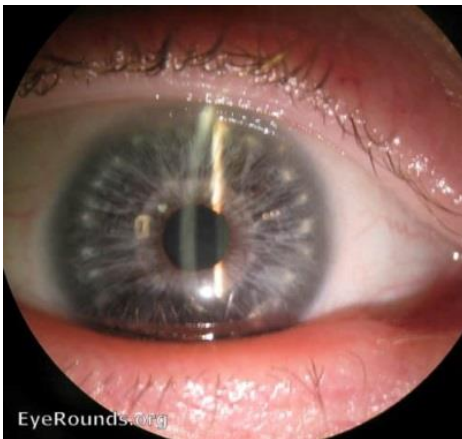
Brahicefalie

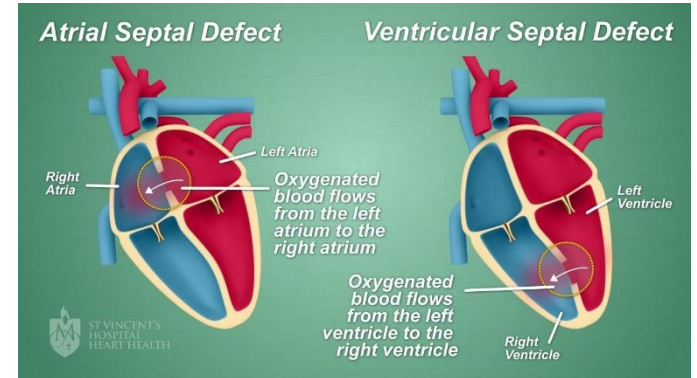
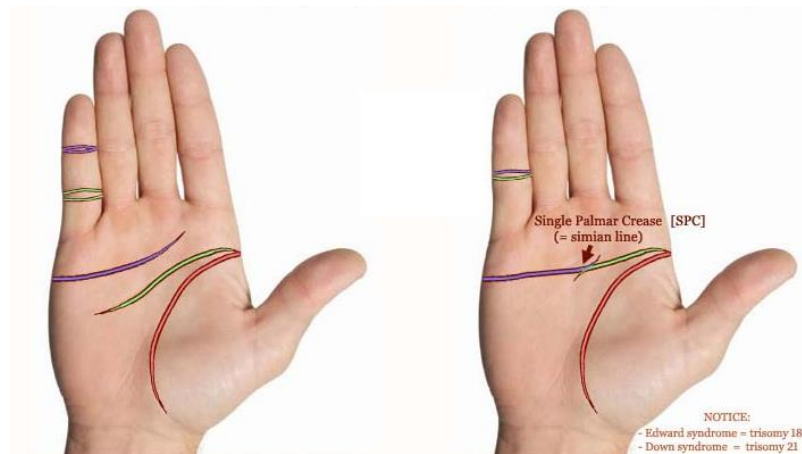


Epicantus



Pete Brushfield



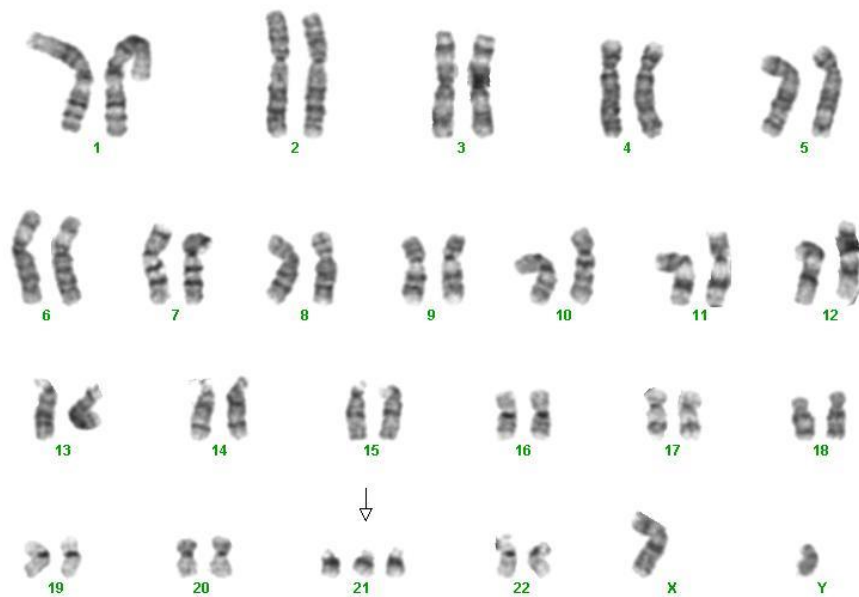


SEMNE CLINICE

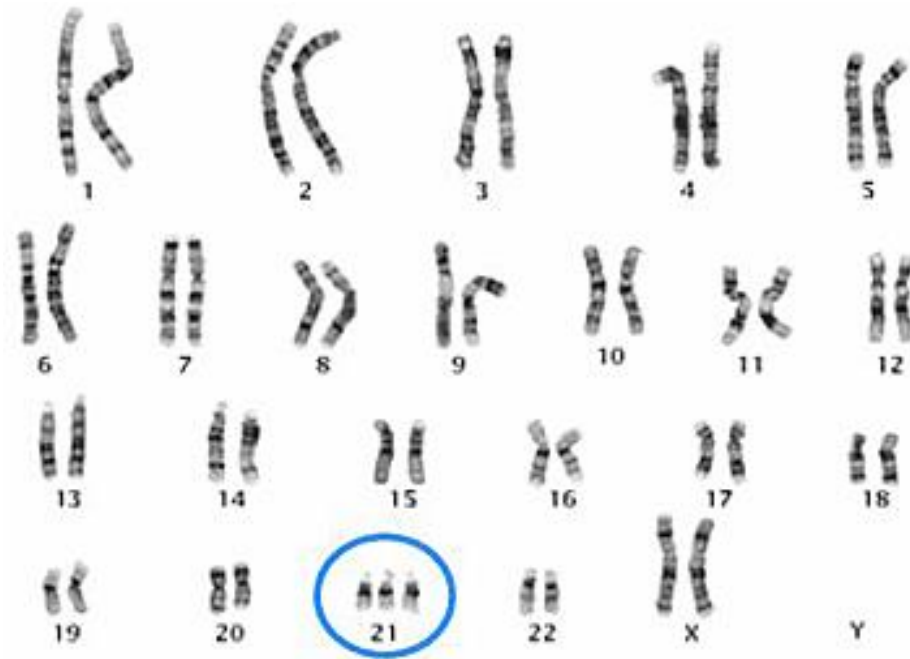
- **hipotonie musculară**, talia și greutatea se află sub media vârstei
- **brahicefalie** - occipital turtit (aplatizat); față rotundă, plată;
- **fante palpebrale oblice în sus și în afară**
- **epicantus**; irisul pestriț (cu pete Brushfield, de culoare maronie),
- nas mic cu rădăcina aplatizată
- **gura deschisă cu protruzie linguală** (datorită microstomiei)
- urechile sunt mici și implantate mai jos, cu helix larg
- mâinile sunt scurte și late, cu degete scurte, **clinodactilie deget V**
- **în palmă se remarcă prezența unui singur pliu de flexie = creasta/pliu simian**
- inconstant **malformații viscerale cardiace** (defecte septale atrio-ventriculare, ventriculare sau atriale) și **digestive** (atrezie/stenoză duodenală, imperforație anală și megacolon).
- bărbații sunt sterili, femeile fertile, însă menopauza se instalează timpuriu
- **retardul mintal** variază de la moderat până la sever

Retardul psihomotor devine evident de timpuriu (al doilea an de viață) și este constant. Sindromul Down se asociază cu retard mintal care variază de la moderat până la sever și constituie una dintre caracteristicile principale ale sindromului.

DIAGNOSTIC CITOGENETIC:

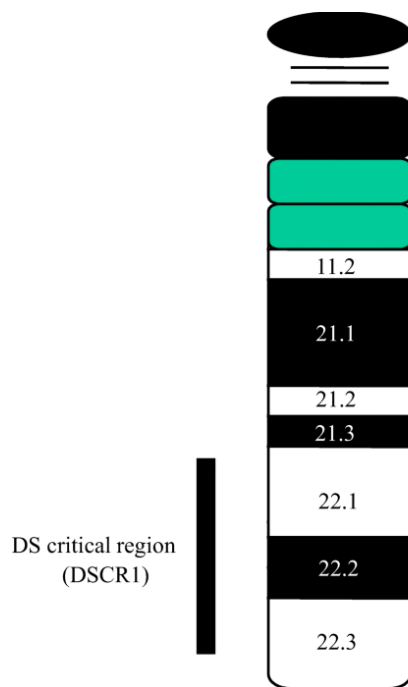


cariotip 47,XY,+21



cariotip 47,XX,+21

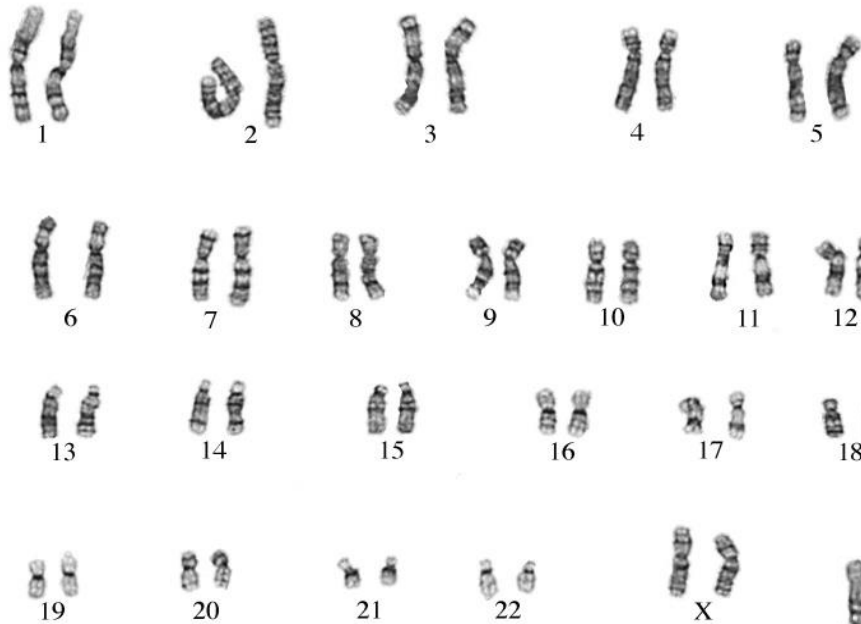
- **92-95% din cazurile cu sindrom Down au trisomie 21 liberă și omogenă 47,XX (XY), +21**, produsă de unirea unui gamet normal cu un gamet ce prezintă un cromozom 21 suplimentar, **rezultat al nondisjuncției cromozomiale, mai ales în meioza I maternă.**



În 90% din cazuri, cromozomul 21 suplimentar provine de la mamă, majoritatea fiind cauzate de o **nondisjunție în meioza I maternă (prezigotică)**.

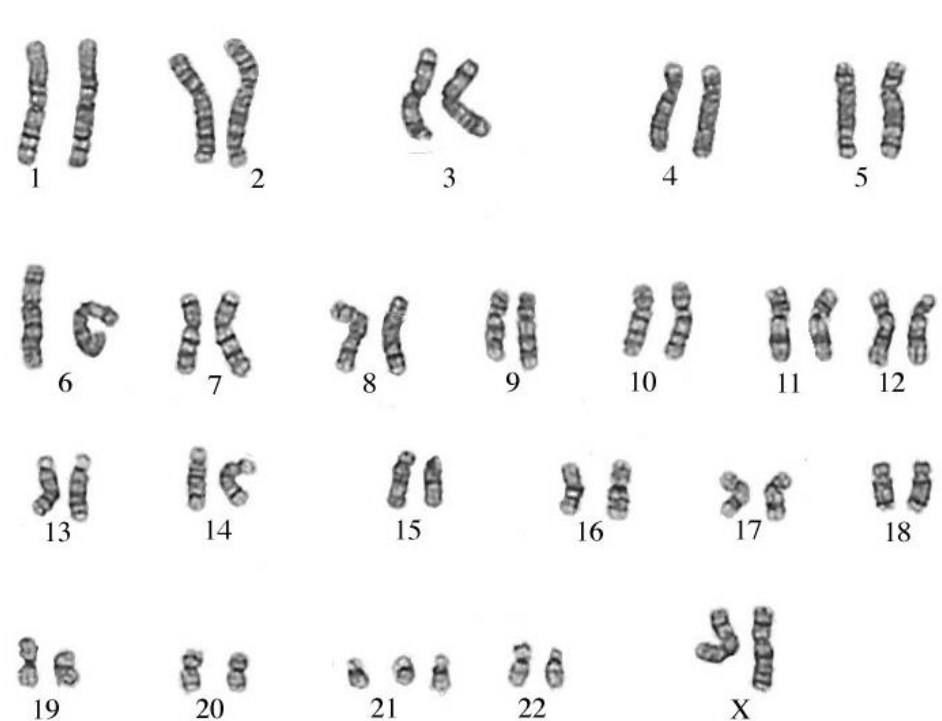
Regiunea critică pentru sindromul Down este 21q22.1-22.3 (numită Down Syndrome Critical Regionsau DSCR) aflată în triplu exemplar.

Cariotip 46,XX (XY) / 47,XX (XY)+21 – trisomie 21 în mozaic

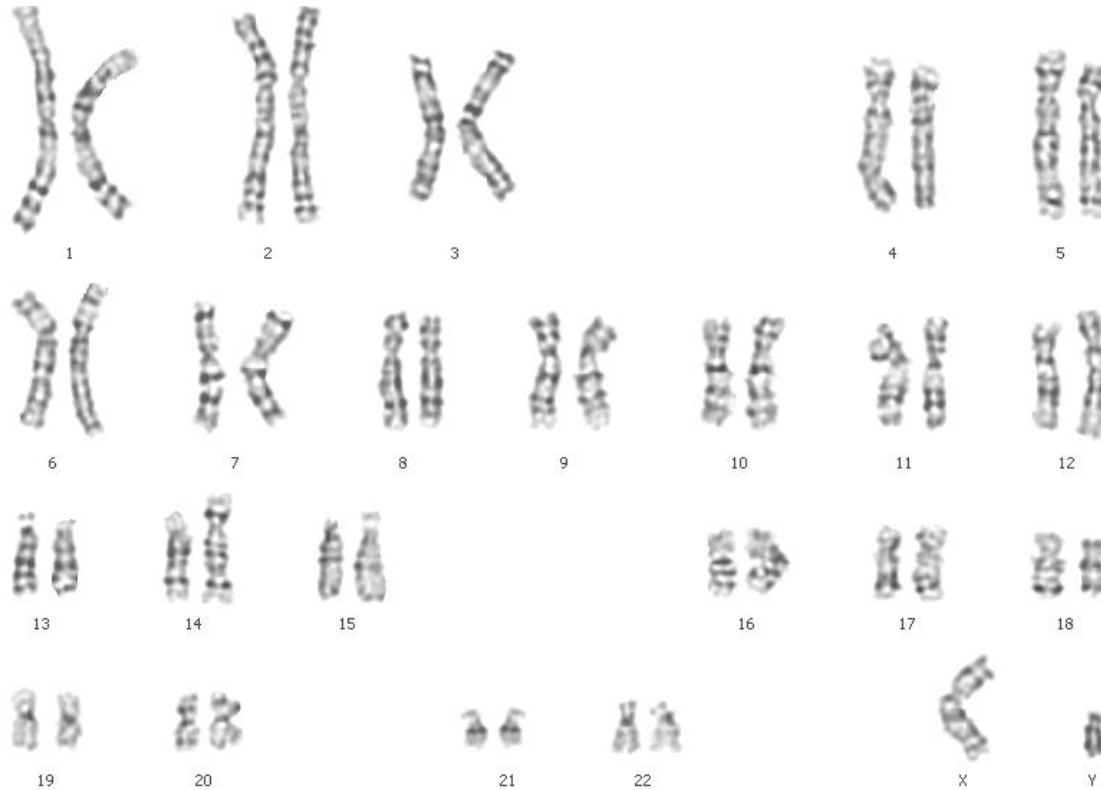


Trisomia 21 în mozaic (prezența a linii celulare: una normală și alta cu trisomie) are o frecvență de 2-3%.

Apariția liniei celulare anormale (trisomică), se datorează unei **nondisjunții mitotice postzigotice**, în urma căreia rezultă o celulă monosomică și alta trisomică.



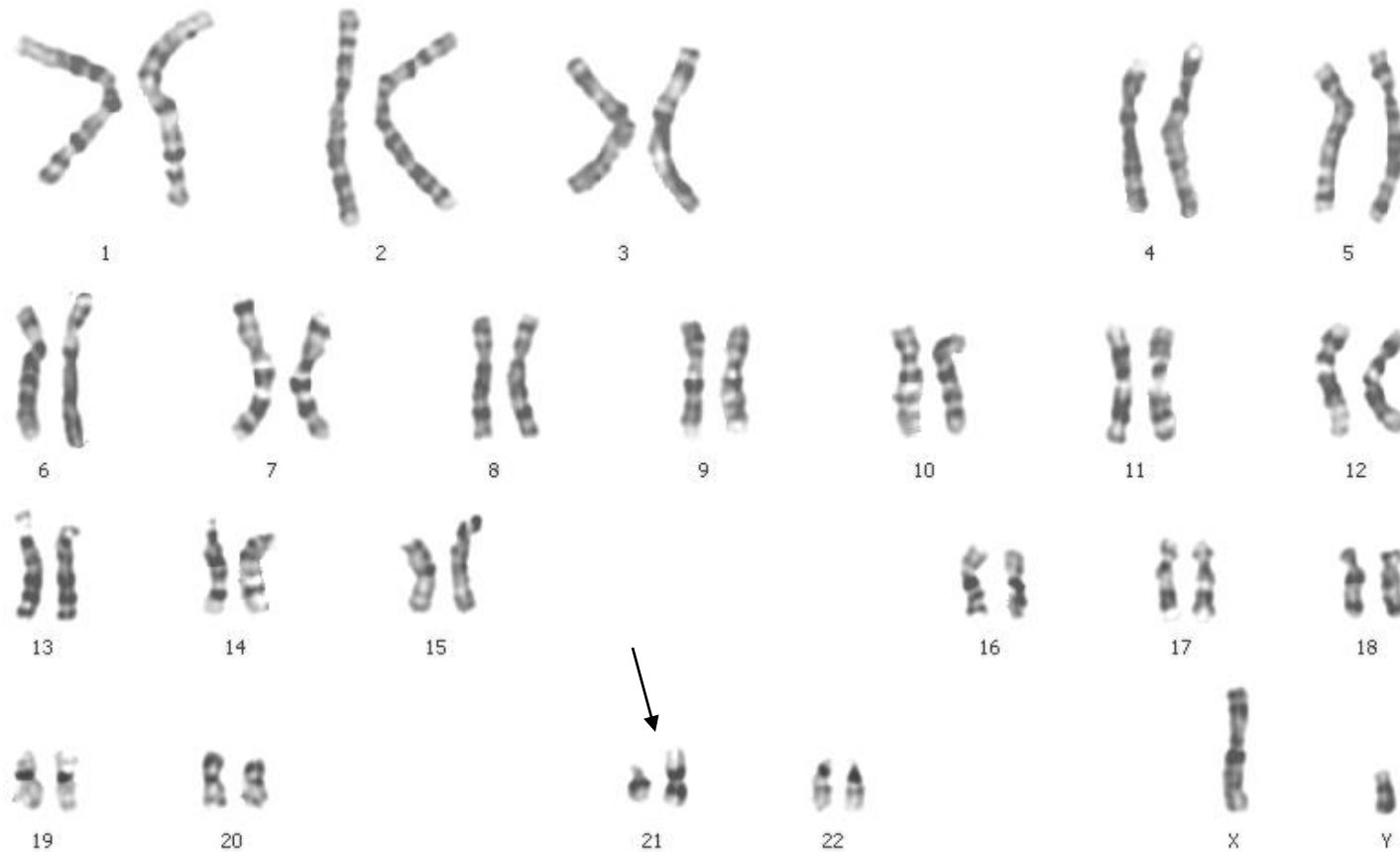
Trisomie 21 prin translocatie robertsoniană



46,XY,rob(14;21)(q10;q10), +21

Trisomia 21 mai poate fi cauzată și de o translocatie ce implică cromozomul 21, translocatie care poate fi transmisă de unul dintre părinți sau poate apărea de novo. Cea mai frecventă este translocatia t(14q;21q).

Trisomie 21 prin translocatie robertsoniană



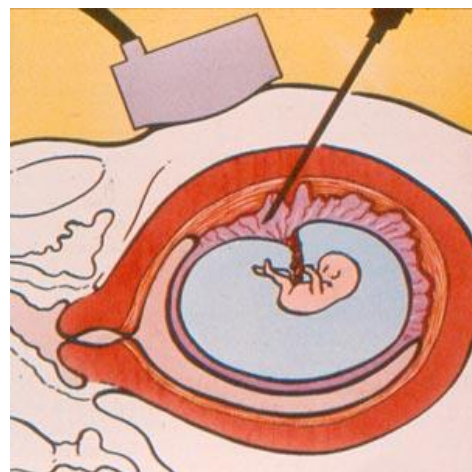
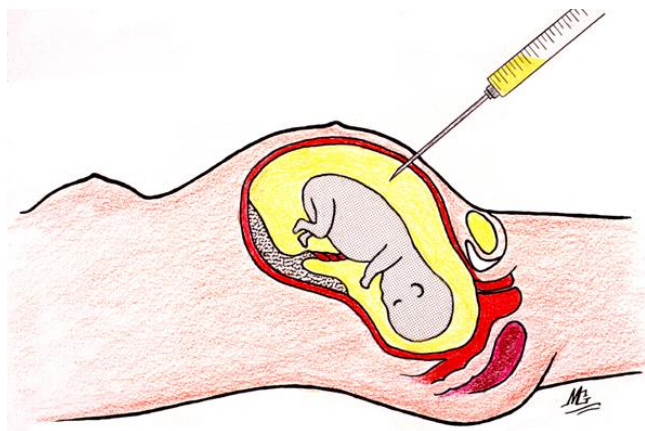
46,XX,+21,rob(21;21)(q10;q10)

Rar, sindromul Down se poate produce prin translocatie robertsoniană dezechilibrată 21q;21q. În situația în care unul dintre părinți este purtător al translocatiei , riscul de recurență la descendenți este 100%.

Diagnostic prenatal

Indicatii:

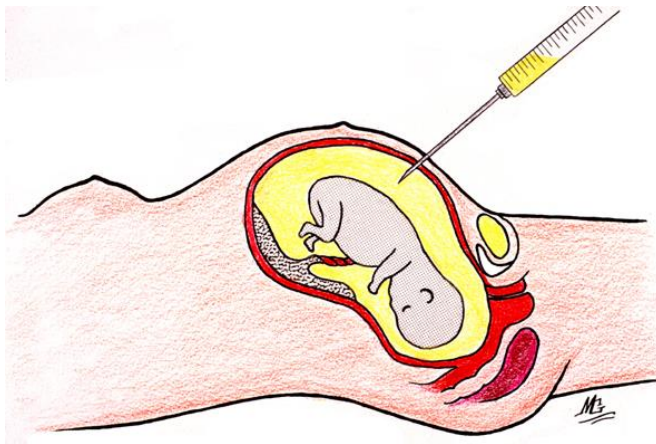
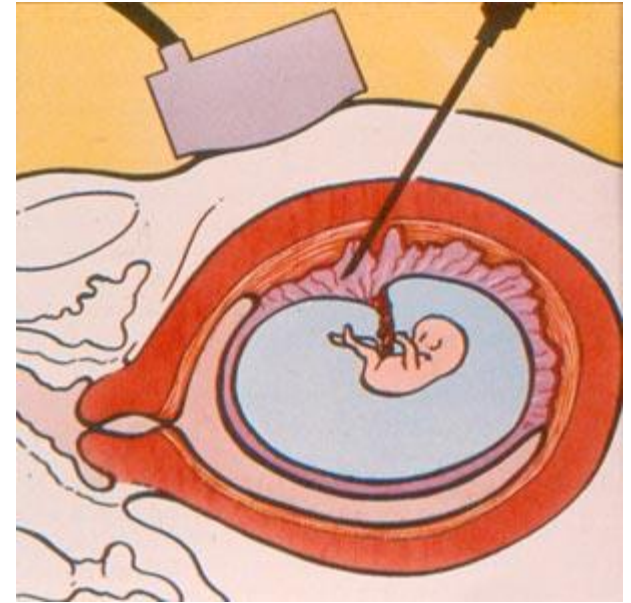
- Risc crescut Dublu test (-PAPP-A, +hCG)
- Risc crescut Triplul test (-AFP, +hCG, -uE3)
- Anomalii la ecografia fetala (lipsa os nazal, translucență nucală mărită, anomalii cardiace)
- Vârsta maternă avansată (peste 35-38 ani)
- Istoric familial sd. Down



Analiza cromozomilor prenatal se poate efectua din vilozități coriale (12-14 săpt.) sau lichid amniotic (16-20 săpt.)

Diagnostic prenatal

- Dublu test (- PAPP-A, +FB-HCG) sau Triplul test (-AFP, +hCG, -uE3) cu risc crescut
- Anomalii ecografice (translucența nucală crescută, lipsă os nazal)



Evolutie si prognostic

Risc crescut de infecții respiratorii, leucemii, afecțiuni tiroidiene, surditate, tulb vizuale etc

Speranta de viață aprox. 60 ani (50 ani - 85%)

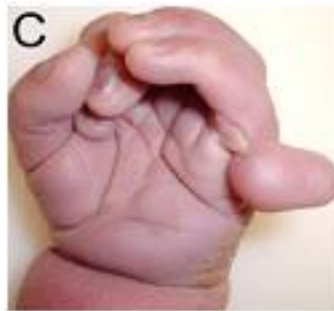
Riscul de recurență

- Riscul de a avea un copil cu sindrom Down depinde de vârsta mamei, **crește odată cu vârsta maternă**, fiind, spre exemplu, de 1/1.560 la 20 ani, de 1/375 la 35 de ani si de 1/25 la 45 ani.
- în trisomia 21 liberă si omogenă, riscul de recurență este în medie de 1%
- în trisomiile 21 prin mozaic, riscul de recurență este nesemnificativ ($< 0,1\%$), deoarece anomalia este determinată de un accident mitotic în primele etape ale dezvoltării embrionare.

Riscul de recurență (continuare).

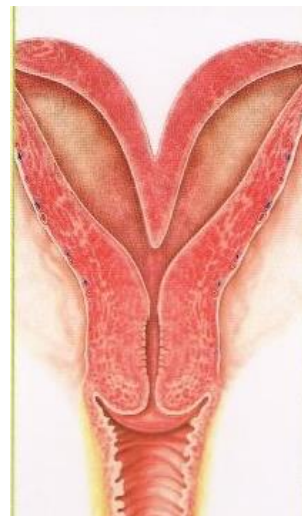
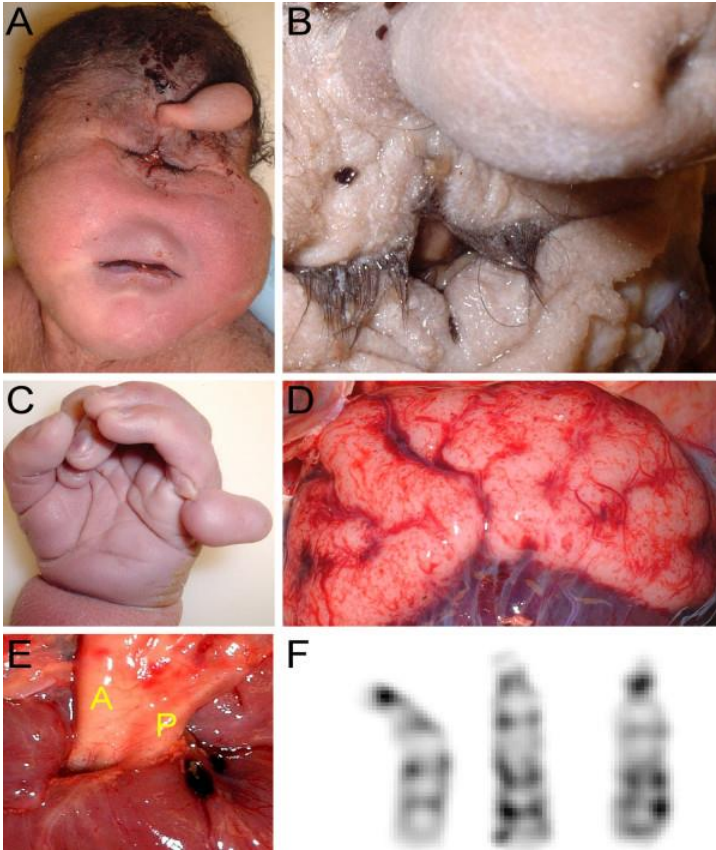
- în cazul unui copil cu trisomie 21 prin translocatie neechilibrată se impune **obligatoriu** efectuarea analizei cromozomiale la ambii părinți (părinții pot fi purtători de translocatii robertoniene, fără a fi afectați fenotipic):
 - dacă translocatia este de novo (părinții au cariotip normal), riscul de recurență a bolii este mic, de 1%.
 - dacă translocatia este prezentă la tată, riscul de recurență este mic, de circa 3-5%, deoarece prezența anomaliilor cromozomiale induce o blocare a meiozei în spermatocitele care au dezechilibru cromozomial.
 - dacă translocatia este prezentă la mamă, riscul de recurență depinde de tipul anomaliilor: în translocatiile Robertsoniene între cromozomi acrocentrici neomologi, riscul de naștere al unui nou copil cu sindrom Down este de 10-15 %;
 - în cazul prezenței unei **translocatii Robertsoniene rob (21;21)** riscul de recurență este de **100%**.

Sindromul Patau (trisomia 13)



Frecvența: 1/10 000-20 000 nou-născuți

Semne clinice

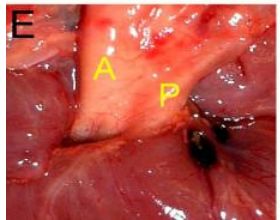
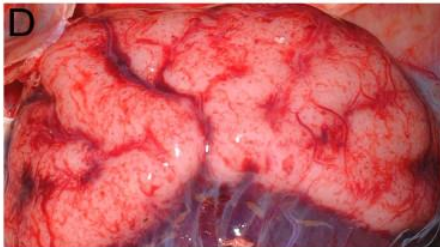
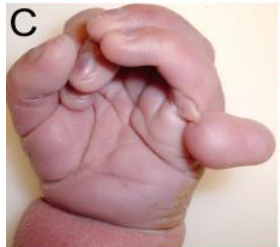


Uter bicorn



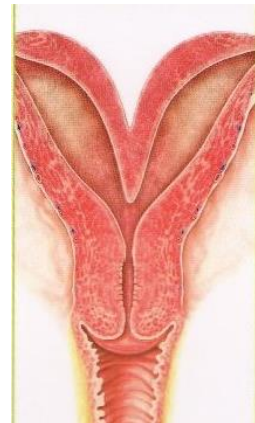
criptorhidie

Semne clinice



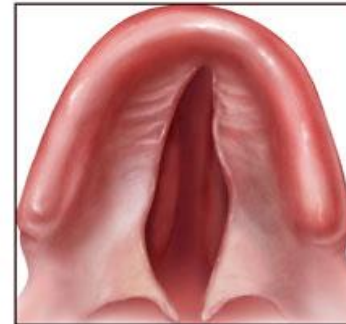
criptorhidie

uter bicorn





PALATOSCHIZIS



SEMNE CLINICE

- **dismorfism cranio-facial** (microcefalie, **microftalmie sau anoftalmie, despicătura labială și palatină**, coloboma, urechile au helixul slab conturat și sunt implantate jos)
- **malformații ale SNC** (**holoprozencefalia, arhinencefalia**)
- **polidactilie postaxială** este frecventă, iar degetele sunt flectate
- **malformațiile viscerale** cele mai frecvente sunt anomaliile cardiace (defecte septale ventriculare și atriale)
- **malformații urogenitale** (uter bicorn, criptorhidie)
- **retard psihomotor sever**

DIAGNOSTIC CITOGENETIC:



Cariotip 47,XY,+13

- Trisomia 13 liberă și omogenă este prezentă în 80% din cazuri și apare în urma fuzionării unui gamet normal (cu un cromozom 13) cu un gamet disomic – **nondisjunție cromozomială, mai ales meioza I maternă.**
- Constituțiile genetice în mozaic sunt foarte rare.
- Trisomiile totale sau parțiale prezente la 20% din cazuri sunt rezultatul translocațiilor neechilibrate de tipul $t(13q; 14q)$ sau $t(13q; 13q)$, putând fi moștenite de la unul dintre părinți.

Evoluție și prognostic

- **prognostic rezervat, supraviețuirea redusă**
- **50% mor în prima lună (90% - 6 luni), 3% supraviețuiesc peste 1 an**

Risc de recurență.

- **În cazul trisomiilor libere, riscul de recurență al afecțiunii este foarte mic (aprox 1%)**
- **În cazul trisomiilor prin translocatii Robertsoniene dezechilibrate, riscul poate fi de aproximativ 10% pentru translocatiile între cromozomi neomologi, respectiv 100% în cazul translocatiilor Robertsoniene între cromozomii 13.**

Diagnostic prenatal

Prezența unei trisomii 13 fetale este sugerată de identificarea unei întârzieri marcate de creștere intrauterină, asociată cu depistarea malformațiilor cerebrale (holoprozencefalia) sau viscerale (cardiace). Analiza citogenetică a celulelor fetale din vilozități coriale sau lichid amniotic stabilește diagnosticul.

Sindromul Edwards (trisomia 18)



Frecvență de 1: 6000 -10000 de nou-născuți vii; mai afectat fiind sexul feminin, băieți/fete = 1:4.

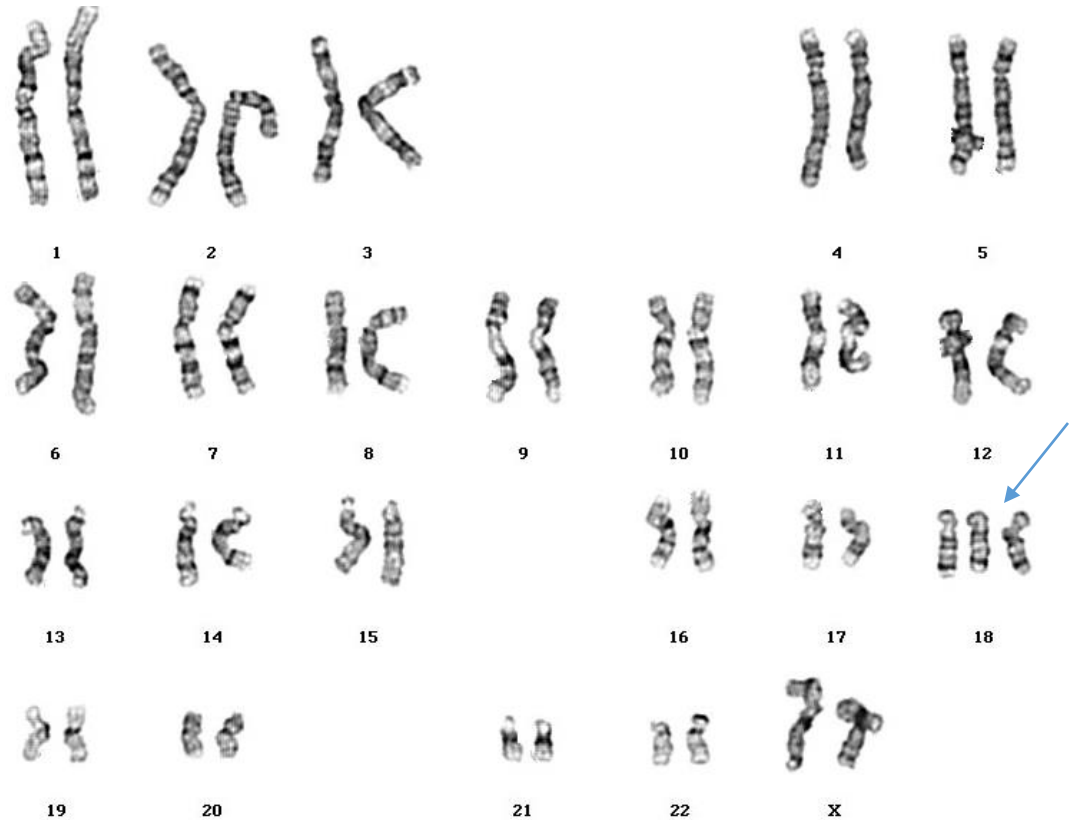
SEMNE CLINICE



SEMNE CLINICE

- **cap alungit cu occipital proeminent** (dolicocefalie)
frunte teșită
- **hipoplazia mandibulei este accentuată**, microretrognatism
- urechi jos implantate și hipoplazice („urechi de faun,,)
- **degetele de la mâini sunt flectate și suprapuse** (degetul V suprapus peste IV, iar II peste III)
- **dezvoltarea exagerată a călcâiului** conferă picorului aspect de „picior în piolet”
- **malformațiile cardiace** (defecte septale ventriculare)
- **malformații digestive – omfalocel**, diverse tipuri de hernii
- malformații renale
- întârziere severă în dezvoltarea psihomotorie

Cariotip 47,XX,+18



Diagnostic citogenetic:

- 47,XX(XY)+18 (94%)
- 47,XX(XY)+18/46, XX(XY) (5%)
- trisomia 18 partiala (1%)

Peste 90 % dintre copii afectați prezintă o trisomie liberă – **nondisjunție, mai ales maternă (50% în meioza II)**. Un procent redus au o constituție genetică în mozaic. Într-un număr destul de mic au fost identificate trisomii parțiale, moștenite de obicei de la unul din părinți cu anomalii cromozomiale (translocatii).

Diagnostic prenatal

- Dublu test test (- PAPP-A, - FB-HCG) ce indică risc crescut
- Triplul test (-AFP, -hCG, -uE3) ce indică risc crescut
- Ecografia fetală: retard de creștere, mărirea cisternei magna, chisturi ale plexurilor coroide, polihidramnios, malformații cardiace, anomalii ale membrelor

Evoluție și prognostic

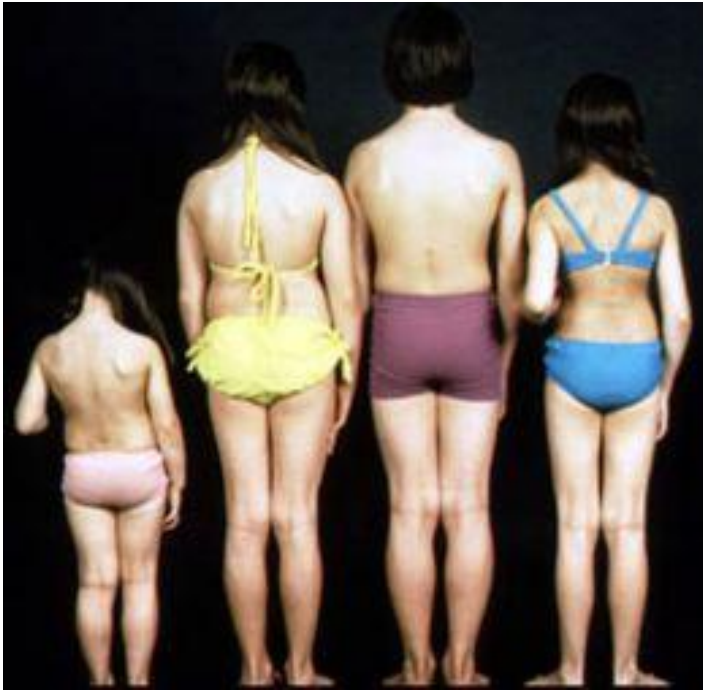
- prognostic rezervat, supraviețuirea redusă
- 90% mor în primele 6 luni
- 5 % supraviețuiesc peste 1 an

SFAT GENETIC – risc recurență

Riscul de recurență după nașterea unui copil cu trisomie 18 liberă și omogenă este de 1-2%. În trisomiile parțiale riscul depinde de prezența sau absența unei anomalii cromozomiale echilibrate la unul dintre părinți (10-15%).

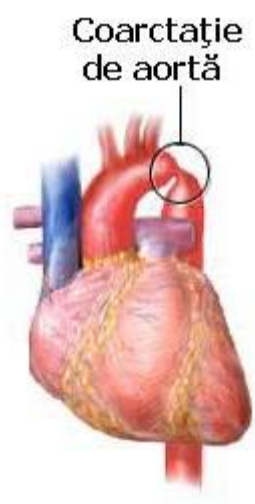
BOLI CROMOZOMIALE GONOSOMALE

Sindromul Turner (monosmia X)



Frecventa : 1/2500-1/3000 nou-născuți de sex feminin.

- **singura monosomie viabilă**
- **letală în 95% din cazuri în perioada embrionară**



SEMNE CLINICE

- talie și greutate mai mici decât normalul
- **hipostatură (130-150 cm)** - administrare de STH +10 cm
- **limfedem** dur, nedureros, tranzitoriu la mâini și picioare,
- gât scurt cu inserția joasă a părului la nivelul cefei,
- **pterigium coli** (pliu cutanat pe fețele laterale ale gâtului)
- **distanță intermamelonară mare**
- **amenoree**
- **hipogonadism** – organe genitale externe aspect infantil, fibroza ovariană, uter hipoplazic
- **sterilitate primară și definitivă**
- absența secreției hormonilor sexuali feminini (estrogeni și progesteron), creșterea FSH și LH
- **dezvoltare insuficientă a caracterelor sexuale secundare feminine** (glande mamare puțin dezvoltate, pilozitate axilară absentă, pilozitate pubiană redusă)
- malformații renale sau cardiace (coarctare de aortă)
- **inteligenta este normală sau la limita inferioară a normalului**, cu o scădere în special a percepției spațiale și a capacității de abstractizare.

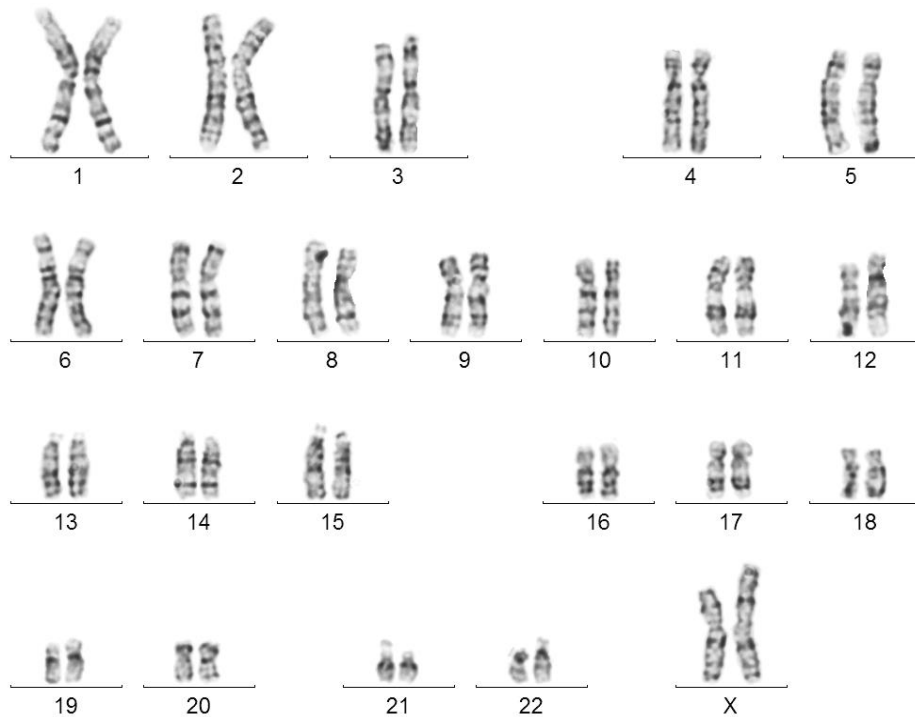
Diagnostic citogenetic:

- monosomia X omogenă (45,X) este întâlnită la 70-80% din cazuri și este consecința fuzionării a 2 gameți dezechilibrați genetic datorită **nondisjunției meiotice** sau întârzierii (lagului anafazic), **50-70% au origine paternă**, fiind consecința unei nedisjunții sau întârzieri anafazice în meioza masculină
- monosomia X în mozaic (45,X / 46,XX) – 25%
- modificări de structură ale cromozomului X: cromozom inelar, izocromozom, deleție brațului p sau q – 15%

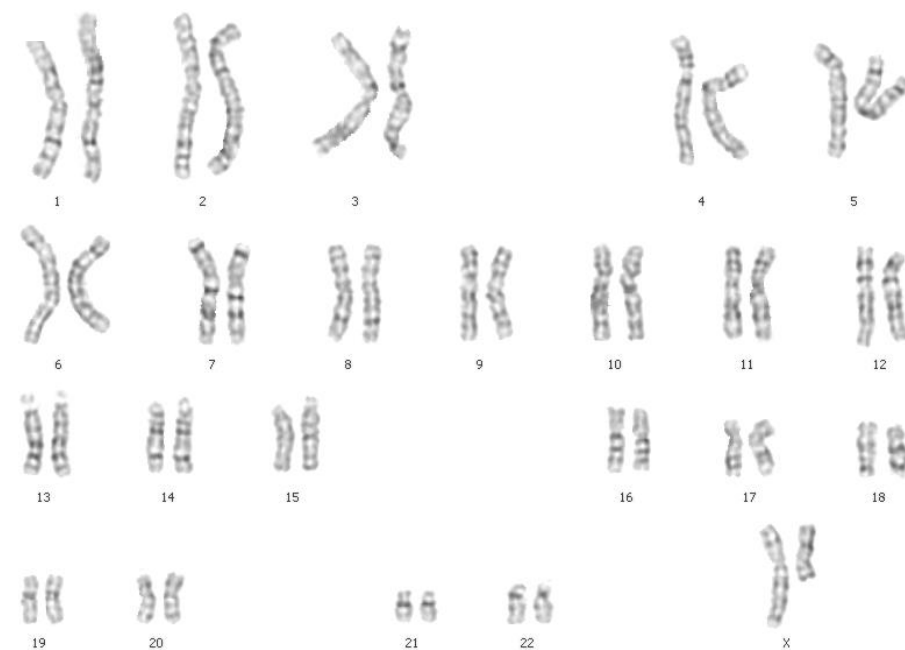
Lipsa cromatinei sexuale în cazurile de monosomie omogenă



Cariotip 45,X



**46,Xi(Xq)
izocromozom de braț lung**



46,XX,del(X)(q21q28)

Diagnostic prenatal

- Anomalii ecografice fetale (hygroma cysticum, hidrops fetalis, malf. renale si cardiace)



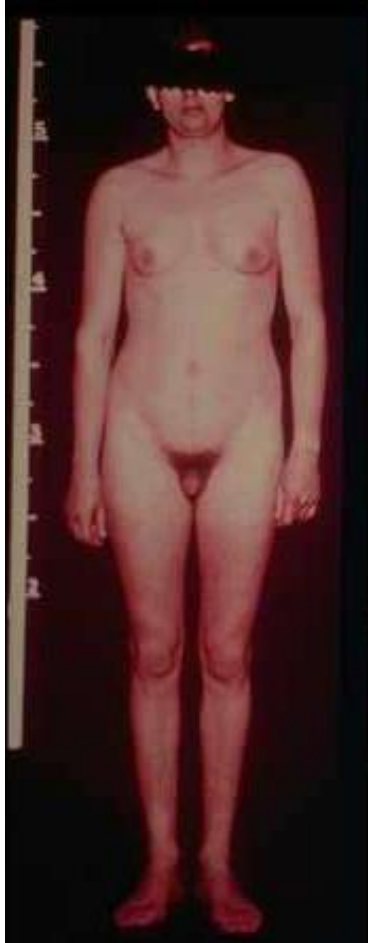
SFAT GENETIC – risc recurentă

Riscul de recurență al sindromului Turner este ușor crescut în raport cu riscul existent în populația generală.

Evoluție și prognostic

- Depind de malformatiile prezente
- Speranța de viață este bună, la fel și inserția socială

Sindromul Klinefelter – trisomia XXY

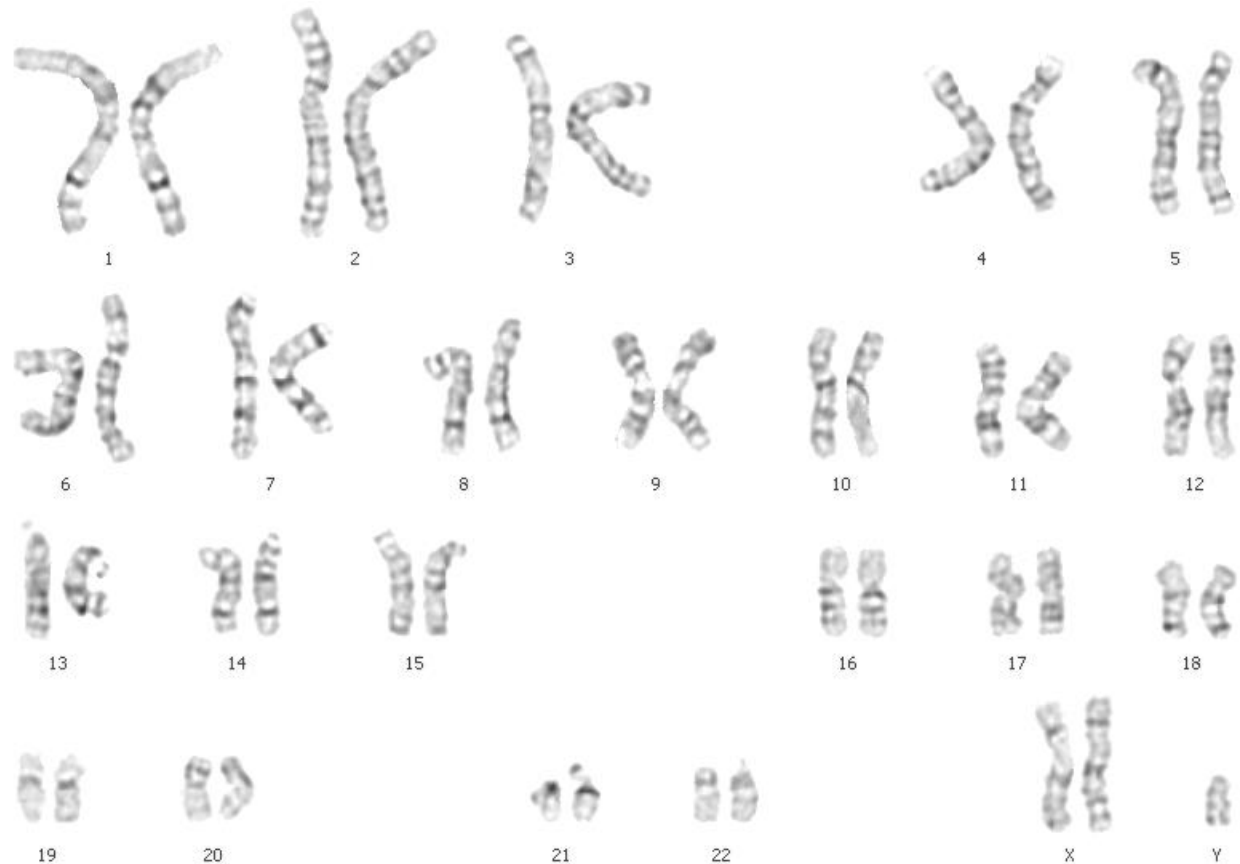


Frecvența: 1/1000 -1500 nou-născuți de sex masculin

Semne clinice

- **talie înaltă**, corpul are conformație de tip feminin
- **dispoziția țesutului adipos de tip ginoid**
- **hipogonadism** - testiculele mici, cu tubi seminiferi hialinizați și fibrozați la pubertate;
- **caracterele sexuale secundare sunt slab dezvoltate** (pilozitate axilară și pubiană redusă, voce înaltă) datorită absenței testosteronului,
- **ginecomastie**
- **sterilitatea primară și definitivă**, azoospermie
- **gradul de inteligență poate fi normal sau ușor redus**
- **tulburările de învățare și vorbire sunt prezente la 70% din cazuri.**
- **cromatina sexuală este prezentă.**

Cariotip 47,XXY

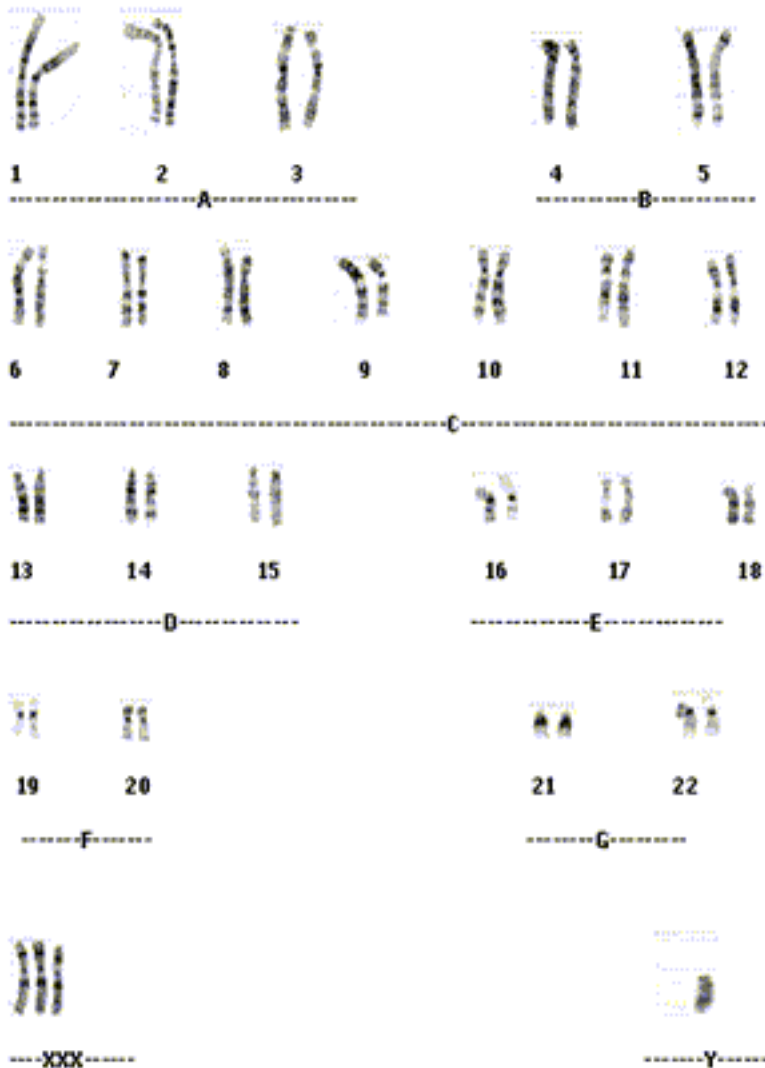


Diagnostic citogenetic:

- 47,XXY (în 85% din cazuri) - nondisjunție meiotică
- 47,XXY/46, XY, 48,XXXY (15%) – nondisjunție postzigotică + cromatinei sexuale

Trisomia XXY omogenă are în 60% din cazuri origine paternă (obligatoriu în meioza I) restul fiind de origine maternă (3/4 cazuri sunt produse de o nedisjunție în meioza I).

Cariotipurile 48,XXXY și 49,XXXXY sunt variante citogenetice rare, caracterizate prin reducerea intelectului.



48,XXXY

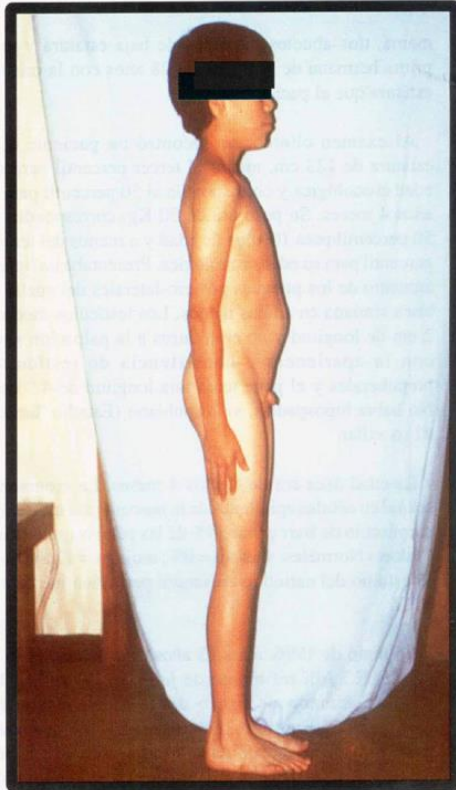
Evoluție și prognostic

- Tulb. de adaptare și comportament
- Sperața de viață este normală

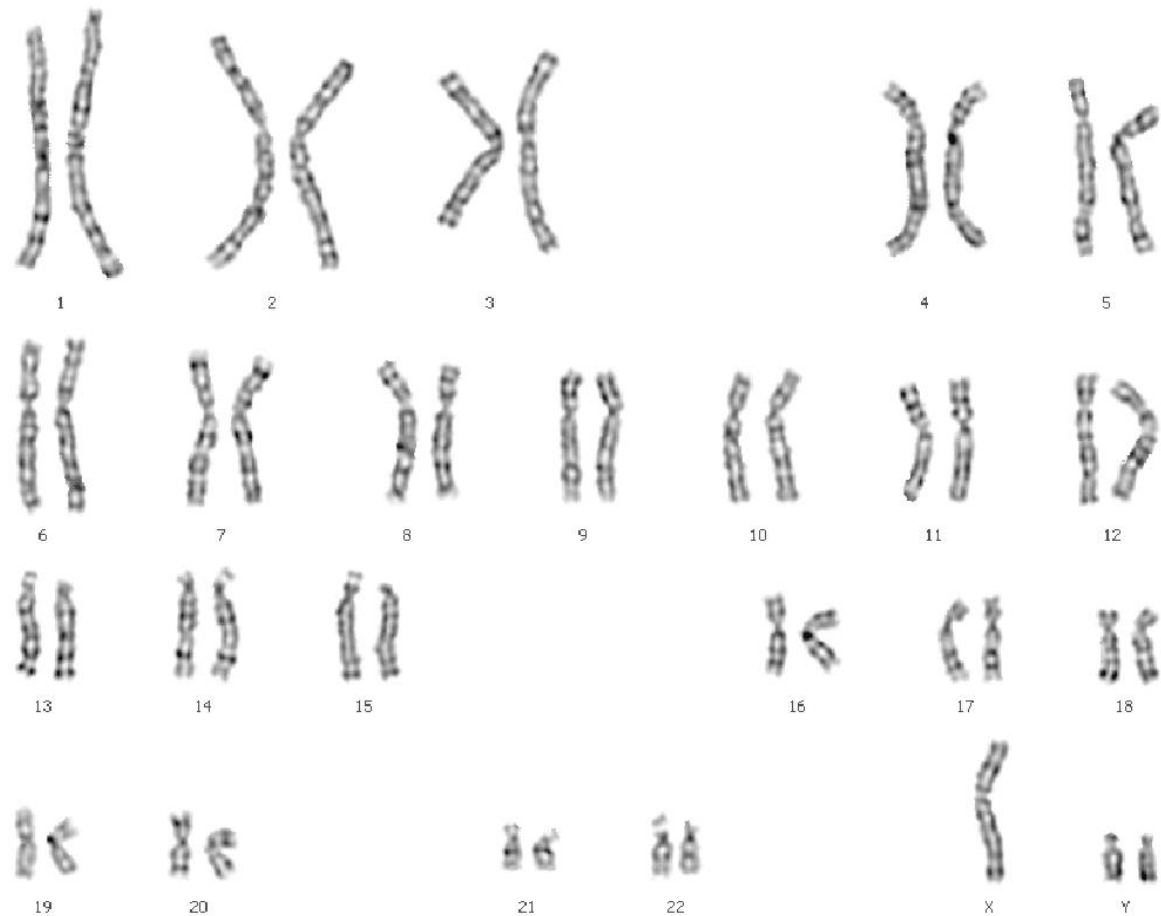
SFAT GENETIC – risc recurentă

- similar ca în populația generală

Sindromul XYY



- **incidență : 1000 nou-născuți vii de sex masculin**
- **talia este mai mare față de medie**
- **dezvoltare intelectuală normală, dar indicele de inteligență este mai mic cu 10-15 puncte față de membrii din familie**
- **pot prezenta tulburări de comportament, hiperactivitate, tulburări de atenție și dificultăți la învățare, de scriere și de vorbire**



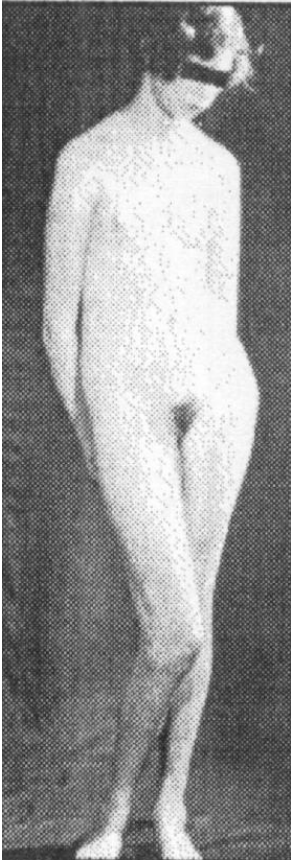
Cariotip 47,XYY

Analiza citogenetică

- cariotip 47,XYY (aprox. 90% din cazuri)
- mozaicuri 46,XY/47,XYY (10 %) și mai rar 47,XYY/48,XXYY

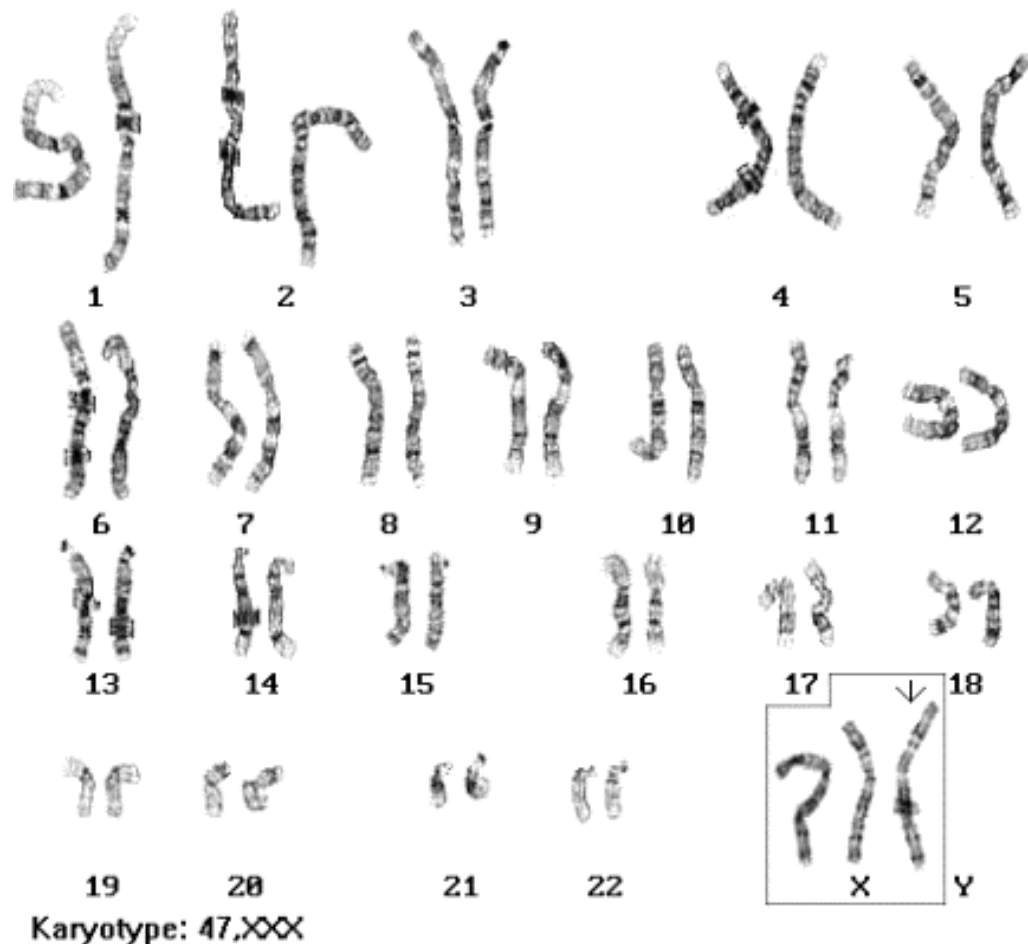
Toate cazurile sunt consecința unei nedisjunții în meioza II paternă.

Sindrom triplu X



- incidență 1:1000 de nou-născuți de sex feminin
- dismorfismul cranio-facial necaracteristic
- talie înaltă, membre inferioare alungite
- dezvoltarea pubertară este normală, dar există posibilitatea apariției tulburărilor menstruale (cicluri neregulate, menopauză precoce) și de reproducere (sterilitate sau avorturi spontane repetate)
- fertilitatea este păstrată în majoritatea cazurilor
- coeficientul de inteligență la limita inferioară a normalului, pot exista tulburări de vorbire, învățare, comportamentale.

Cariotip 47,XXX



Analiza citogenetică

- cariotip 47,XXX (90%)
- mozaicuri 10% din cazuri sunt detectate – 46,XX/47,XXX

Cromatina sexuală este prezentă – 1 sau 2 corpusculi Barr.

În cele mai multe cazuri cromozomul X suplimentar provine din nondisjuncția meiotică maternă.

Sindroame cu deleții si microdeleții autozomale

Mecanism:

recombinarea omoloagă nealelică

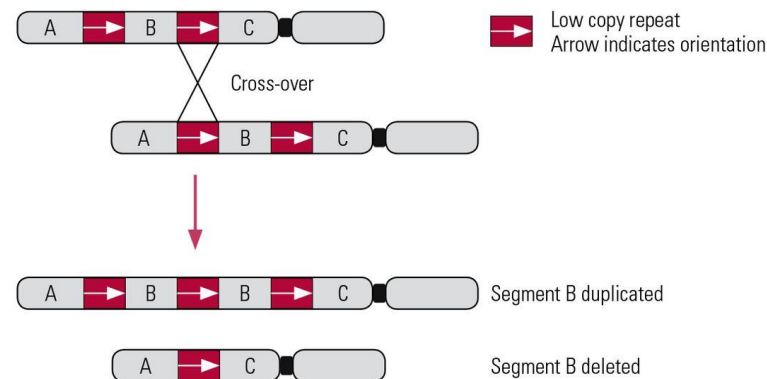


FIG 2 Non-allelic homologous recombination. Inter-chromosomal deletion and duplication. Red boxes and arrows indicate the location and orientation of low copy repeats (LCRs).

Din punctul de vedere al dimensiunilor, delețiile se împart în:

- **deleții microscopice (mai mari de 5Mb) vizibile prin analiza cariotipului**
- **deleții submicroscopice - microdeletii, evidențiate prin folosirea tehnicilor de citogenetică moleculară (FISH, MLPA, arrayCGH)**

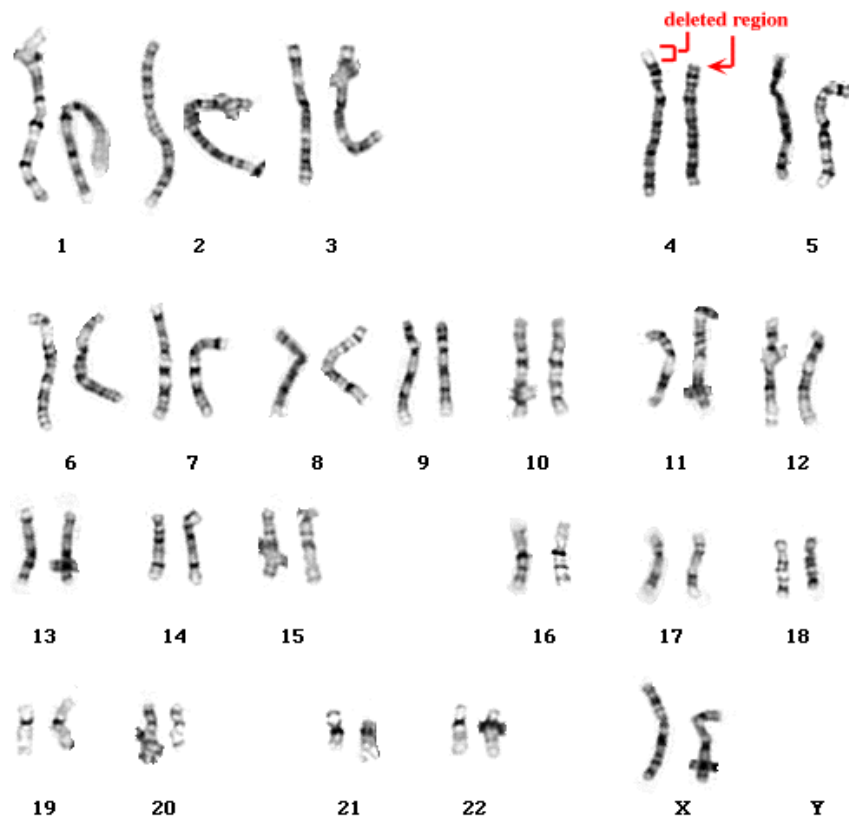
Sindromul Wolf-Hirschhorn

Semne clinice



Incidența: 1/50.000 de nașteri

- hipotrofie staturo-ponderală
- **hipotonie musculară**
- **dismorfie facială** caracteristică descrisă ca o "cască de luptător grec" (rădăcină nazală lărgită ce continuă direct **fruntea**, **frunte înaltă** cu **proeminența glabelei**, **hipertelorism**, epicanthus, arcade sprâncenoase **proeminente**, anomalii ale urechilor)
- tulburări convulsive
- retard mintal profund
- **malformații viscerale** (cardiace, renale) și cerebrale



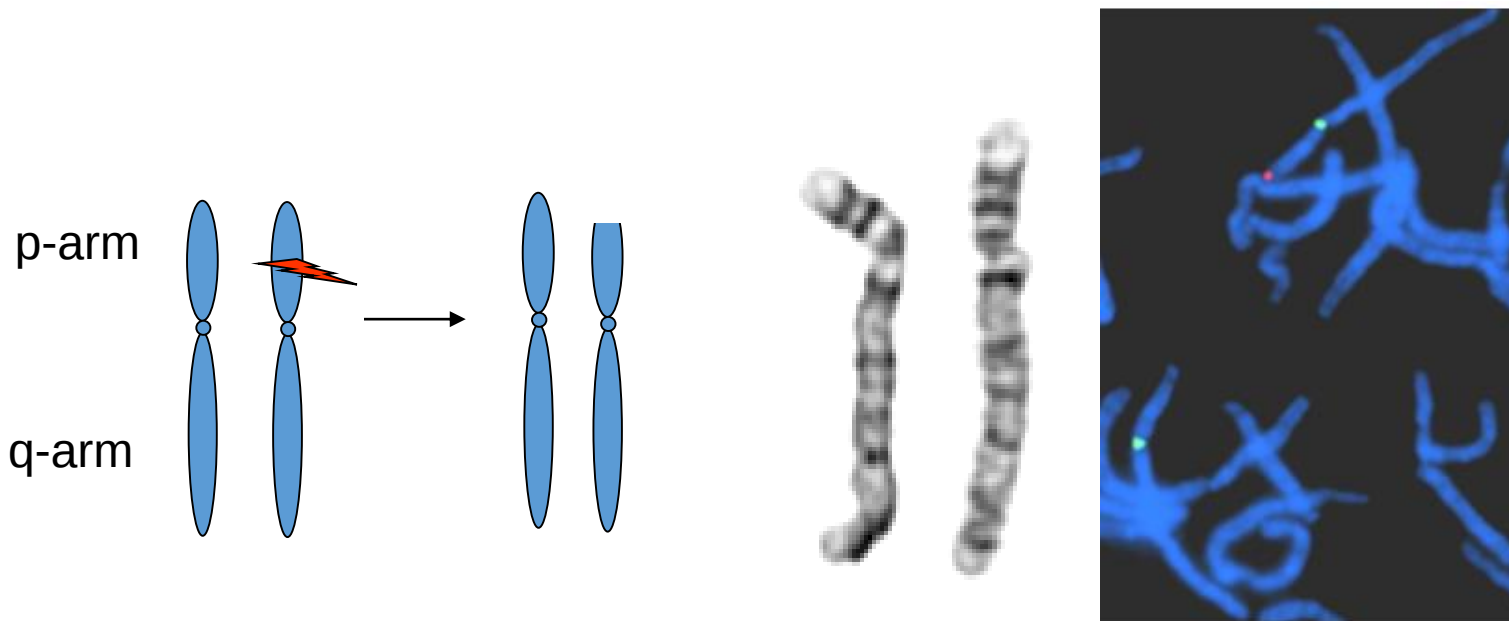
Cariotip 46,XX del (4p)

Sindromul Wolf-Hirschhorn este consecința unei deleții/microdeleții distale a brațului scurt al cromozomului 4 – del4p, mărimea segmentului absent variind de la un pacient la altul, fiind detectabilă citogenetic (cariotipare) în aproximativ 50% din cazuri.

Microdelețiile nu pot fi identificate prin analiza citogenetica clasica, necesitand tehnici de citogenetica moleculara: FISH, MLPA, array CGH.

Regiunea responsabilă de producerea manifestărilor caracteristice este nivelul benzii cromozomiale 4p16.3.

La acest nivel au fost descrise două regiuni critice contigue, WHSCR-1 și WSHCR-2 (Wolf- -Hirschhorn Critical Region 1 și 2).



Microdelețiile nu pot fi identificate prin analiza microscopică – cariotipare, putând fi detectate prin alte tehnici, ex. FISH, MLPA cu sonde pentru regiunea critică WHS (semnal roșu) – 30-40% din cazuri.

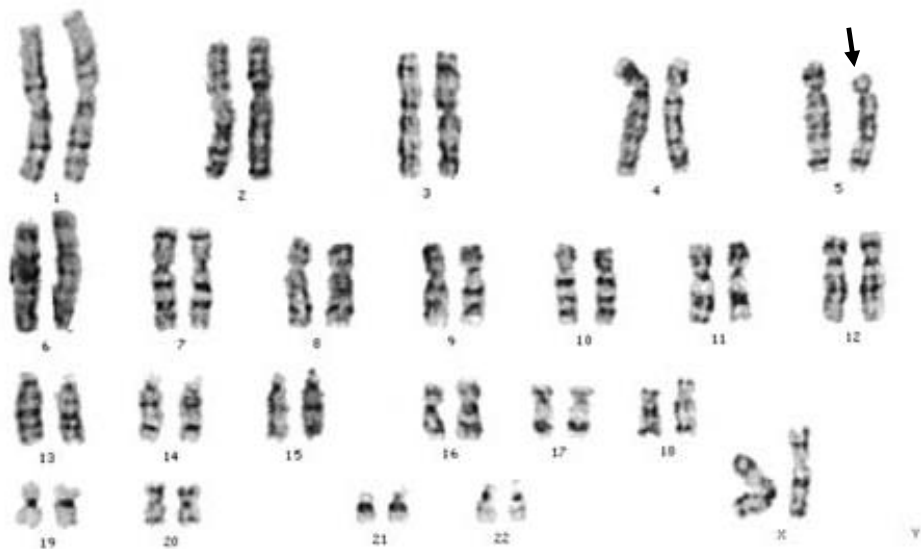
Sindromul Cri du chat

Semne clinice



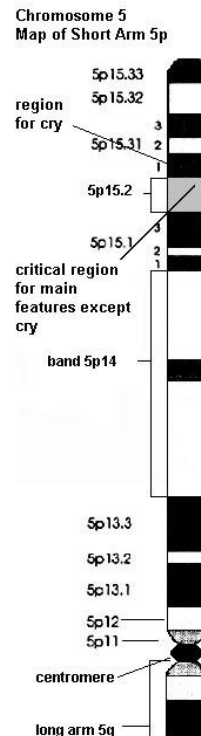
- întârziere a creșterii și dezvoltării
- **plânsul monoton caracteristic (asemănător mieunatului de pisica),**
- **microcefalie, epicanthus,**
- **hipertelorism**
- urechi jos inserate, tuberculi preauriculari
- fața rotunda la varste mici, apoi devine alungita
- **filtrum scurt,** proeminenta arcadelor supraorbitare
- **retard mental sever cu hiperactivitate, deficit al limbajului**
- malformații cardiace și genito--urinare

Incidenta - 1/15.000-1/50.000 de nașteri



Cariotip 46,XX del(5)(p15)

Haploinsuficiența regiunii 5p15.2 determină majoritatea semnelor fenotipice, genele SEMA5A (semaforina F) și CTNND2 (d-catenina) fiind probabil responsabile de retardul mental, în timp ce haploinsuficiența regiunii 5p15.3 determină hipoplazia laringiană ce produce plânsul caracteristic.



Sindromul Cri du chat este consecința unei deleții distale (terminale sau interstițiale) a brațului scurt al cromozomului 5, mărimea segmentului absent variind de la un pacient la altul și fiind cuprinsă în intervalul 5p13-5p15.2.

SINDROAME DE MICRODELEȚIE

Sindroamele de microdeleție sunt produse prin pierderea unor fragmente cromozomiale mici (1-4 Mb), care nu pot fi detectate prin analiza citogenetică convențională, ci numai prin FISH, MLPA sau microrețele-CGH / array CGH.

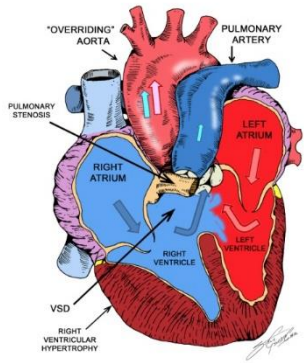
Fenotipul sindroamelor cu microdeleție este de obicei determinat de haploinsuficiența uneia sau mai multor gene învecinate, situate în segmentul absent; de aceea pentru denumirea acestor sindroame se mai utilizează termenul de sindroame ale genelor contigue

Exemple de sindroame cauzate de microdeletii:

- ☐ Velo-cardio-facial/ Di George (microdeleție 22q11.2)
- ☐ Williams Beuren (microdeleție 7q11.2)
- ☐ Prader Willi (microdeleție 15q11 pe cromozomul patern)
- ☐ Angelman (microdeleție 15q11 pe cromozomul matern)
- ☐ Wolf Hirschhorn (aprox.50% din cazuri – microdeleție 4p)
- ☐ Cri du chat (aprox.50% din cazuri –microdeleție 5p)

SINDROMUL VELO-CARDIO-FACIAL sau SINDROMUL DI GEORGE (MICRODELEȚIE 22q11.2)

Semne clinice

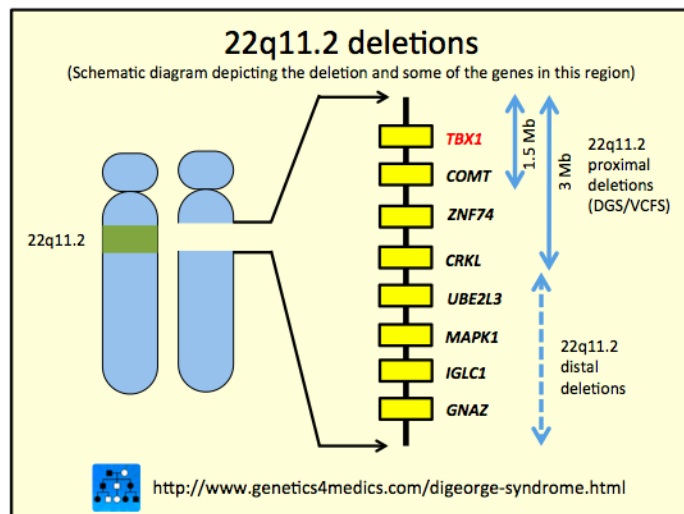
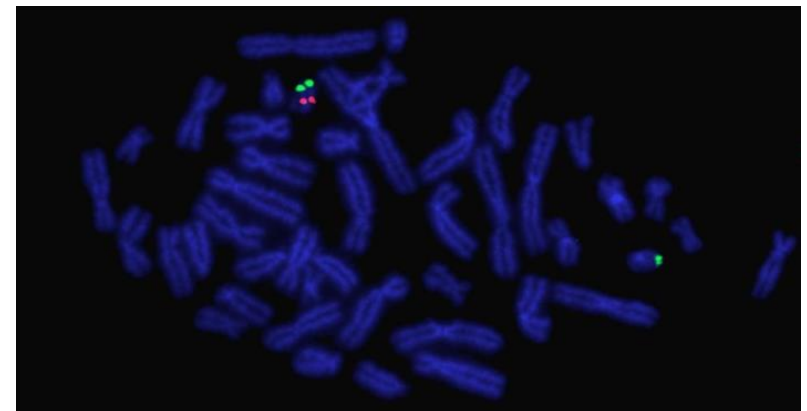
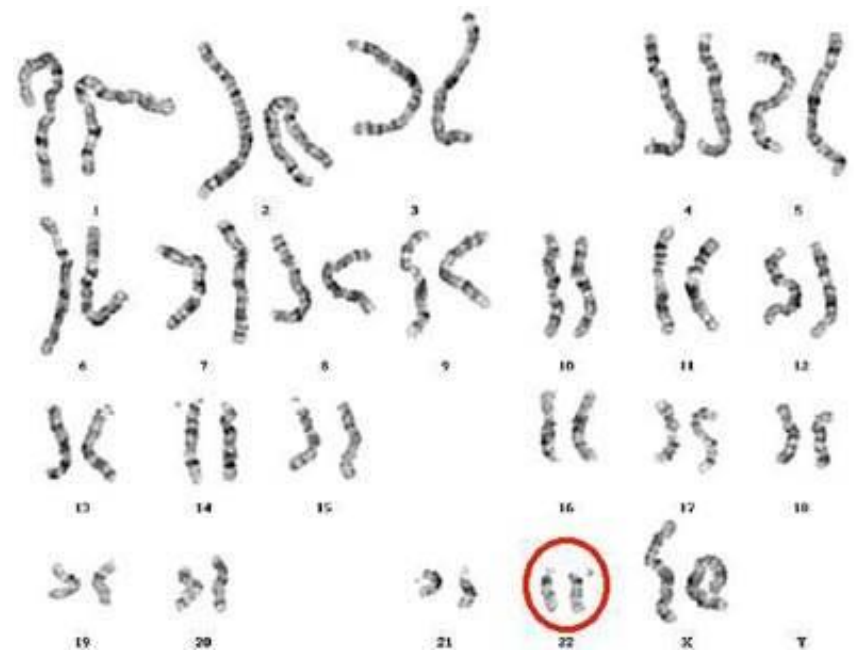


- **anomalii cardiace conotruncale: tetralogia Fallot, întreruperea de arc aortic, defect septal conoventricular, stenoză/atrezie de arteră pulmonară**
- **dismorfie facială – microcefalie, fața lungă, nas lung**
- **voce nazală - despicătură palatină sau insuficiență velo-palatine**
- **deficit imun - hipoplazia sau aplazia timusului**
- **hipocalcemie - anomalii ale glandelor paratiroide**
- **anomalii reno-urinare, anomalii scheletice**
- **dificultăți de învățare, întârziere în dezvoltarea psihomotorie și tulburări psihice**

**Incidență 1:2.000 - 1:4.000
nou-născuți**

Majoritatea pacienților (80-95%) au deleții de mărime variabilă în regiunea 22q11.2, frecvent între 1,5-3 Mb, nedetectabile citogenetic (prin cariotipare). Analiza citogenetică moleculară, folosind sonde FISH specifice regiunii 22q11 (semnal roșu) sau alte tehnici - MLPA, Array CGH, pune în evidență aceste microdeleții.

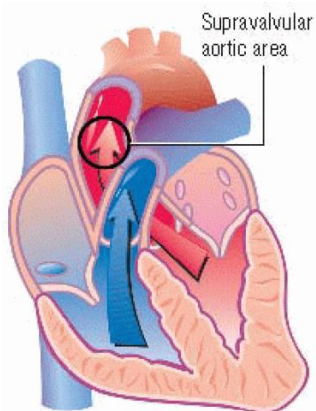
La 72-94% din pacienți deleția se produce de novo, este sporadică. Restul pacienților moștenesc deleția de la unul din părinți, mai frecvent de la mamă, care poate avea semne fenotipice minore.



Regiunea pierdută conține aprox. 30-45 de gene (ex. **TBX1, GSCL, SLC25A1, CLTD, HIRA).**

Sindromul Williams-Beuren

Semne clinice



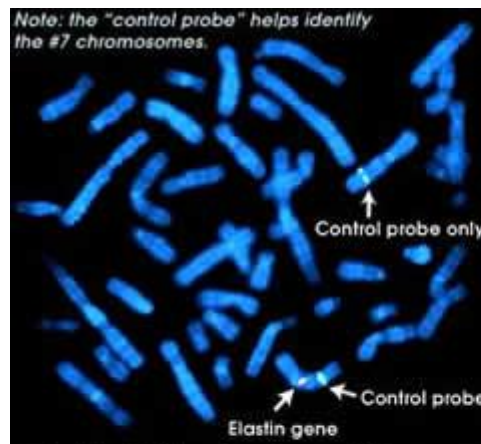
- **facies de spiriduș, cu frunte lată și îngustare bitemporală, proeminența ariei periorbitale, iris stelat, rădăcină nazală deprimată, nas scurt cu vârf rotund și narine antevergate, filtrum lung**
- **copiii mici au obrazii bucălați și mici**
- **anomalii cardiovasculare - stenoza aortică supravalvulară**
- **retard mental moderat cu dificultăți de învățare, memorie de scurtă durată bună**
- **atitudine prietenoasă, anxietate, deficit de atenție**
- **hipersensibilitatea la sunete**
- **hipercalcemie și/sau hipercalciurie**

Incidența bolii este de 1:7.500 de nou-născuți.

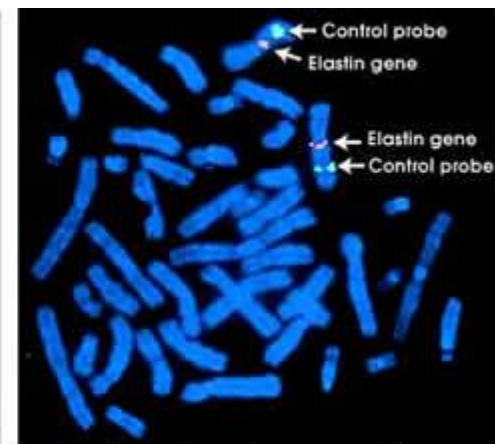
Boala este cauzată de o microdeleție 7q11.23

Analiza citogenetică moleculară, folosind sonde FISH specifice regiunii 7q11.23 sau alte tehnici-MLPA, array CGH, pune în evidență microdeleții localizate în această regiune.

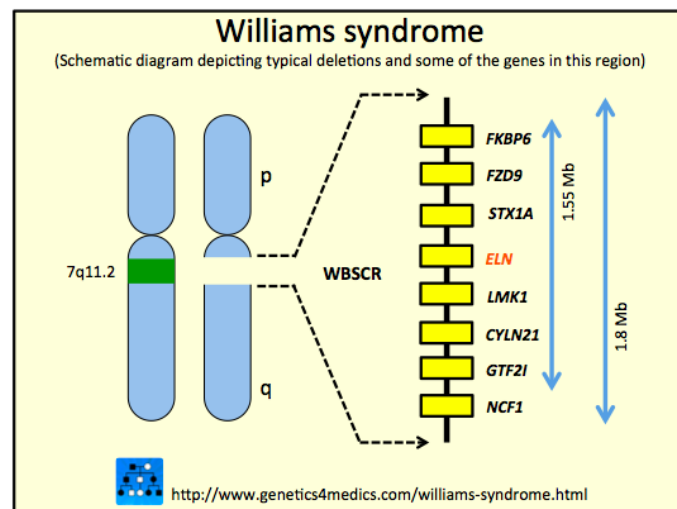
Regiunea pierdută are o dimensiune de aprox. 1,6 Mb și conține aprox. 20 de gene (ex. gena ELN ce codifică elastina, participă în mod clar la realizarea manifestărilor cardio-vasculare).



Positive Williams Syndrome FISH assay (Chromosome 7)
The elastin gene is found on only one chromosome. The other copy carries an elastin gene deletion.



Negative Williams Syndrome FISH assay (Chromosome 7)
The elastin gene is found on both chromosomes. This individual does not have Williams Syndrome.



CONSECINȚE FENOTIPICE ALE ANOMALIILOR CROMOZOMIALE

- ❑ poliploidiile, trisomiile cromozomilor mari, monosomiile autozomale sunt letale
- ❑ trisomia 13 este mai severă decât 18, iar trisomia 18 este mai severă decât trisomia 21
- ❑ monosomiile autozomale sunt mult mai severe decât trisomiile, fiind letale
- ❑ aneuploidiile gonozomale sunt mai puțin severe decât aneuploidiile autozomale
- ❑ anomaliile de structură echilibrate sunt mai puțin severe decât anomaliile de structură neechilibrate
- ❑ anomaliile neechilibrate (deleția, cromozomul inelar, duplicația) se asociază, de regulă, cu fenotip anormal
- ❑ anomaliile echilibrate (translocația reciprocă, inversia) nu determină, de regulă, fenotipuri anormale, dar au consecințe reproductive: blocarea spermatogenezei, producerea de gameti anormali