

Transmiterea caracterelor

14.000 de caractere mendeliene, normale sau patologice



Legile lui Mendel



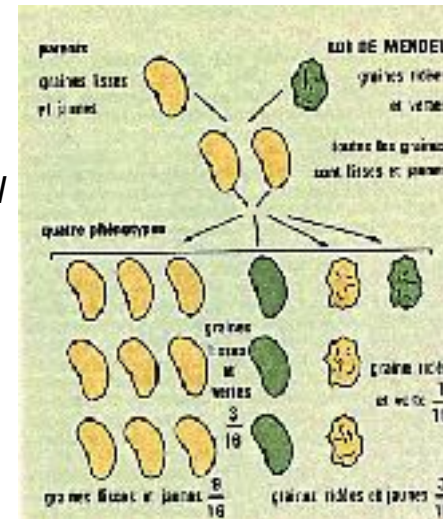
Gregor Mendel postuleaza la sfarsitul secolului IX cele doua legi ale ereditatii: *Legea segregarii gametilor si Legea asortării independente a gametilor*, dar de abia in 1900

Hugo de Vries, Carl Correns si Erich von Tschermak recunosc rezultatul muncii acestuia si il reabiliteaza. Genetica se naste, deci, dupa 50 de ani de la celebra descoperire a lui Mendel.

Sutton – relatie intre comportamentul cromozomilor in meioza si principiile lui Mendel” teoria cromozomiala a ereditatii”

Legea segregării gametilor

- orice individ primește, în mod egal, material genetic (gene) de la ambii părinți;
- genele parentale se separă (segregă) atunci când acel individ produce la rândul său gameți;
- gameții vor fi “puri” genetic (au o singură genă din perechea de alele);
- prin combinarea întâmplătoare a gameților, în generația 2 se produce o separare, o disjuncție, a caracterelor parentale, în proporția de 3 dominanți la 1 recesiv.

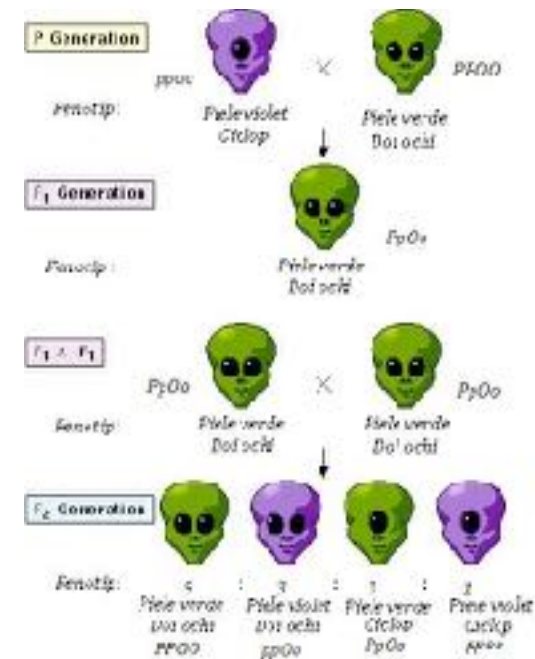


Prima lege a lui Mendel poate fi demonstrata prin urmarirea rezultatelor incrucisarilor intre indivizi care difera printr-un singur caracter.

Mendel încrucișează două tipuri de mazăre: cu boabe netede și cu boabe zbârcite. Rezultatul arată că în generația F1 toți hibridii au boabe netede. Sezonul următor, Mendel cultivă generația hibridă și obține prin autofecundare o generație F2 cu boabe de ambe feluri 3:1. Concluzia: caracterul reaparut înseamnă că acesta nu dispăruse ci că rămăsese în stare latentă. Caracterul manifest prima dată a fost considerat dominant (A) și cel reaparut, recesiv (a).

Legea asortării independente

- genele ce determină un caracter segregă independent de genele ce determină alt caracter;
- genele ce alcătuiesc diferite perechi de alele (A/a; B/b; ș.a.m.d.) se asortează (se combină) independent una de alta, atunci când se formează gameți;
- în cazul a două perechi de caractere, raportul de segregare fenotipică în generația 2 este 9 : 3 : 3 : 1



Ulterior, Mendel studiaza transmiterea mai multor caractere simultan. El dovedește că fiecare trăsătură se transmite independent de celelalte

Tipuri de transmitere a caracterelor

Autozomala

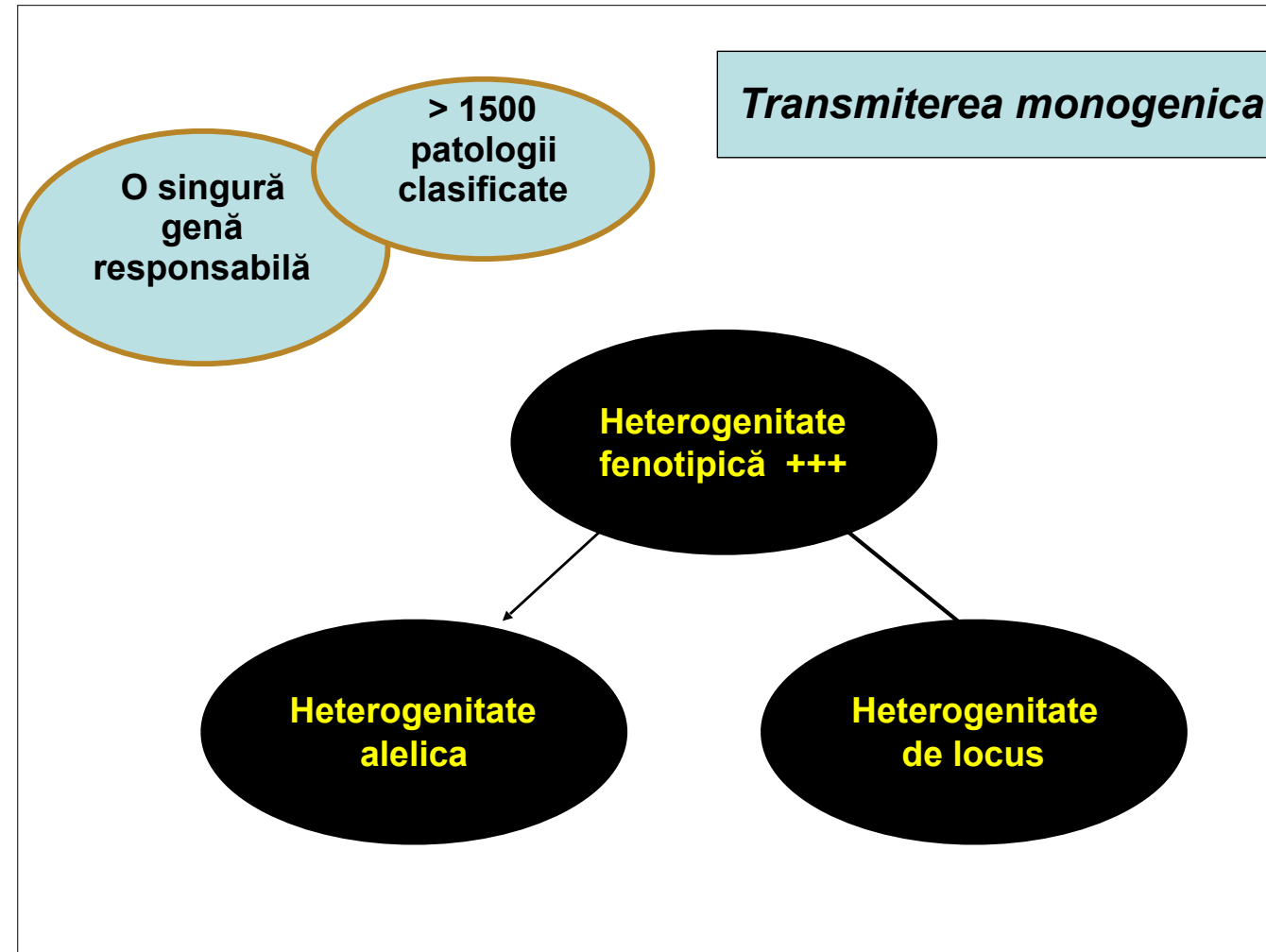
Cromozomi 1- 22

- Dominanta = A (AA, Aa)
- Recesiva = a (aa)

Sex-linkata

Cromozomi X, Y

- X-linkata
- Y-linkata



Există însă unele mutații genice, relativ puține la număr, pentru care o reducere cu 50% a nivelului de activitate determină apariția unui fenotip anormal. Asemenea situații, desemnate prin termenul de *haploinsuficiență*, sunt întâlnite în special atunci când proteina codificată este necesară în cantități mari (celulele funcționează în mod normal la nivelul maxim de transcripție).

Mutațiile asociate cu un fenomen de haploinsuficiență tind să se transmită dominant și asociază un grad crescut de expresivitate variabilă.

În cazul proteinelor care funcționează ca dimeri (homo- sau heterodimeri) sau în cadrul unor complexe multimerice, mutațiile cu pierderea funcției pot avea drept consecință nu numai alterarea activității polipeptidului respectiv dar și a celui produs de alela normală sau chiar de gene nealelice.

În aceste cazuri se consideră că mutațiile au *efecte dominant negative*: se păstrează capacitatea de sinteză a unei proteine funcționale dar cu activitate anormală..

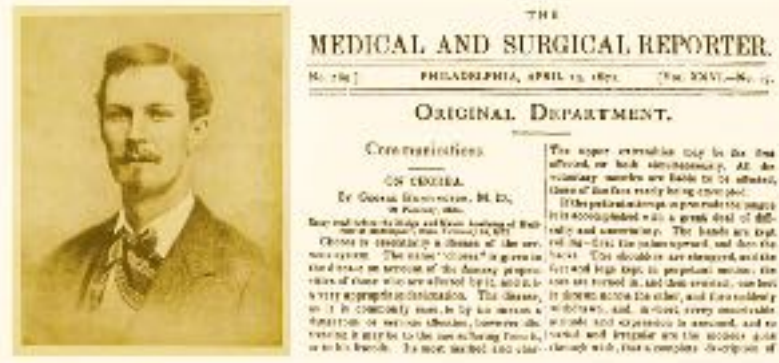
Mutațiile pot altera fenotipul clinic nu numai prin reducerea sau pierderea funcției, dar și prin accentuarea funcției unor proteine. Acest efect se poate produce fie prin creșterea nivelului de sinteză a proteinei, fie prin intensificarea funcției proteinei normale.

Bolile autozomal dominante se manifesta atat in stare homozigota cit si heterozigota.

O singura copie a genei e suficienta pentru dezvoltarea fenotipului anormal = haplo-insuficienta

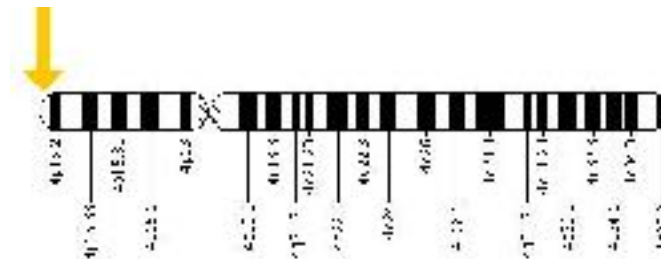
(NB: de fapt, unele dintre bolile AD, in stare homozigota sunt incompatibile cu supravietuirea)

Coreea Huntington



Genetica:

- **Gena HTT (1993)**
- **CAG**
 - 9-36 = normal
 - 36-40 = “poate”
 - 27-35 = risc de transmitere
 - > 40 = fenotip patologic
- **Huntigntina toxica**
 - cortex cerebral



Boala Huntington este o boala neurodegenerativa a sistemului nervos central, cu transmitere autozomal dominanta si penetranta ce creste cu inaintarea in varsta. Mutatia responsabila de producerea bolii este reprezentata de repetitia trinucleotidului CAG.

Coreea Huntington



- **Tablou neurologic**

- **miscari coreiforme**

- dizartrie, disfagie
 - ataxie

- **Tulburari cognitive**

- dementa corticala
 - tulb de memorie

- **Tulburari psihice:**

- depresie
 - episoade maniacale,,paranoia

10% dintre forme debuteaza inaintea varstei de 20 de ani, insidios, fie prin tulburari de tip coreic fie prin tulburari comportamentale sau de tip psihiatric (sindrom depresiv). In paralel cu dezvoltarea simptomatologiei de tip motor care include caderi, tulburari de deglutitie si de vorbire, se instaleaza si o dementa. Initial diagnosticul bolii Huntington se stabileste prin explorari imagistice ce vor evidentia o atrofie a nucleilor caudati, dar diagnosticul de certitudine este intotdeauna stabilit prin analiza genetica.

Acondroplazia



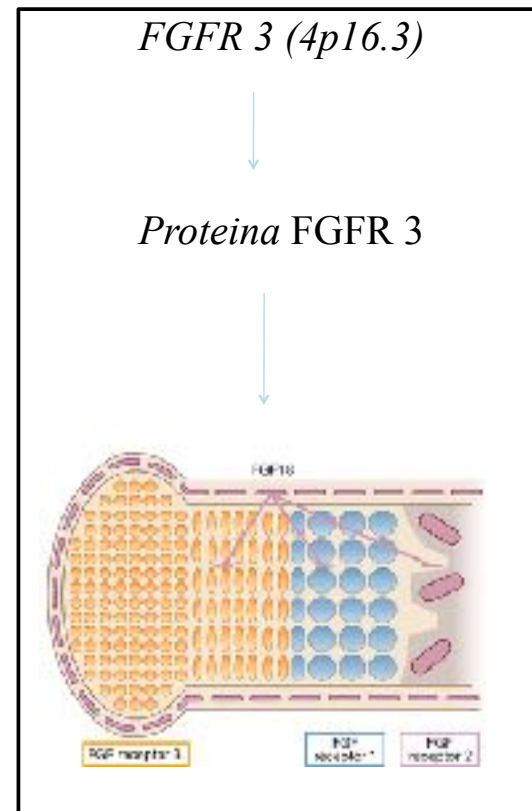
- Cea mai răspândită formă de nanism (1/15000 nn)
- Incetarea dezvoltării oaselor lungi

Acondroplazia este descrisă de doctorul Parrot în 1879 și reprezintă cea mai frecventă formă de nanism, determinată de o mutație în gena care codifică un receptor al factorului de creștere. În acondroplazie nanismul este „dizarmonic” sau „disproporționat”, afectând în special membrele, în opoziție cu alte forme „armonice” de nanism, afectând proporțional, întreg scheletul. Boala se caracterizează prin oprirea creșterii oaselor lungi din perioada intrauterină.

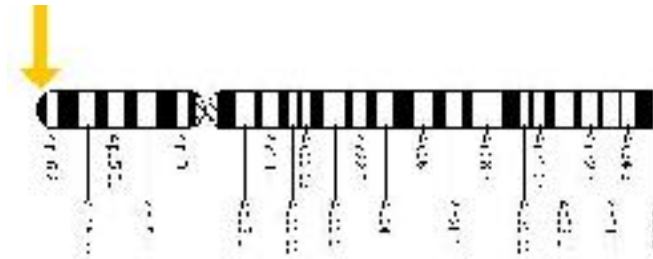
Frecvența bolii

Boala afectează 1 din 15 000 de nou născuți, de ambele sexe.

DE LA CLINICA LA GENETICA: 115ANI



Parrot: 1879
Munnich: 1994



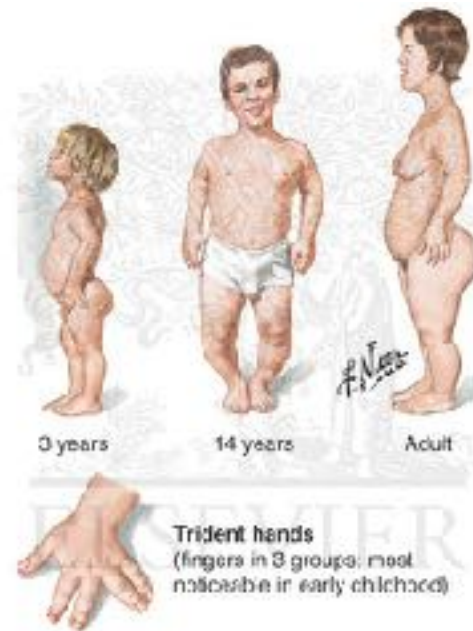
Nucleotid 1138 = hot spot
Gly380Arg

Aspecte genetice

Acondroplazia este o boală genetică determinată de mutația genei FGFR3, genă care codifică un receptor al factorului de creștere fibroblastică, exprimat în cartilajul de creștere și care este localizată pe cromozomul 4. Această mutație are drept consecință o anomalie de creștere a oaselor și cartilajelor. Cel mai frecvent mutația este de novo, rezultatul unui accident mutațional dar poate fi și o boală familială (10%), transmisă de unul din părinți, el însuși bolnav (transmitere autozomal dominantă). Este suficient ca un singur exemplar al genei să prezinte mutație pentru ca boala să se manifeste.

DIAGNOSTIC

Clinic



- statura mică disproporționată, talie maximă 1,31 m
- anomalii rizomelice ale membrelor
- configurația “în trident” a mâinilor
- anomalii ale trunchiului: cifoza toracolombară, torace plat, hipotonie
- anomalii specifice ale extremității cefalice: macrocefalie, hipoplazie a etajului mijlociu al fetei, malpoziții dentare
- Hiperlaxitate ligamentară (subluxația capului radial) + “retracție tendinoasă” cot

DIAGNOSTIC

Paraclinic



!!! Compresie cervicomedulară Stenoza rahidiană lombară

Semne clinice

- Intelectul copiilor acondroplazici este normal, ca al copiilor cu talie normală.
- Tulburările de creștere caracteristice bolii sunt legate preferențial de membre. Membrile bolnavilor sunt scurte în raport cu toracele și craniul, a cărui creștere este normală. Talia finală poate atinge 130 cm±10 cm. Creșterea oaselor feței este și ea perturbată, determinând un facies caracteristic, capul pare mare iar fruntea este înaltă. Cei mai mulți bolnavi au o stare bună de sănătate dar pot prezenta tulburări de statică vertebrală, favorizate de o hipotonie și o laxitate ligamentară marcată în prima copilărie. Ele pot determina deformări scheletice moderate, hiperlordoză, genu varum.
- Cele mai frecvente probleme sunt:
- Talie mică, disproporționată, cu consecințe asupra încrederii în sine și a integrării sociale173
 - Dificultăți de prindere, legate de membrele superioare scurte, mâini în formă de trident
 - Dificultăți de deplasare (înălțimea trotuarului, scări, denivelări importante).
 - Oboseală legată de deplasările lungi
 - Dureri dorsale și/sau cervicale, adesea spontane sau legate de o poziție incomodă prelungită.
 - Slăbiciune musculară, crampe la nivelul membrelor inferioare. Aceste semne pot constitui semne de apel pentru probleme grave cum ar fi o compresie la nivelul măduvii spinale (complicații neurologice).

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

Diagnosticul poate fi stabilit la naștere, pe baza semnelor clinice (membre scurte) și a examenului radiologic. Diagnosticul de certitudine al acondroplaziei poate fi confirmat prin teste de genetică moleculară. Aceste teste pot fi efectuate și antenatal, în cazul descendenților unui părinte afectat.

Sfat genetic

Acondroplazia se transmite după modelul autozomal dominant. Dacă unul din părinți este afectat el va transmite boala la 50% din copiii săi, indiferent de sexul acestora.

Diagnostic prenatal

Este posibil și se pot face teste de genetică moleculară (căutarea mutației specifice), dacă unul din părinți este afectat. Într-o familie fără antecedente particulare descoperirea ecografică este de obicei tardivă (după săptămâna 30 de sarcină). Și în acest caz se poate indica studiul genei FGFR3 pentru a certifica diagnosticul. Întreruperea sarcinii în acest caz este discutabilă și ridică importante probleme etice, având în vedere că nu se pot face aprecieri privind prognosticul funcțional al bolii.

Evoluție și prognostic

Pe termen lung și în condiții de susținere prin diverse metode terapeutice aflate în uz, evoluția este bună și prognosticul de viață normal.

Posibilități de tratament, îngrijire și urmărire

În acest moment nu există nici un tratament medicamentos care să rezolve deficitul de creștere la copiii acondroplazici. Hormonul de creștere nu este un tratament activ. Există unele scheme terapeutice care ameliorează viața acestor copii :

- kineziterapia permite dezvoltarea musculaturii dorsale și abdominale și se opune deformărilor osoase
- tratamentele chirurgicale permit rezolvarea unor complicații cum ar fi compresia medulară și sunt utile pentru redresarea unor eventuale deformări ale membrelor (osteotomie)
- regimul alimentar în cazul bolnavilor supraponderali, situație destul de frecventă, mai ales în copilărie
- urmărirea riguroasă a infecțiilor ORL în perioada copilăriei și tratarea energică a infecțiilor recidivante174
- tratamente chirurgicale dure pot fi propuse în cursul adolescenței, în încercarea de alungire a membrelor. Vârsta optimă este în jur de 12 ani. Este nevoie de cel puțin un an pentru a câștiga 10 cm. Această alungire se practică la nivelul oaselor membrelor inferioare, la nivelul gambelor (tibia) și ale coapsei (femur). Aceste 4 oase nu pot fi prelungite în același timp, pentru alungirea lor fiind nevoie de 2- 4 ani. Acest tip de intervenție generează numeroase probleme de ordin psihologic și fiziologic și nu poate fi inițiat decât după o perioadă lungă de gândire. Complicațiile acestor intervenții sunt frecvente.

Viața cotidiană

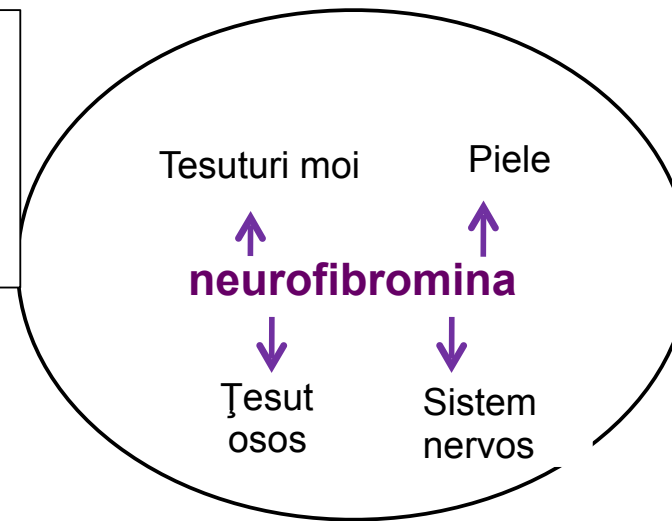
Poate fi complicată, având în vedere aspectele psihologice dar și dificultățile legate de aranjamentele casnice și școlare care respectă normele corespunzătoare unui copil și adult de talie normală. Experiența arată că un copil de talie mică și inteligentă normală, așa cum sunt acondroplazicii nu trebuie școlarizat într-un mediu special ci într-un sistem normal de școlarizare, alături de copii de aceeași vârstă cronologică. Acest copil trebuie tratat la fel ca ceilalți copii, fără favoritisme sau supraprotecție. În acest sens este important să se creeze condiții speciale care să permită desfășurarea oricărei activități corespunzătoare vârstei și preocupărilor bolnavului.

NEUROFIBROMATOZA TIP 1

- ✓ Tiselius 1793
- ✓ Von Recklinghausen 1882
- ✓ 1/2500-3000 nn

17q11.2

NF 1 → **neurofibromina**
(proteină supresoare de
tumori)
Mutatii spontane 100xN



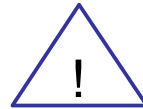
Neurofibromatozele sunt boli genetice care asociază o predispoziție pentru dezvoltarea unor tumori benigne și maligne cu originea în celule ale sistemului nervos. Neurofibromatoza tip 1 și neurofibromatoza tip 2 sunt boli distincte clinic și genetic.

Neurofibromatoza tip 1 – OMIM 162200 (denumită anterior boala von Recklinghausen) este o boală transmisă autosomal dominant cu o incidență de 1 la 3000 indivizi în populația generală.

Genetică. Boala este determinată de mutații ale genei NF1 localizată pe cromosomul 17q11.2. NF1 este o genă mare (circa 300 kb), alcătuită din 59 de exoni, care codifică o proteină cu activitate GTP-azică numită *neurofibromina*. Această proteină reglează negativ semnalele transduse pe calea proteinelor RAS, acționând ca o proteină supresoare de tumori.

Criterii de diagnostic clinic

- 1) minimum 6 pete *café-au-lait* de cel puțin 0,5 cm înainte de pubertate și 1,5 cm. după pubertate;
- 2) pistrui axilari sau inghinali;
- 3) cel puțin 2 neurofibroame cutanate sau unul plexiform;
- 4) cel puțin 2 noduli Lisch;
- 5) o leziune scheletică specifică
- 6) un gliom optic;
- 7) un părinte sau un frate afectat



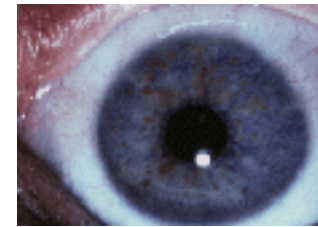
Retard mental

Potențial evolutiv

- Implicare multisitemica de-a lungul vietii
- Transformare maligna a tumorilor
- Potential de dezvoltare de noi patologii maligne 3-15 xN

Diagnosticul clinic al bolii necesită prezența a două sau mai multe dintre următoarele criterii: pete café-au-lait; două neurofibroame sau un neurofibrom plexiform; pistrui axilari sau inghinali multipli; displazia aripilor sfenoidului sau încurbarea ori subțierea congenitală a cortexului oaselor lungi; glioame bilaterale ale nervului optic; două sau mai multe hamartoame iriene (noduli Lisch); o rudă de gradul întâi cu neurofibromatoză 1 (diagnosticată și ea conform acestor criterii). Pe lângă leziunile amintite mai sus, purtătorii mutațiilor NF1 au un risc moderat pentru dezvoltarea unor tumori precum neurofibrosarcoame, feocromocitoame, tumori carcinoide duodenale, neuroblastoame, ependimoame, rabdomiosarcoame și tumori Wilms. Copiii cu neurofibromatoză tip 1 au risc crescut pentru leucemia mielomonocitară tipul juvenil și pentru mielodisplazie.

EVIDENȚĂ CLINICĂ



Expresivitate variabilă

Ex de variație cantitativa a Neurofibromatozei Recklinghausen



Expresivitate variabilă

Calitativă

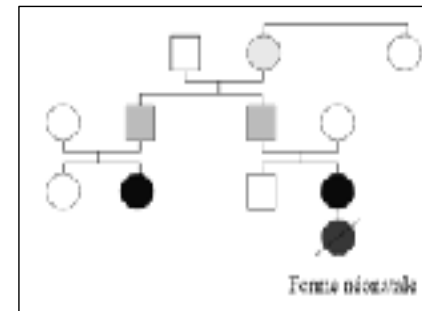
• Pete "cafe au lait"	> 90%
• Pistrui axilari	> 90%
• Neurofibroame	> 90%
• Noduli Leish	> 90%
• Neoplazii	frecvente
• Retard mental	40%
• Macrocranie	27%
• Hipostatură	16%
• Tumori ale SNC	<10%

Expresivitate variabilă

4. În funcție de sexul părintelui (amprentă parentală)

- Distrofie miotonică Steinert

⇒ Transmitere maternă



- Boala Huntington

⇒ Transmitere paternă

SINDROMUL MARFAN

- Incidenta: 1:5000 - 1:10,000
- FBN1: 15q15-q23
- TGFBR2 : cz 3



Fibrilina

- Proteina structurala a tesutului conjunctiv:
aortă, tendoane, mușchi ciliari, piele

Receptor TGF

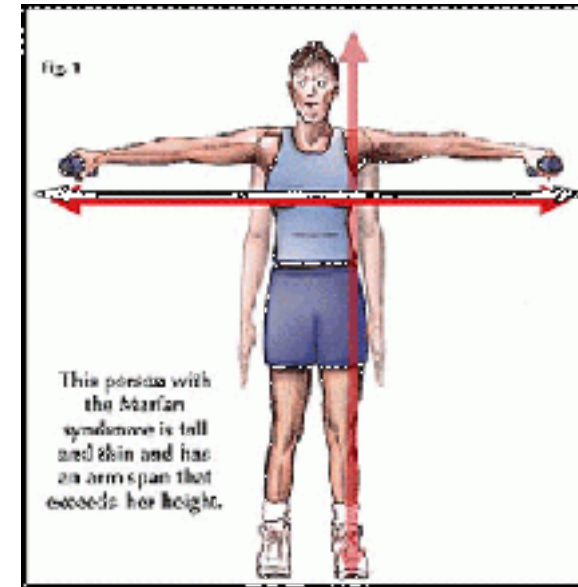
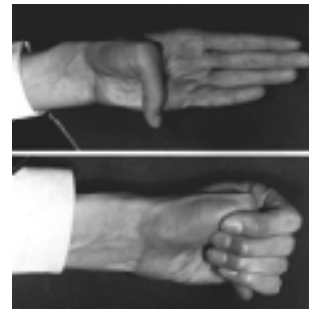
- Disfuncție TGF : fragilizare tisulară

Pleiotropism !!!

Afectare multisistemică

- Oculară
- Scheletică
- Cardiovasculară

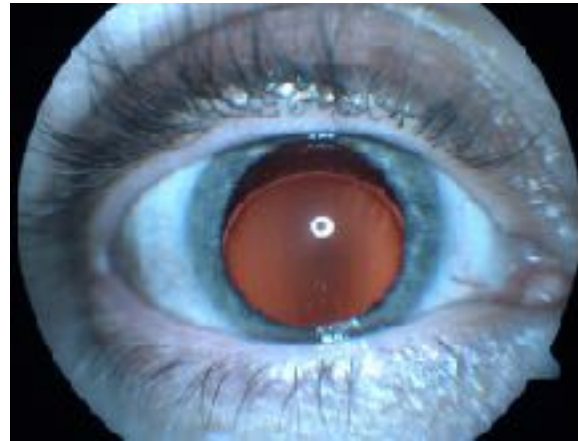
Sindromul Marfan este produsul mutațiilor genei *FBN1* (15q21) ce codifică pentru proteina fibrilina-1, o proteină esențială a tesutului conjunctiv.



Afectare a 3 sisteme:ocular, scheletic si CV

OCULAR: ectopie de cristalin,

Scheletic: dolicoostenomelie, pectus excavatum, , scolioza, arachnodactilie, Hmob art



- **Clinic:**

- Aspect general astenic, cu membre lungi (anvergura > talia);
- Anomalii scheletice: pectus excavatum/ carinatum, arahnodactilie, picior plat;
- Anomalii oculare (subluxatie de cristalin);
- Anomalii cardio-vasculare;
- Anomalii cutanate (vergeturi);

- **Defect genetic:** monogenic (autozomal dominant)

Diagnostic correct → **supravietuire +++**



-Prolaps de valva mitrala
-Endocardita
-HTA, Aritmii

**Anevrism
aortic**

Management therapeutic

- ✓ Control periodic: cardiac, oftalmologic, reumatologic
- ✓ Gestionarea situatiilor de urgenta: pneumotorax, disectie de aorta

Revised ghent nosology

Isolated patient

1. Aortic root dilatation ($z \geq 2$)
and
Ectopia lentis

2. Aortic root dilatation ($z \geq 2$)
and
FBN1 mutation

3. Aortic root dilatation ($z \geq 2$)
and
Systemic score ≥ 7 pts

4. Ectopia lentis
and
FBN1 mutation

Patient with a positive family history

1. Ectopia lentis

2. Systemic score ≥ 7 pts

3. Aortic root dilatation ($z \geq 2$)

Fenotip normal → afectare +++

Oameni MARI...la propriu!!!



Michael Phelps

Boala oaselor de sticlă



Osteogenesis imperfecta (OI) supranumita si boala oaselor de sticla este o boala genetica caracterizata de o importanta fragilitate osoasa, determinata de anomalii atat ale masei osoase cat si a calitatii acesteia. Mutatiile genelor implicate in producerea diverselor tipuri de OI dtermina modificari ce vor avea drept consecinta o disfunctionalitate in producerea colagenului de la niveleul oaselor si altor tesuturi; prin urmare, in aceasta boala, nu este vorba nici despre o hipocalcemie nici despre un deficit nutritional . Manifestarile multisistemice sunt, prin urmare, consecinta acestui collagen anormal la nivelul pielii, ligamentelor, sclerelor, dentinei etc.

Clasificare: 4 tipuri ? 8 tipuri? “n” tipuri?

TAD

- **OI** cea mai frecventa si mai moderata dintre forme
- **OI II** cea mai severa forma
- **OI III** cea mai severa forma regasita la copiii care supravietuiesc perioadei neonatale
- **OI IV** - afectare moderata, cu fracturi rare si deformari moderate, la fel ca si in
- **OI V**
- **OI VI** – cea mai rara forma, similara ca manifestari formei IV

TAR

- Unele cazuri de **OI VII** se aseamana extrem de mult ca si manifestari cu OI IV
- Alte cazuri **de OI VII** se aseamana cu OI II, cu exceptia copiilor care prezinta sclere albe, cap mic si facies rotund
- Cazurile cu **OI VIII sunt similare , ca simptomatologie, celor cu OI II sau III**, exceptand sclerele albe
- **OI VIII** este caracterizata de un retard de crestere sever si o demineralizare osoasa impresionanta la nivelul scheletului

Osteogenesis imperfecta (OI) supranumita si boala oaselor de sticla este o boala genetica caracterizata de o importanta fragilitate osoasa, determinata de anomalii atat ale masei osoase cat si a calitatii acesteia. Mutatiile genelor implicate in producerea diverselor tipuri de OI dtermina modificari ce vor avea drept consecinta o disfunctionalitate in producerea colagenului de la nivelul oaselor si altor tesuturi; prin urmare, in aceasta boala, nu este vorba nici despre o hipocalcemie nici despre un deficit nutritional . Manifestarile multisistemice sunt, prin urmare, consecinta acestui collagen anormal la nivelul pielii, ligamentelor, sclerelor, dentinei etc.

La cele patru tipuri clasice de boala, asa zis “ colagenice” , determinate de mutatii ale genelor COL1A1 sau COL1A2 s-au adaugat alte 13 tipuri rare, necolagenice, majoritatea produse de mutatii recesive in genele LEPRE, CRTAP, PPIB, ce codifica proteine implicate in asamblarea sau functionarea colagenului.

Osteogenesis Imperfecta



Type I
Female
Age, 38 yr
Height, 171 cm



Type I
Female
Age, 63 yr
Height, 137 cm



Type IV
Male
Age, 40 yr
Height, 90 cm



Type IV
Female
Age, 35 yr
Height, 124 cm



Type III
Female
Age, 27 yr
Height, 94 cm



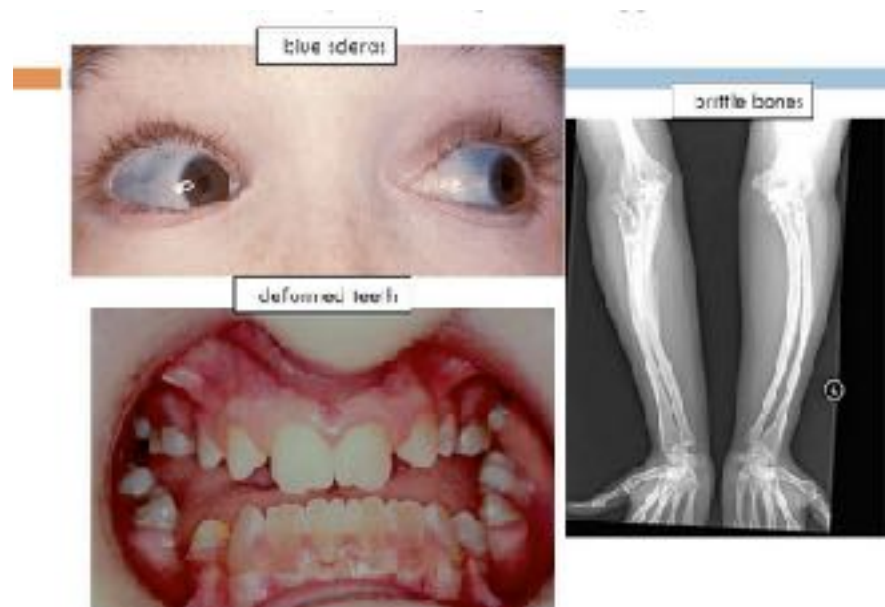
Type III
Male
Age, 40 yr
Height, 84 cm

OI tip I

- Boala oaselor de sticla
- Fragilitate osoasa +++
- Tablou clinic:
 - Talie mica
 - Fragilitate cutanata, slabiciune musculara, hiperlaxitate articulara, dentinogeneza imperfecta
 - Hemoragii de tip epistaxis sau la traumatisme minore
 - Surditate care poate aparea n copilărie si care afecteaza 50% dintre adulti ce manifesta aceasta boala
 - Afectare respiratorie gen astm sau alt tip de afectare pulmonara
 - Deformari ale coloanei vertebrale

Osteogenesis imperfecta (OI) supranumita si boala oaselor de sticla este o boala genetica caracterizata de o importanta fragilitate osoasa, determinata de anomalii atat ale masei osoase cat si a calitatii acesteia. Mutatiile genelor implicate in producerea diverselor tipuri de OI dtermina modificari ce vor avea drept consecinta o disfunctionalitate in producerea colagenului de la nivelul oaselor si altor tesuturi; prin urmare, in aceasta boala, nu este vorba nici despre o hipocalcemie nici despre un deficit nutritional . Manifestarile multisistemice sunt, prin urmare, consecinta acestui colagen anormal la nivelul pielii, ligamentelor, sclerelor, dentinei etc.

Ol tip I



Fragilitate osoasa cu fracturi putine 😊
Dentinogeneza imperfecta (dinti opalescenti, si fragili)

Ol tip III

Grava, dar neletală

- Fracturi la nastere
- **Hipostatura**
- Deformari osoase p (coloana vertebrala)
- Anomalii dentare, sclere albastre



Transmiterea autozomal recesiva (AR)

- 1/3 din caracterele monogenice
- o discontinuitate a bolii în succesiunea generațiilor
- numai în stare homozigotă (a/a)
- în stare heterozigotă (N/a) boala nu apare deoarece efectul alelei normale (N) este suficient pentru realizarea funcției, cu toate că alela mutantă (a) produce o reducere a funcției controlată de locusul respectiv

Consanguinitate !!!

Fenilcetonuria



- **Fenilcetonuria (PKU) este o boala metabolica genetica in care enzima fenilalaninhidroxilaza (pha) lipseste sau are un nivel foarte scazut in sange. Aceasta enzima este necesara pentru metabolizarea fenilalaninei, un aminoacid din alimente.**
- **Daca PKU nu se diagnosticheaza si trateaza imediat dupa nastere, fenilalanina se acumuleaza în exces în fluxul sanguin, unde este partial oxidata în acidul fenilpiruvic, cu efect deosebit de toxic asupra tesuturilor cerebrale, ducand la retard psihic si afectarea sistemului nervos central.**
- **Tratamentul precoce permite o dezvoltare adecvata a nou nascutilor afectati.**

Frecvența bolii

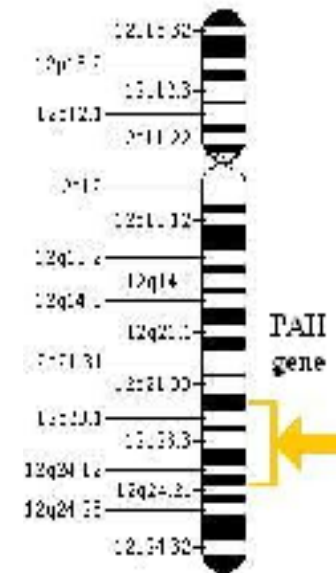


- Frecvența PKU este de 1 la 10 000 de nou-născuți vii.
- Este mai frecventă la albi și americani nativi decât la persoane de culoare, asiatici sau hispanici.
- În România frecvența PKU este estimată 1 din 7500.

Aspecte genetice



- PKU este o boala autosomal recesiva cauzata de mutatii in gena PAH responsabila de sinteza enzimei fenilalaninhidroxilaza.
- Pentru a manifesta boala un nou nascut trebuie sa mosteneasca cate o gena cu mutatie de la fiecare parinte.
- Parinti sunt sanatosi dar poarta fiecare cate o gena PAH afectata.
- Una din 50 de persoane este purtatoarea sanatoasa a mutatiei (pentru o frecventa a bolii de 1:10 000).



Semne clinice



- Simptomele fenilcetonuriei apar de obicei la cateva luni dupa nastere in paralel cu cresterea fenilalaninei in circulatia sangvina a copilului, ea provenind din proteinele din laptele de mama sau din formulele de lapte.
- Simptomele precoce ale fenilcetonuriei
 - mirosul de mucegai al pielii, parului si urinei
 - voma, diaree, iritabilitate
 - uscarea pielii, eczeme, sensibilitatea la lumina
- Simptomele pot deveni severe in jurul varstei de 4-6 luni:
 - tremuraturi, hipertonie
 - retard al cresterii si dezvoltarii
 - episoade de crize epileptice
- Aproximativ 90% dintre copiii cu PKU au par blond, pielea deschisa la culoare si ochii albastrii.
- Fara instituirea unei diete saraca in fenilalanina, copiii cu PKU dezvolta retard mintal sever, profund, ireversibil.

Stabilirea diagnosticului.

Metode de diagnostic



- Testul de screening neonatal (testul Guthrie) poate depista la nastere copiii afectati cu fenilcetonurie.
- Calcaiul nou nascutului se inteapa cu un ac steril si doua picaturi de sange curg pe o bucata de hartie speciala care va fi testata in laborator pentru concentratia fenilalaninei.
- Rezultatul pozitiv este trimis parintilor in doua saptamani de la nastere.
- Orice test Guthrie pozitiv urmeaza a fi confirmat de alte tipuri de teste care dozeaza fenilalanina din sangele nou nascutului.



Evoluție și prognostic

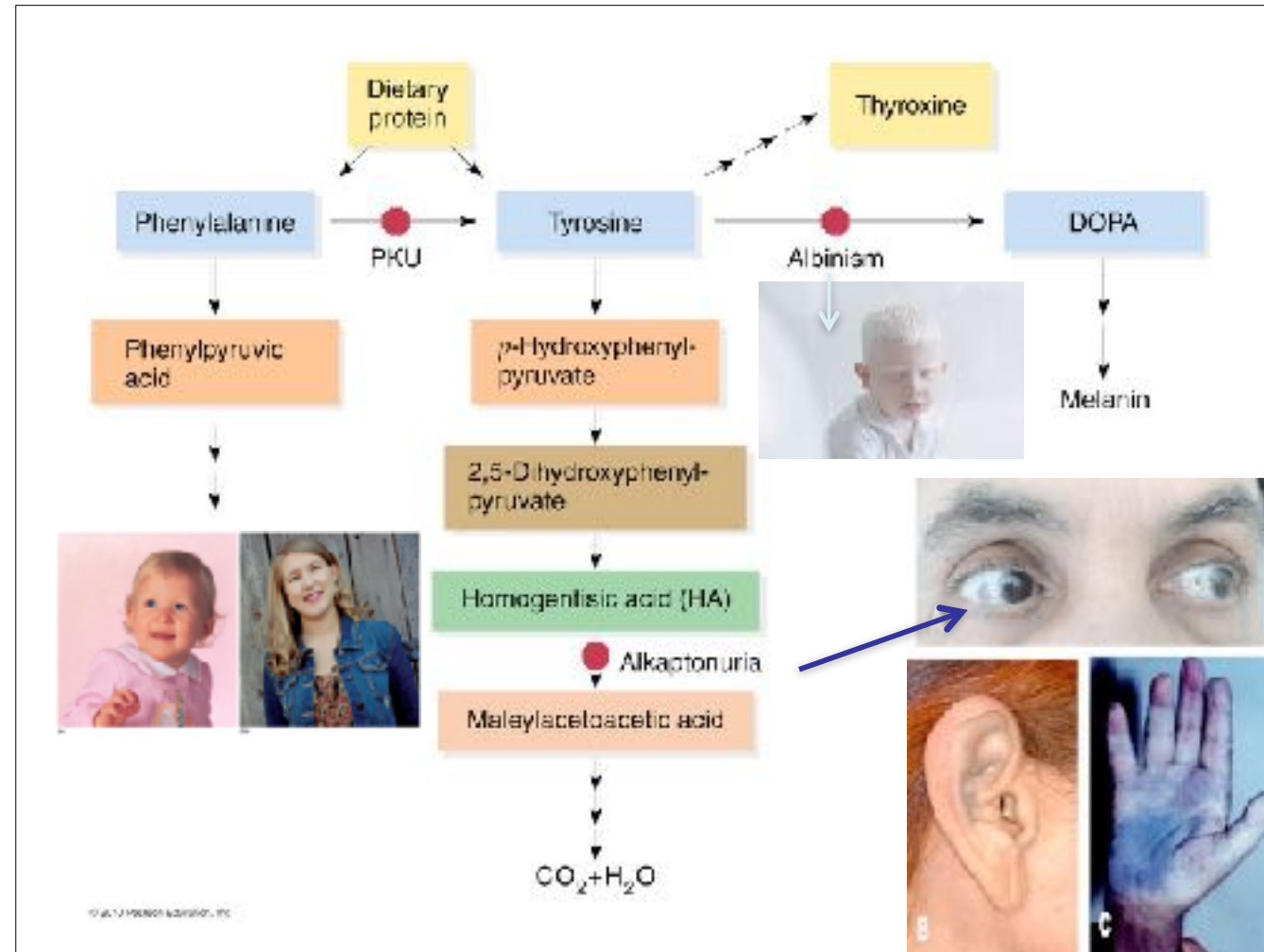


- **Daca este diagnosticata in prima luna de viata si se incepe terapia nutritionala adecvata, PKU are o evolutie si un prognostic bun, pacientii anavand o dezvoltare neuropsihica si motorie normala.**
- **Absenta diagnosticului precoce si a terapiei nutritionale se asociaza cu un prognostic prost, definit de retardul mintal, sever, profund, ireversibil.**
- **Diagnosticul dupa primele 6 luni de viata, urmat de instituirea rapida a terapiei, poate reduce din progresia leziunilor cerebrale, cu o recuperare partiala a deficitului neurologic si mental.**

Sfat genetic



- Fenilcetonuria este o boala monogenica autozomal recesiva. Parintii unui copil afectat cu fenilcetonurie au un risc de 25% de a mai avea alti copii afectati, indiferent de sexul acestora.
- O persoana afectata cu fenilcetonurie, care este diagnosticata la nastere si urmeaza toata viata dieta specifica hipoprotidica, poate avea o viata normala si se poate reproduce.
- Riscul acesteia de a avea copii afectati este 0% daca partenerul de viata nu este purtatorul aceleasi mutatii. Daca partenerul de viata este purtator, atunci cuplul are un risc de 50% de a avea copii afectati.
- **Femeile cu PKU care doresc sa aiba copii** trebuie sa urmeze o dieta hipoprotidica preconceptional si prenatal si sa pastreze un nivel al fenilalaninei intre 2 si 6 mg/dl.
- Nivelul crescut de fenilalanina la mame in timpul sarcinii poate duce la nasterea de copii cu microcefalie, greutate mica sau anomalii cardiace congenitale.



Albinismul

- **Transmitere AR**
- **Manifestări clinice.** Albinismul reprezintă o afecțiune caracterizată prin colorarea anormală a tegumentelor, părului și ochilor
- **Patogeneza.** Boala este determinată de mutații ale **genei TYR**. Gena TYR este localizată pe cromozomul 11q14-q21 și codifică enzima tirozinaza, enzimă localizată în melanocite. Tirozinaza este responsabilă de convertirea tirozinei în melanină.

Genetică și etiopatogenie. Albinismul este o boală genetică, cu transmitere autozomal recesivă, determinată de mutații ale genei TYR. Gena TYR este localizată pe cromozomul 11q14-q21 și codifică enzima tirozinaza, enzimă localizată în melanocite. Tirozinaza este responsabilă de convertirea tirozinei în melanină. Mutațiile acestei gene vor determina generarea unui tirozinaze complet inactive sau incomplete care vor avea drept consecință lipsa melaninei din melanocite (modificările tirozinei blochează calea de sinteză a melaninei).

Albinismul

- 1) Ocular
- 2) Oculo-cutanat



Albinismul oculo-cutanat tip 1 (AOC1A) reprezintă cea mai severă formă de albinism oculo-cutanat, în care lipsa producției de melanină se asociază cu un deficit sever de pigmentare al tegumentelor, părului și ochilor.

Incidența mondială a tuturor formelor de AOC este de 1/40000 de persoane; dintre acestea, AOC1A reprezintă 50% dintre situații printre pacienții caucazieni.

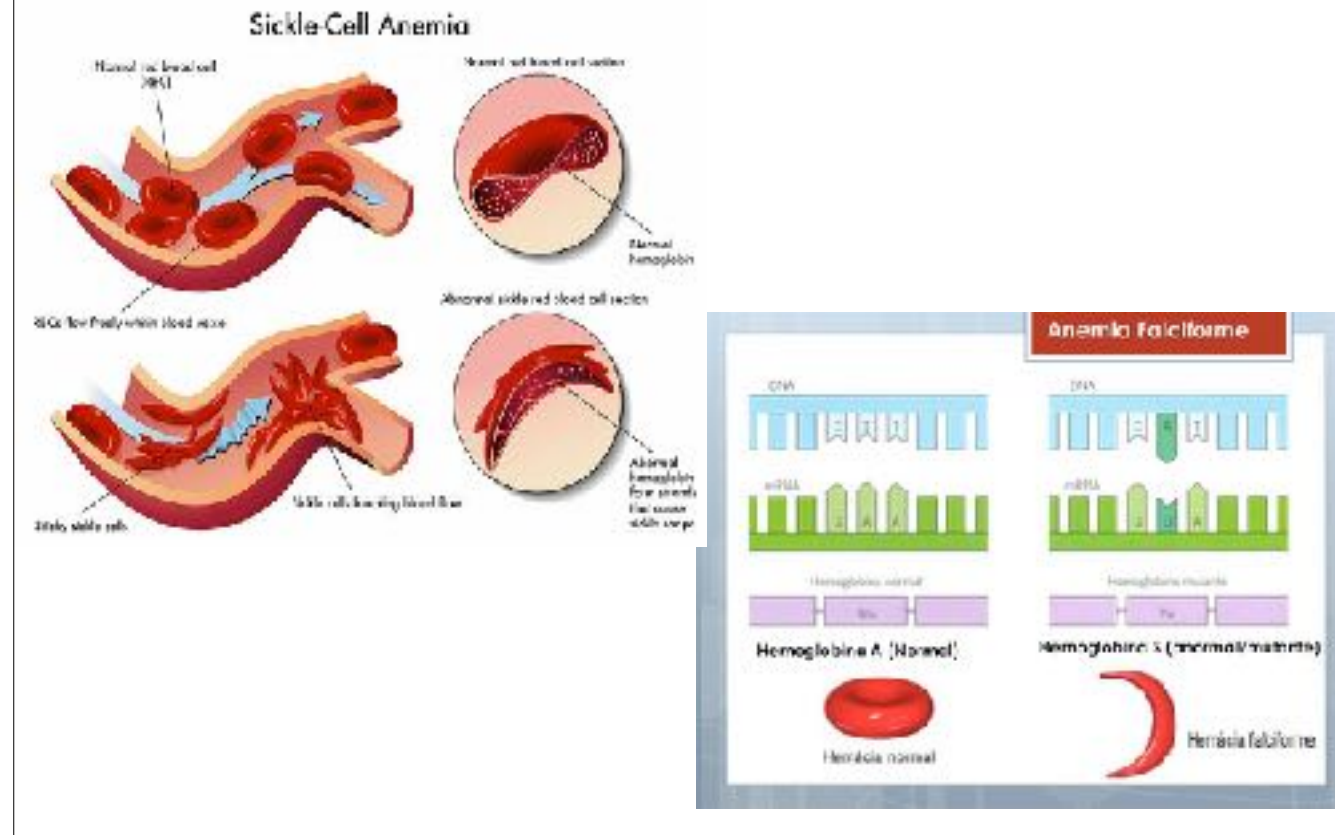
Tablou clinic. Persoanele afectate vor prezenta încă de la naștere o depigmentare severă a pielii și a părului, iris de culoare albastru-roze/albastru sau roz. Aceste caracteristici se vor păstra pe tot parcursul vieții.

Afectarea oculară poate include un nistagmus prezent încă de la naștere sau care se dezvoltă în primele 3-4 luni de viață și care va evolua în mica copilărie, o acuitate vizuală diminuată și un strabism alternant. Depigmentarea oculară este responsabilă de o fotofobie severă.



Afectarea cutanată poate fi caracterizată de prezența nevilor și efelidelor, de culoare roz. Pacienții au nevoie permanentă de protecție solară, fără de care pielea devine rugoasă, indurată, groasă și se pot dezvolta keratoze. Persoanele afectate de această patologie, prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinoame scuamocelulare și bazocelulare, dar melanomul este rar întâlnit..

Siclemia - drepanocitoza



1:400 la afroamericani, 1:600 restul populatiei, cea mai imp anomalie a Hb.

Siclemia este o boala transmisa genetic autosomal recesiva rezultind prin substitutia anormala a glutaminei cu valina in pozitia a sasea a moleculei hemoglobinei eritrocitelor.

In stare homozigota modif forma hematiilor la un nivel scazut al oxigenului, avand drept consecinta incapacitatea acestora de adaptare la dimensiunea capilarelor si drept urmare aderarea la endoteliul vascular si producerea unei hipoxii localizate.

Simptomatologia consecutiva acestei hipoxii: crize dureroase la nivelul oaselor si infarcte la nivelul splinei, rinichilor, plamanilor.

Pacientii cu siclemie prezinta o varietate de **defecte de crestere datorate maturatiei anormale osoase**.

Distrugerea prematura a acestor hematii va det si o anemie.

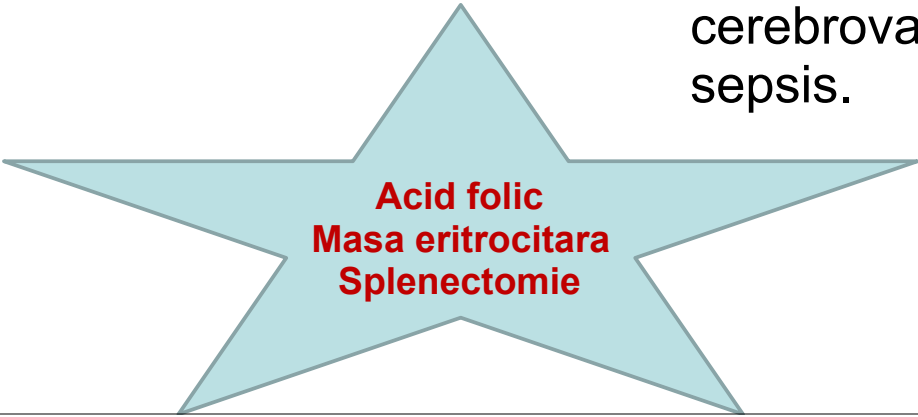
Infarctele de la niv splinei se asociaza cu un deficit imunitar.

Morbiditatea si mortalitatea asociate cu siclemia se datoreaza vaso-ocluziei. Dupa virsta de 10 ani crizele dureroase scad dar cresc complicatiile. Cei mai multi pacienti traiesc pina la o virsta mijlocie, majoritatea decedind pina la 50 de ani. Cauzele de deces sunt **tromboza, embolia pulmonara, infectia sau insuficienta renala. Decesele la virste tinere tind sa apara prin accidente cerebrovasculare sau sepsis.**

Anemia este tratata prin **administrare de acid folic, concentrat eritrocitar, splenectomie**.

Incotro?

- Hipoxia
 - crize dureroase osoase
 - Infarcte splenice (deficit imunitar), renale, pulmonare
- Vaso-ocluzia - deces
 - tromboza, embolia pulmonara, infectia sau insuficienta renala > 50 ani
 - < 50 ani - accidente cerebrovasculare sau sepsis.



**Acid folic
Masa eritrocitara
Splenectomie**

In stare homozigota modif forma hematiilor la un nivel scazut al oxigenului, avand drept consecinta incapacitatea acestora de adaptare la dimensiunea capilarelor si drept urmare aderarea la endoteliul vascular si producerea unei hipoxii localizate.

Simptomatologia consecutiva acestei hipoxii: crize dureroase la nivelul oaselor si infarcte la nivelul splinei, rinichilor, plamanilor.

Pacientii cu siclemie prezinta o varietate de **defecte de crestere datorate maturatiei anormale osoase**.

Distrugerea prematura a acestor hematii va det si o anemie.

Infarctele de la niv splinei se asociaza cu un deficit imunitar.

Morbiditatea si mortalitatea asociate cu siclemia se datoreaza vaso-ocluziei. Dupa virsta de 10 ani crizele dureroase scad dar cresc complicatiile. Cei mai multi pacienti traiesc pina la o virsta mijlocie, majoritatea decedind pina la 50 de ani. Cauzele de deces sunt **tromboza, embolia pulmonara, infectia sau insuficienta renala. Decesele la virste tinere tind sa apara prin accidente cerebrovasculare sau sepsis.**

Anemia este tratata prin **administrare de acid folic, concentrat eritrocitar, splenectomie**.

***Fibroza chistica a pancreasului
(mucoviscidoza)***

- Ce este FC?
- Care sunt cauzele FC?
- Ce simptomatologie caracterizeaza FC?
- Cum diagnosticam FC?
- Cum tratam FC?



***Fibroza chistica a pancreasului
(mucoviscidoza)***

- AR
- Gena CFTR (CF transmembranar conductance regulator) localizata pe comozomul 7
- Prevalenta
 - 1 /3000 nn – Caucazieni, America de Nord, Europa de Nord
 - 1 /7000 nn – Afroamericani
 - 1/90000 nn – Asiatici Hawai

Genetica FC

- O mutatie “vedeta”
 - 70% din FC
 - Deletie CTT in pozitia 508 a CFTR (ΔF_{508})
- Numeroase mutatii cunoscute(>1000)
- Mutatii necunoscute(~2%)

Fibroza chistica a pancreasului (mucoviscidoza)

CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	AT	C	TT	T	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe			Gly	Val
	506		508				510

Deleted in Δ F508

Δ F508 CFTR Sequence:

Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val
	506			

Fibroza chistica a pancreasului

1:2500

Mec: deletia unui triplet de baze ce determina pierderea unei molecule de fenilalanina in pozitia 508 a proteinei CFTR (cystic fibrosis tranmembrane regulator)

Proteina actioneaza ca un canal de clor de la nivelul plamanilor si pancreasului.

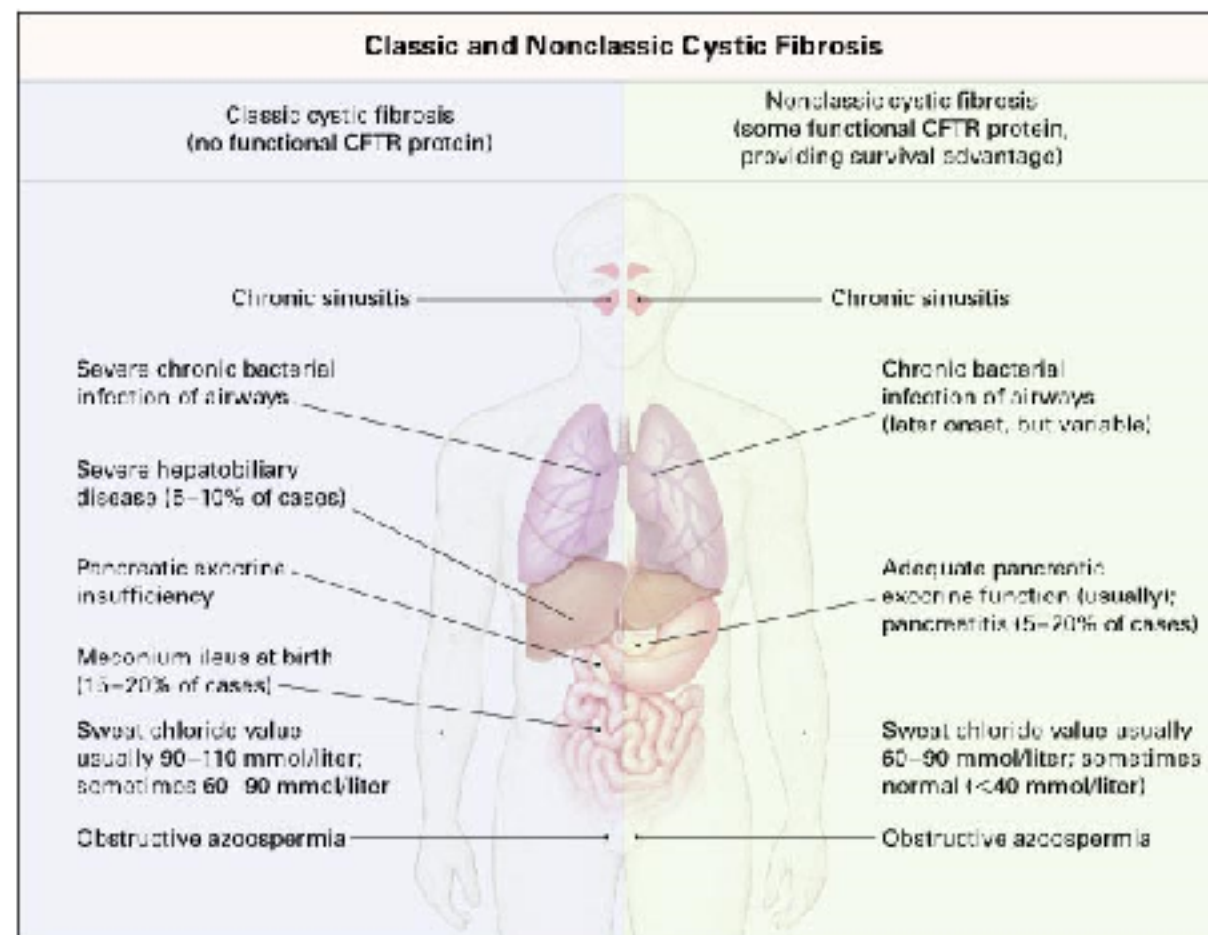
Table 4. Genotype-Phenotype Correlations

CFTR Genotype ¹		Range of Phenotypes ²
First Allele	Second Allele (or Homozygous)	
Classic (e.g., $\Delta F508$)	Classic	Classic >> nonclassic
Mild (e.g., A435E)	Classic or mild	Nonclassic > classic
R117H/5T	Classic or mild	Nonclassic > classic
R117H/7T	Classic or mild	Asymptomatic female or CBAVD > nonclassic
5T/TG13 or TG12	Classic or mild	CBAVD or nonclassic CF >> asymptomatic carrier
5T/TG11	Classic or mild	Asymptomatic > CBAVD
7T or 9T	Classic or mild	Asymptomatic
7T or 9T	7T or 9T	Asymptomatic

1. Patterns reflect dominant effect of "milder" alleles in compound heterozygotes. Classic alleles generally refer to Class I-III mutations; mild alleles refer to Class IV-V mutations exclusive of R117H and 5T alleles (see [Table 1C](#)).

2. Data derived from [Kiesewetter et al 1993](#), [Witt et al 1996](#), [Brock et al 1998](#), [Cuppens et al 1998](#), [Nak et al 1999](#), [Wang et al 2002](#), [McKone et al 2003](#), [Grieman et al 2004](#).

Combinatiile heterozigote ale mutatiilor sunt in stransa interrelatie cu fenotipul manifestat.



Alterarea transportului ionilor mentionati determina dezechilibre electrolitice si o depletie de apa la nivelul cailor respiratorii

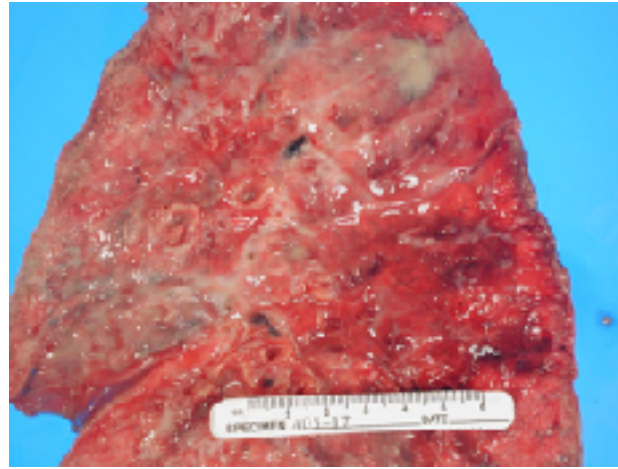
Consecinta este producerea de secretii viscoase obstructive la nivel pulmonar.

Acelasi lucru se intimpla si in pancreas, determinand instalarea unei fibroze si insuficiente pancreatice..

Exista si o afectare a tractului intestinal de tipul ileusului meconial.

Ca si test diagnostic: testul sudorii.

Pe dinauntru



Mucous in the airways cannot be easily cleared from the lungs.



TESTUL SUDORII

A mild electrical current pushes medicine into skin to cause sweating



Sweat is collected, and salt content is measured

 $\mathbb{E} \vdash \text{reflexive}$, interpreted

60 mMol/L – copii
70 mMol/L - adulti

Terapie si ingrijire

- **Controlul secretiilor excesive la nivel pulmonar**
- **Prevenirea obstructiei intestinale**

- Imbunatatirea prognosticului
 - >38% pacienti peste 18 ani
 - 13% pacienti peste 30 ani
- Rata de supravietuire
 - Barbati : 32ani
 - Femei : 29 ani



Directii terapeutice obligatorii

- Suport respirator



- Dieta hipercalorica

- Suport enzimatic la fiecare masa



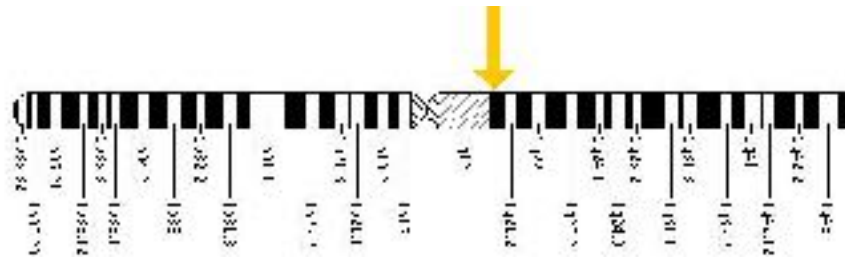
- Suplimente vitaminice

Boala Gaucher

- În 1882, în teza sa de doctorat, Phillipe Charles Ernest Gaucher (1854-1918) realizează, pentru prima dată, descrierea acestei boli, pe care Brill, în 1905, o va numi **boală Gaucher**.
- Eponimul de boală Gaucher, cea mai frecventă boală lizozomală cu transmitere autozomal recesivă, cuprinde seturile heterogene de semne și simptome prezente la pacienții cu deficiențe ale hidrolizei intracelulare a glucozilceramidei și glicosfingolipidelor înrudite.
- Frecvența bolii Gaucher în populația generală e estimată la 1 : 40.000 de nașteri, însă boala e specifică evreilor Ashkenazi; rezultatele au demonstrat că frecvența pentru două dintre cele mai comune mutații ale bolii Gaucher devine de 1 : 855 de nașteri în populația Ashkenază.

Fiziopatologia bolii Gaucher

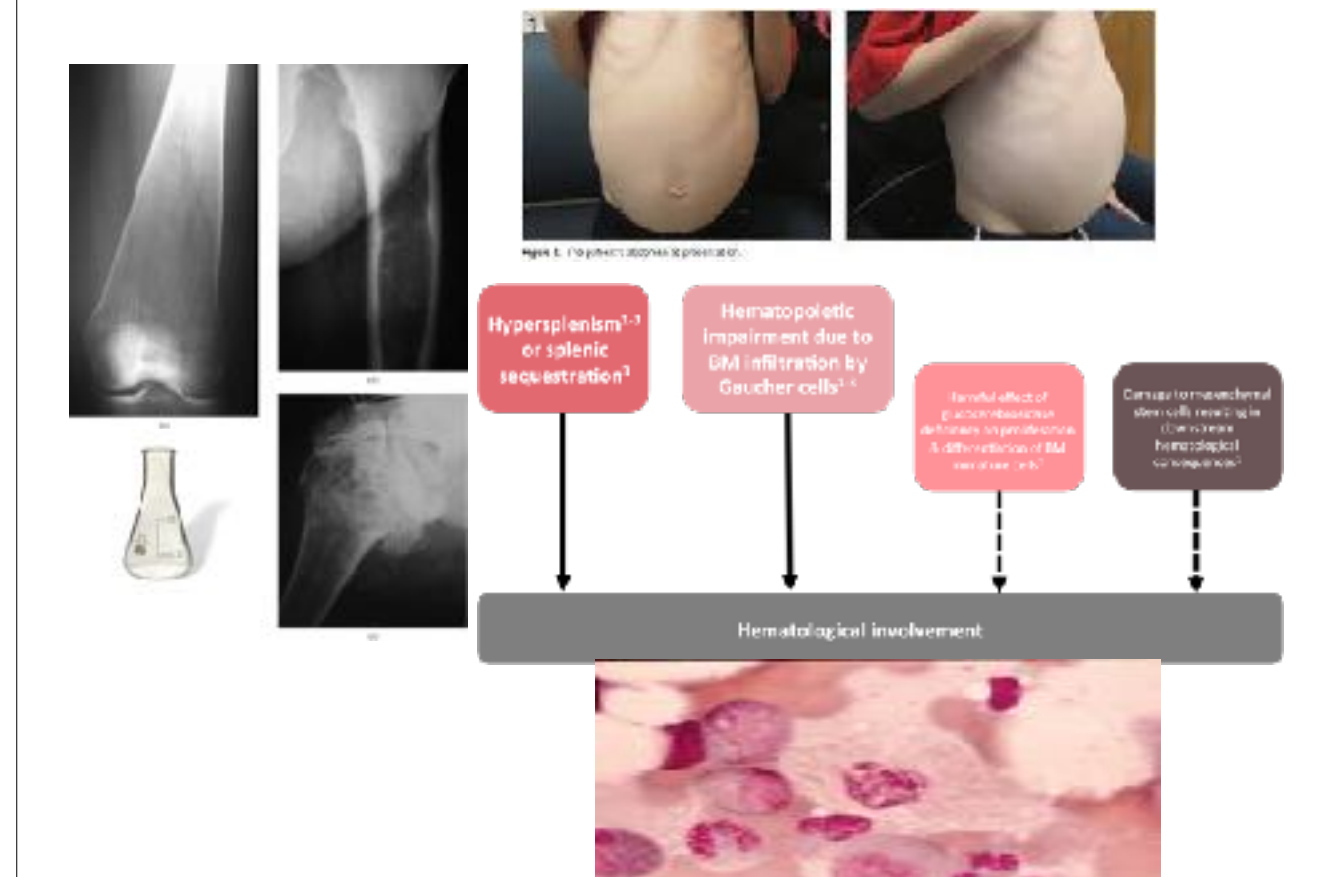
- Boala Gaucher este o boală genetică datorată unui *deficit al enzimei lizozomale β -glucozidaza acidă* (glucocerebrozidaza) ce intră, în mod normal, în ciclul de metabolizare al glicolipidelor de tipul glucozilceramidei
- β -glucozidaza este molecula ce favorizează desfacerea glucocerebrozidei în glucoză și ceramidă. În lipsa activității β -glucozidazei, glucocerebrozida (glucozilceramida) se acumulează în celule.
- Gena codificatoare pentru β -glucocerebrozidază, poartă denumirea de GCB și a fost localizată pe cromozomul 1q21-q31



Formele clinice					
Manifestări clinice	Tipul 1	Tipul 2	Tipul 3a	Tipul 3b	Tipul 3c
Debut	Copilărie/Adult	Nou născut	Copilărie	Copilărie	Copilărie
Hepatosplenomegalie	+ → +++	+	+++	+++	+
Hipersplenism	+ → +++	+	+++	+++	+
Crize osoase/fracturi	+ → +++	–	+++	+++	+
Evoluție neurodegenerativ	–	+++	++	+	
Supraviețuire	6-80+ ani	<2 ani	Decada 2-4	Decada 2-4	Decada 2-4
Predispoziție etnică	Evrei Ashkenazi	Panetnic	Suedezi Northern	Panetnic	Panetnic

Boala Gaucher – tip 1 (forma nonneurologică)

Triada diagnostică



Examenul radiologic a pus în evidență, la nivelul femurului, aspectul caracteristic de *flacon Erlenmeyer*, osteopenia și osteoscleroza apărute în contextul bolii (Imag. 3), iar **explorarea RMN** completează explorarea radiologică ilustrând infiltrarea masivă a măduvei osoase.

Boala Gaucher – tip 2 (forma neurologică)

- Este forma cea mai rară, dar și cea mai severă.
 - Debut : 3 luni
 - Afectarea neurologică: 6 luni
-
- Hemiplegie datorită lezării fasciculelor piramidale
 - Paraplegie
 - Afectare oculară: strabism fix bilateral
 - Tulburări de deglutiție
 - Mișcări coreo-atetozice. Mișcările involuntare pot afecta întregul corp, agitând pacientul pe timpul zilei, caracteristica lor majoră fiind permanența. Atetoză e caracterizată de prezența unor mișcări involuntare lente, neregulate de mică amplitudine, afectând, mai ales, capul, membrele și gâtul; aceste manifestări sunt rezultatul unei leziuni la nivelul nucleilor gri centrali.
 - Evoluția : letală, decesul survenind în jurul vârstei de nouă luni



Miracolul unui tratament

- **Tratament simptomatic**
- **Tratament curativ**
 - ✓ Boala Gaucher este prima boală lizozomală care a beneficiat de terapia prin substituție enzimatică
 - ✓ **Imiglucerază (Cerezyme)**, o formă de glucocerebrozidază recombinantă, produsă din culturi celulare de mamifere (Chinese Hamster Ovary cells – CHO).
 - ✓ **Prognosticul** este extrem de favorabil. Sub tratament substitutiv, ameliorarea clinică apare după doar 3-6 luni, iar cea biologică după 6-12 luni



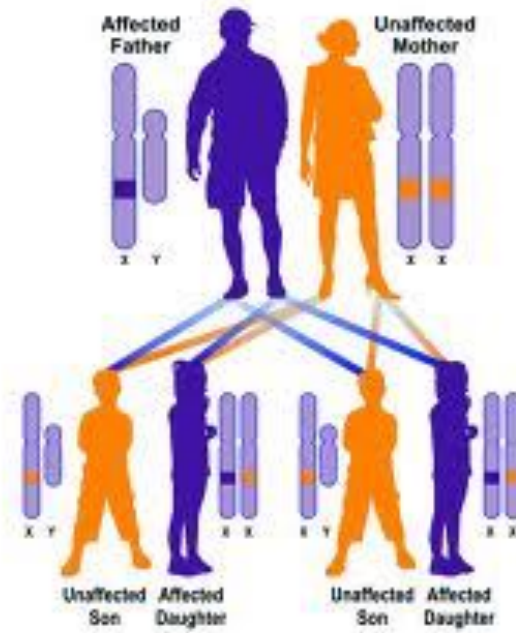
Transmiterea dominanta X-linkata

- Mutatia e localizata pe cromozomul X
- O singura alela mutanta → manifestarea patologiei

barbat hemizigot	→	afectat
femeie heterozigota	→	afectata

Barbat hemizigot

X-linked Dominant, Affected Father



Rahitismul hipofosfatemic



Cauza:

- mutatii ale PHEX
- proteina FGF23 +++ (Inabsorbție renală de fosfor, deficit de hidroxilare a vit D cu scăderea absorbției intestinale de Ca și P)

Soluție: suplimente nutritionale de fosfor și calcitriol (colecalciferol, forma activă a vitaminei D).

Genetică și etiopatogenie. Rahitismul hipofosfatemic familial este un rezultat al mutațiilor produse în mai multe gene; dintre acestea, cele mai frecvente sunt mutațiile genei [*PHEX*](#), responsabilă de rahitismul hipofosfatemic cu transmitere dominant X-linkată.

Gena PHEX codifică pentru factorul de creștere fibroblastic 23. Această proteină, în mod normal, inhibă capacitatea rinichilor de a absorbi fosfatul în circulația sanguină. Mutațiile acestei gene, vor determina modificarea cantității de factor de creștere fibroblastic 23, vor determina reducerea reabsorbției. Acest tip de rahitism ereditar este caracterizat de un dezechilibru al fosfaților în organism. Fosfatul joacă un rol esențial în formarea și creșterea osoasă la copii și în menținerea structurii osoase la adulți.

Nivelul de fosfat este controlat, în principal, de rinichi. Rinichii excretă excesul de fosfat în urină și îl reabsorb în circulație la nevoie. La persoanele afectate de RHFF, mutațiile genei *PHEX*, vor determina modificarea cantității de factor de creștere fibroblastic 23, care se va asocia cu o diminuare a reabsorbției tubulare renale proximale a fosfatului, ceea ce va antrena o reducere a excreției renale, o hipofosfatemie și o hiperfosfaturie și, prin urmare, lipsa unui nivel optim de fosfat la nivel sanguin, ce va împiedica dezvoltarea și menținerea unei structuri osoase normale și va permite dezvoltarea unui tablou clinic de rahitism. I de fosfat de către rinichi, ceea ce se va asocia cu o hipofosfatemie și un tablou clinic de rahitism.

Rahitismul hipofosfatic

- Durerile osoase, tendinta de fracturare a oaselor
- Diformitatile dentare, cresterea numarului de carii dentare
- [Aparitia tardiva a dentitiei](#)
- Micsorarea tonusului muscular,
- Oprirea cresterii, slabire progresiva
- Fontanela mai mare decat normalul
- O multitudine de diformitati ale scheletului, cum ar fi forma anormala a craniului (craniotabes,)



curbarea anormala a membrelor inferioare, sternul infundat sau proeminent, deformarea pelvisului si a coloanei vertebrale.

Rahitismul hipofosfatic

- Durerile osoase, tendinta de fracturare a oaselor
- Diformitatile dentare, cresterea numarului de carii
- [Aparitia tardiva a dentitiei](#)
- Micsorarea tonusului muscular,
- Oprirea cresterii, slabire progresiva
- Fontanela mai mare decat normalul
- O multitudine de diformitati ale scheletului, cum ar fi forma anormala a craniului (craniotabes),



curbarea anormala a membrelor inferioare, sternul infundat sau proeminent, deformarea pelvisului si a coloanei vertebrale.

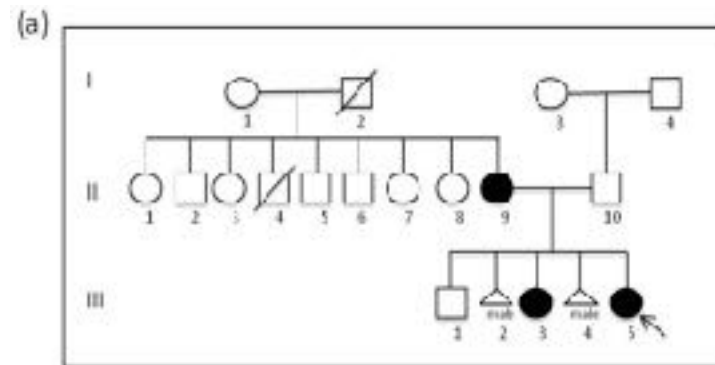


Prevalența: 1/143.000.

Ratio F/B: 20:1

IKBKG (vechiul *NEMO*).

Incontinentia pigmenti



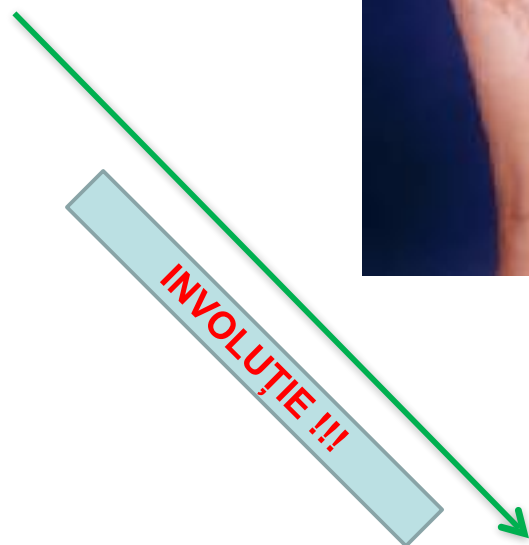
La prévalence à la naissance est d'environ 1/143 000. Le ratio femme/homme est de 20 :1.

L'IP est causé par des mutations familiales (10-25%) ou sporadiques *de novo* (>50%) du gène du modulateur essentiel de NF-kappa B *IKBKG* (anciennement connu sous le nom NEMO). Une délétion commune des exons 4-10 est retrouvée dans 80% des cas. L'incontinentia pigmenti touche 1 fille sur 10000. Chez les garçons, la présence du gène défectueux est létale à un stade précoce du développement fœtal conduisant à un avortement spontané dès les premiers mois de la grossesse. Les filles atteintes d'incontinentia pigmenti développent dès la naissance une éruption cutanée sous forme de vésicules, similaire à la varicelle ou herpes.



Les modifications de la peau évoluent en 4 étapes dans un ordre chronologique fixé:

la naștere apar vezicule la nivelul extremitatilor, cu distributie lineara pe un fond inflamator (eritematos);, dupa varsta de doua luni apar papule si leziuni keratozice (verucoase), distribuite linear; trunchiul devine hiperpigmentat, cu aspect de benzi lineare, paralele sau cu aspect de „stropi”; leziunile devin hipocrome si atrofice, pastrand aspectul linear, mai ales la nivelul membrelor inferioare.

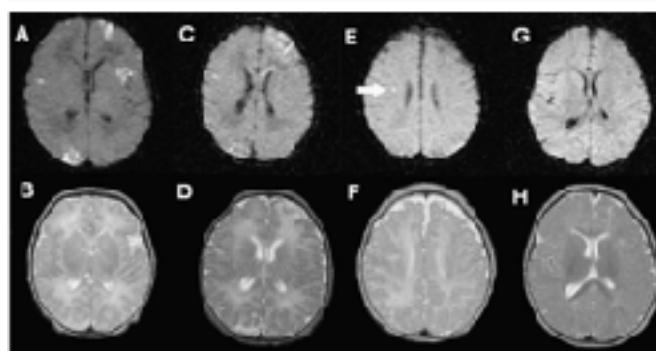


Extra-cutanat



Hair affection in incontinentia Pigmenti

• Areas of scarring alopecia on the vertex of the scalp



Environ 50% des manifestations de l'IP sont extra-cutanées. Une éruption dentaire retardée et des dents absentes et/ou coniques sont observées dans la plupart des cas. D'autres manifestations incluent une onychodystrophie, une alopécie et un large spectre d'anomalies ophtalmologiques avec néovascularisation rétinienne (NVR) conférant un risque de décollement rétinien et de microphthalmie. Les anomalies du SNC peuvent inclure une microcéphalie et un accident vasculaire cérébral néonatal, pouvant résulter en des convulsions et des troubles neurocognitifs et moteurs. La majorité (>60%) des patients sont normaux sur le plan neurologique.

What is Rett Syndrome?

- Boala neurodegenerativa
- A 2 a cauza de retard mental genetic
- Boala monogenica???? MECP 2 + gene X, Y ...

Criterii diagnostice

Primare

- Normalitate – 6 luni
- Involutie a perimetrului cranian
- Pierderea morticitatii mainilor: 6- 30 L
- Tulb de comunicare
- Tulb de limbaj
- Retard psiho-motor
- Stereotipii ala mainilor: aplauze, torsiune, lovire, spalare ...

Secundare

- Afectare respiratorie
- Anomalii EEG (crize convulsive, epilepsie)
- Hipotonie, distonie
- Anomalii osoase (scolioza, cifoca)
- Tulb vasomotorii
- Deficit motor
- Retard de crestere

Etape evolutive



DEBUT

6- 18 luni

Etapa neobservabila

Spectru autist: slab contact vizual, dezinteres pentru jocuri



INVOLUTIE ACCELERATA

- 1-4 ani
- Pierderea capacitatii motrice a mainilor si a limbajului
- Retard de crestera a carniului



ETAPA PSEUDO_STATIONARA

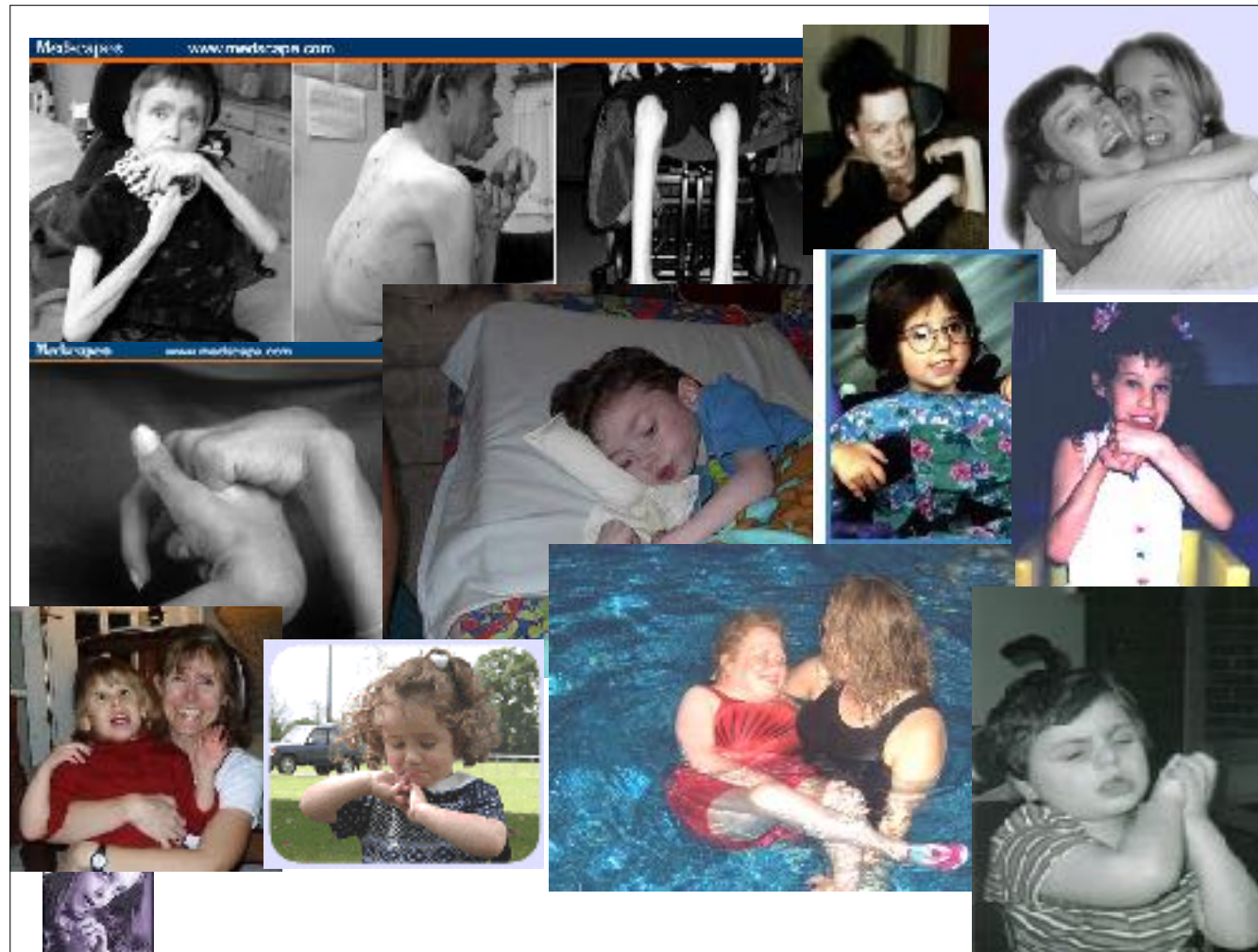
- 2-4 ani
- Apraxia, deficit motor, convulsii



PROGRESIE A DEFICITULUI MOTOR

Deficit motor pina la pierderea ambulatiei

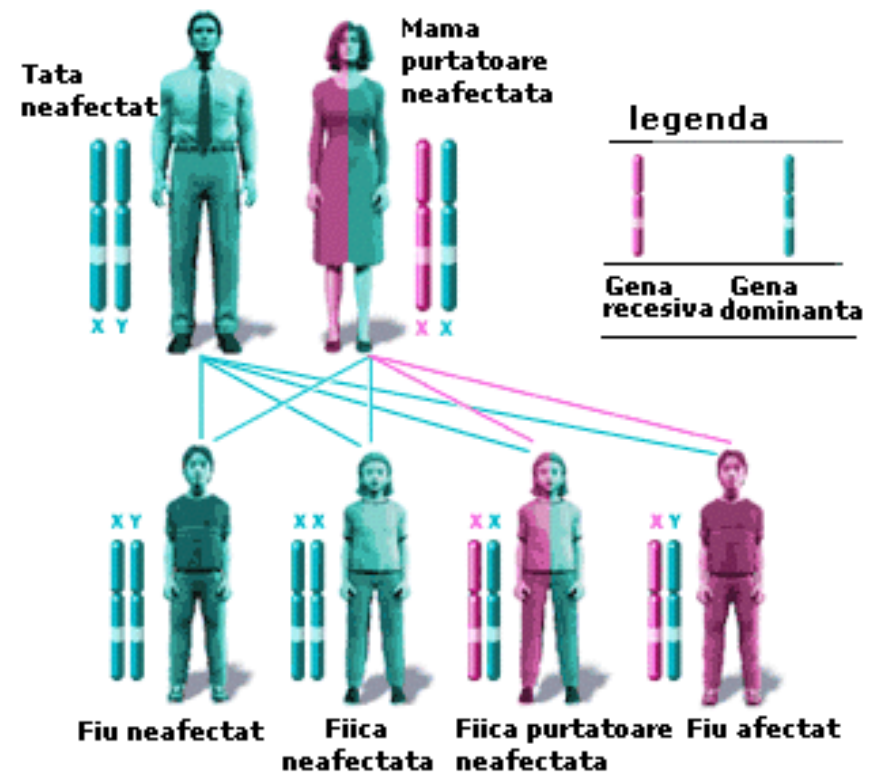
Reducerea stereotipiilor , ameliorarea contactului vizual



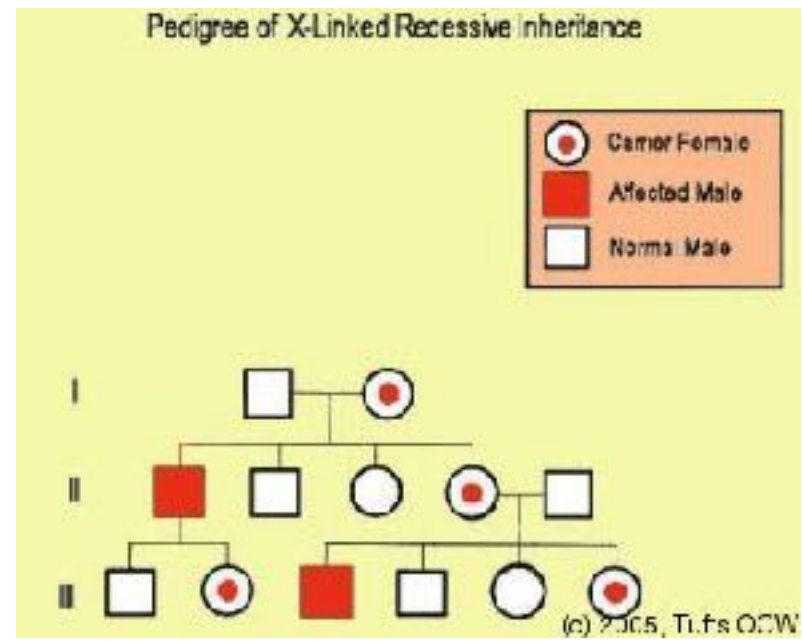
Transmiterea recesiv X-linkata

- ❖ Mai frecventa la sexul masculin
- ❖ Barbatul hemizigot NU transmite caracterul fiilor
- ❖ O femeie heterozigota transmite caracterul atat fiilor cit si fiicelor
- ❖ Femeile heterozigote, in principiu nu dezvoltă boala

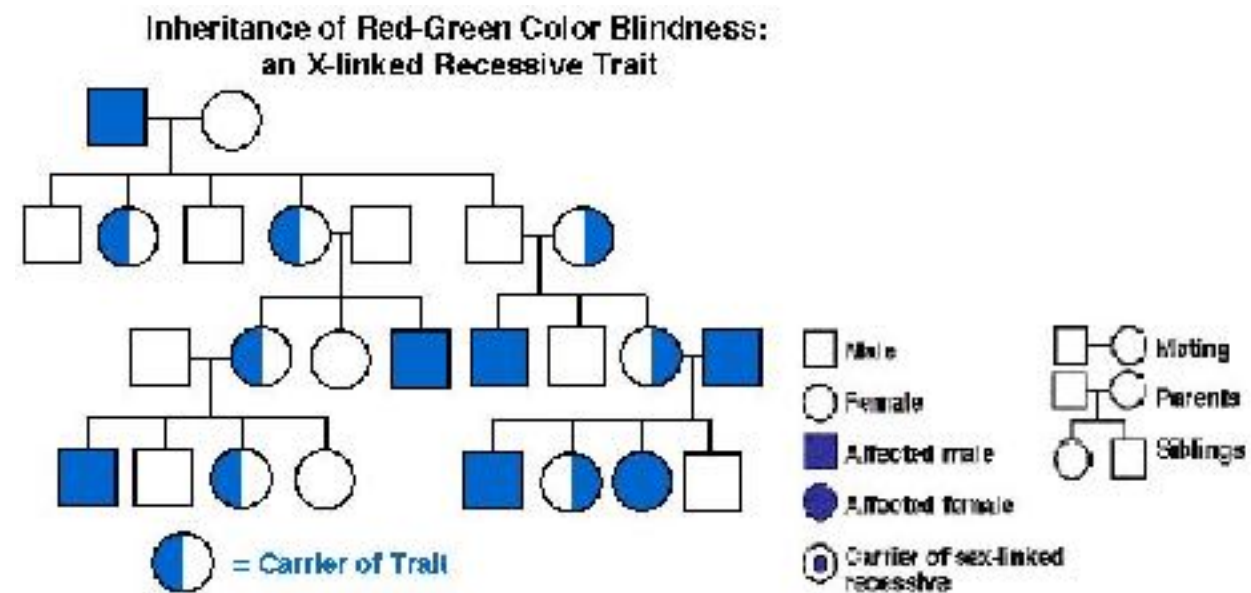
Femeie heterozigota



Femeie purtatoare



Barbat afectat



Particularitati – mutatii noi

I) Mutatii “de novo”

- in bolile genetice letale: 1/3 din cazuri sunt consecinta unor mutatii spontane

II) Mozaic germinal

- mai multi gameti purtatori ai mutatiei, care nu este regasita in celulele somatice ale mamei

Particularitati – femei afectate

- Stare heterozigota: inactivare X = selectie “paguboasa”
- Stare homozigota : rar, letalitate crescuta
- Anomalii citogenetice:
 - sindrom Turner
 - translocatii X/autozomi

Hemofiliile - tipuri

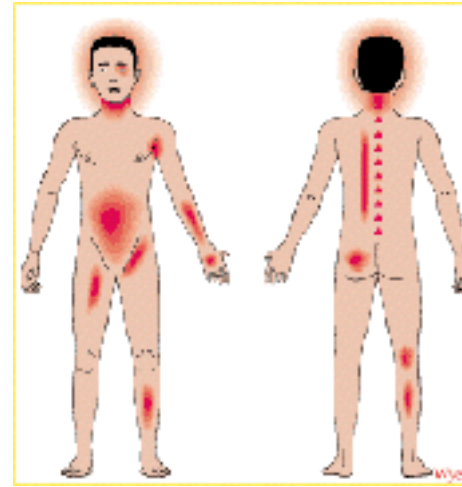
Boala ereditara caracterizata de o deficiente a coagularii singelui

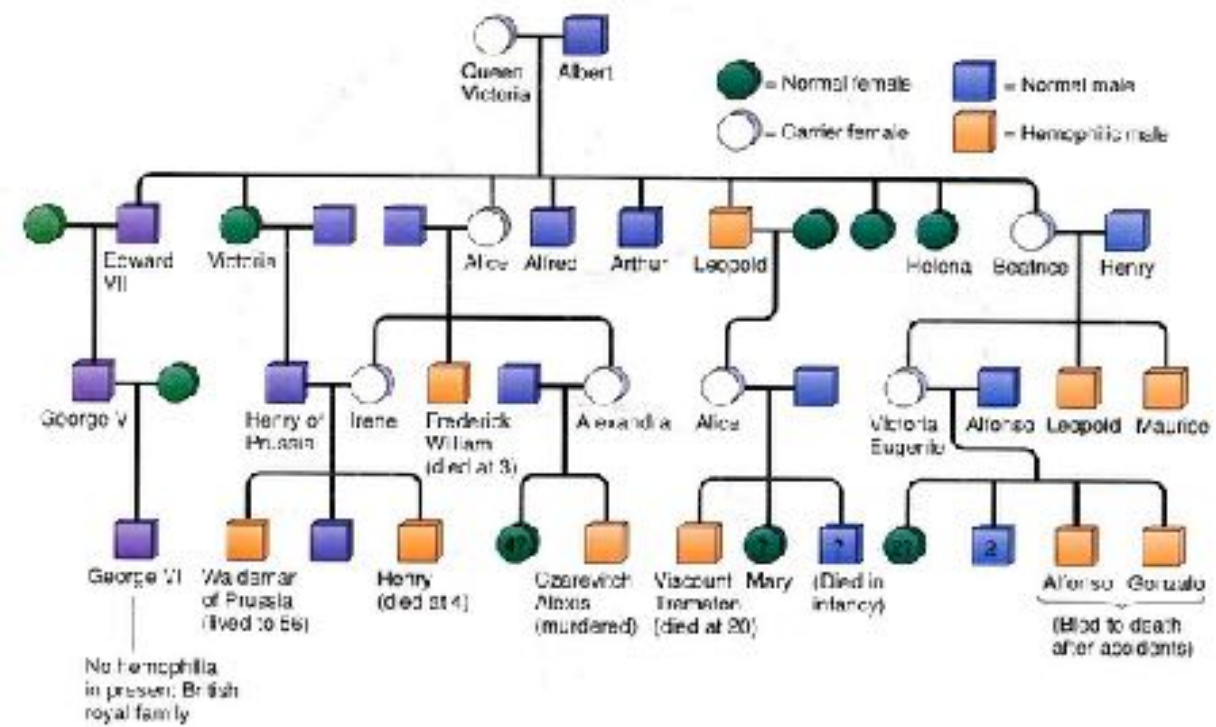
- **A (clasica)** : mutatia genei **factorului VIII**
 - Boala Willebrand
 - 1/5000
- **B (boala Craciunului)**: mutatia genei **factorului IX**
 - 1/20000
- **C (boala Rosenthal)**: mutatia genei **factorului XI**
 - 1/100000

Hemofiliile - forme

- 1) forma severa-** *in sange exista sub 1 % din cantitatea normala de factor de coagulare*
 - spontan in muschi, sub piele, in articulatii
- 2) forma medie-** *in sange este prezenta intre 1-4% din cantitatea de factor normala*
 - traumatisme mici si medii
- 3) forma usoara-** *pacientul are 5-30% din cantitatea normala de factor de coagulare ce caracterizeaza o persoana sanatoasa.*
 - interventii chirurgicale, extractii dentare

Hemofilia

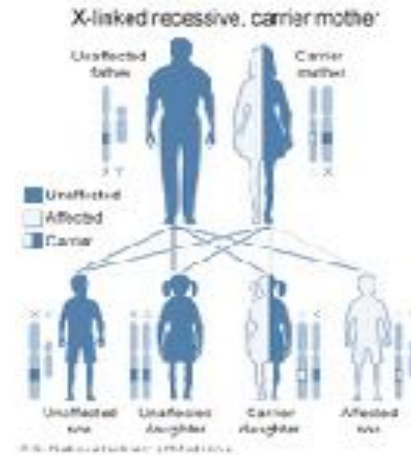




Hemofilia Regala

Duchenne de Boulogne

Distrofiile musculare Duchenne (DMD) și Becker (DMB) fac parte din categoria miopatiilor, fiind boli neuromusculare datorate mutațiilor genei DMD, ce codifică pentru una dintre proteinele fibrei musculare: distrofina. Fără predispoziție etnică, rasială sau demografică.

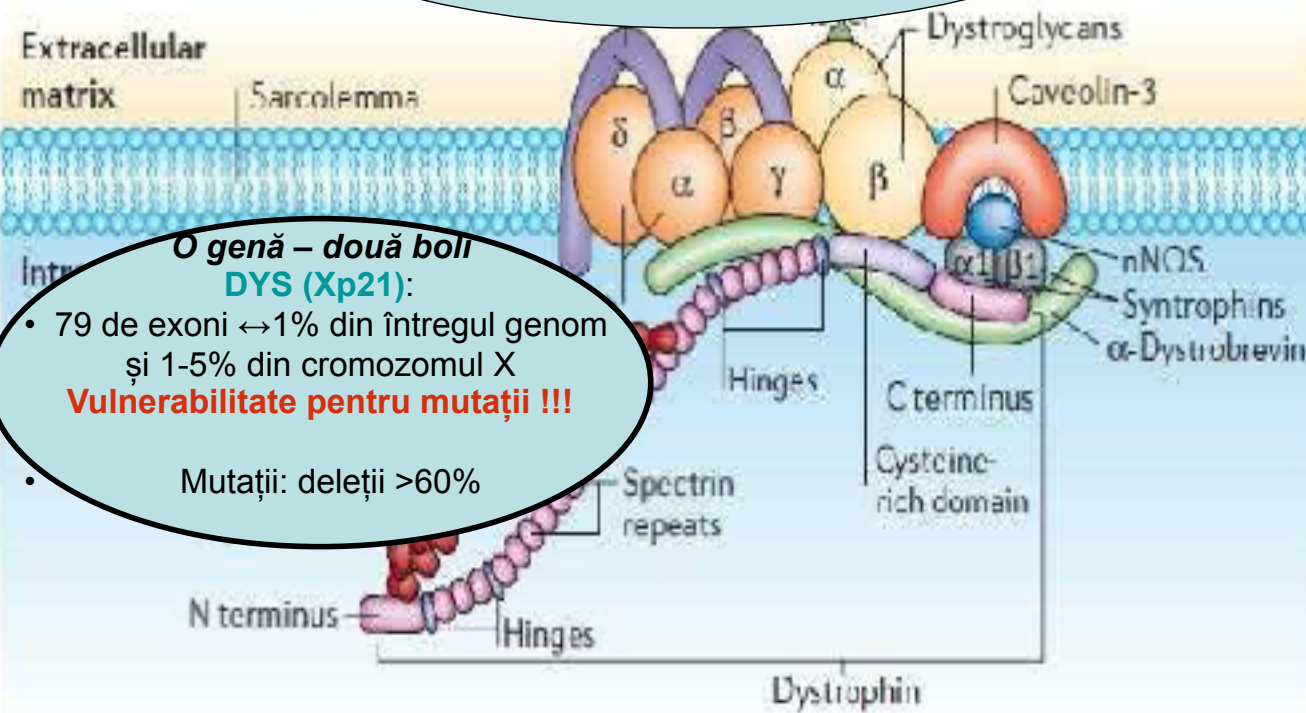


- *Boală cu transmitere recesiv X-linkată*
- *Incidență: 1/3500 nn de sex masculin*
- *Femeile: purtătoare asimptomatice*

Distrofina

Mușchi striati, netezi, creier

**Modificări distrofina → fragilizarea membranei
fibre musculare !!!**



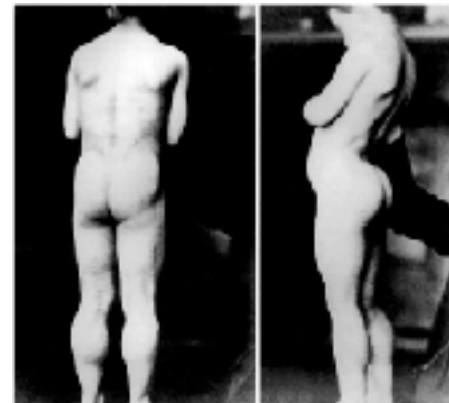
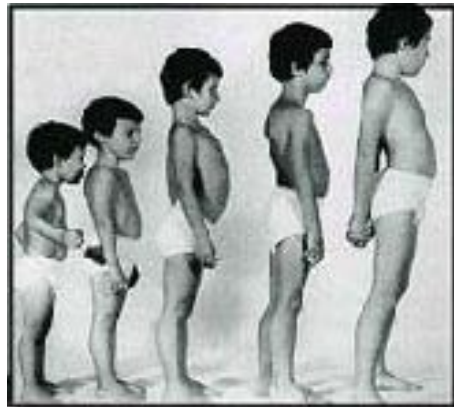
O genă – două boli

DYS (Xp21):

- 79 de exoni ↔ 1% din întregul genom
și 1-5% din cromozomul X
Vulnerabilitate pentru mutații !!!

- Mutații: deleții >60%

Tabloul clinic evolutiv



- 2-3 ani: reducerea progresivă a capacității de a merge, fatigabilitate, mers legănat, incapacitatea de a urca scările, incapacitatea de a se ridica din poziția ghemuit, așezat, culcat, fără sprijin pe genunchi (**semnul Gowers**)
- **hipertrofia molețelor**
- pierderea capacității de a merge înainte de 13 ani
- modificări osteo-articulare: retracții tendinoase, scolioză progresivă
- diminuarea funcției pulmonare → infecții respiratorii
- afectare cardiacă ↑ cu vârsta
- status nutrițional deficitar (tulburări de deglutiție)
- +/- manifestări din spectrul psihiatric

Debut diagnostic

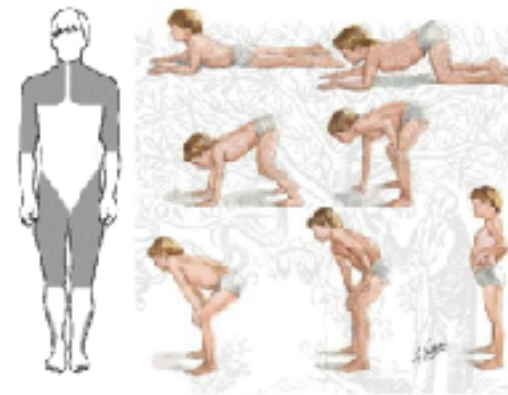
Examenul clinic al cazului index este elementul care orientează diagnosticul, fiind totodată și prima sursă de eroare datorită asemănării între simptomele diferitelor forme de distrofinopatii.

➤ ***Prezumție diagnostică***
întâmplătoare: 5600 UI/l

Orientare diagnostică

- CPK : 62196 (U/l)
- **moderată hipotonie:**
 - axială
 - la nivelul membrelor inferioare

- ***Examen obiectiv sugestiv***
 - pseudohipertrofia moleților
 - mers leganat, dificultate la urcatul și coborâtul scărilor
 - semn Gowers pozitiv



DMD feminin

➤ femei asimptomatice

- Analize uzuale → indemne de DMD

Analiza moleculară: nepurtătoare



Transmitere similară
populației generale

➤ Mama caz index: afectare cardiacă

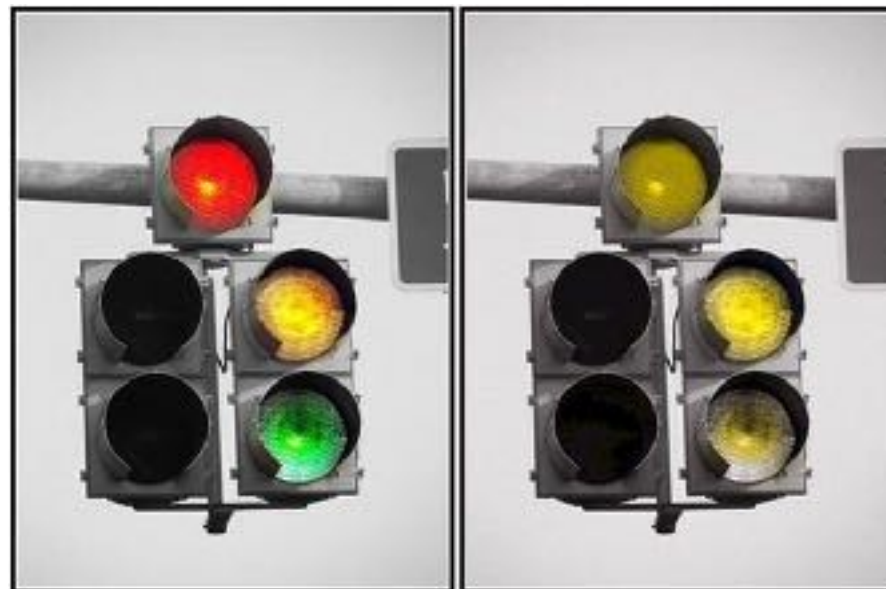
- CK = 598 U/L → suspect purtător DMD

Analiza moleculară: purtătoare



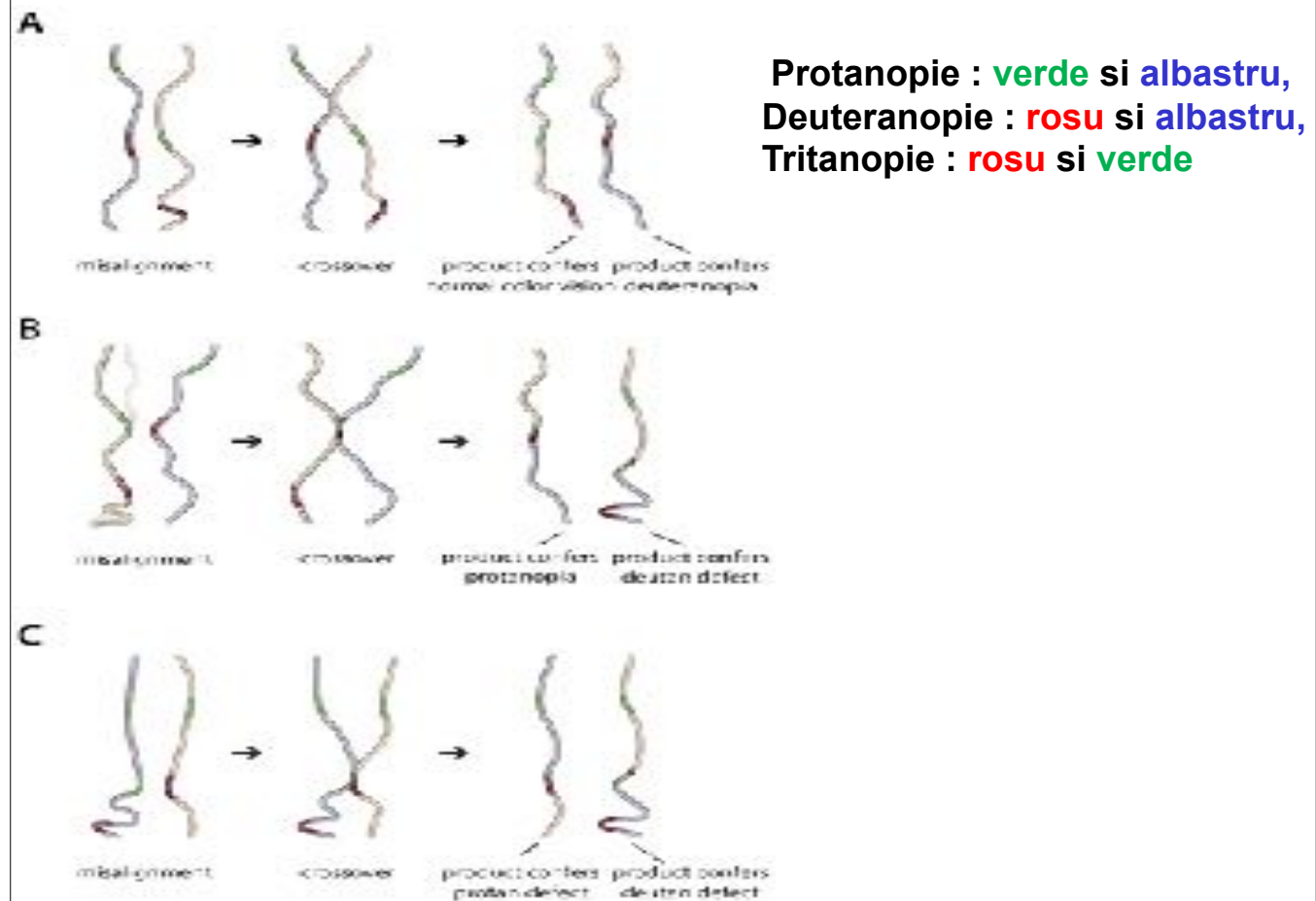
Mutație somatică → diagnostic prenatal

Daltonismul



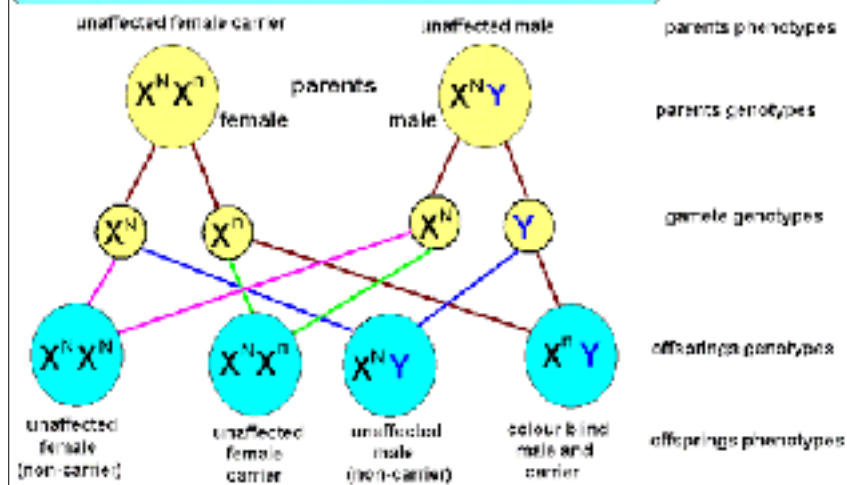
Vederea colorata se realizeaza cu ajutorul activitatii a trei gene diferite ce codifica pentru trei proteine ce vor permite vizualizarea a trei pigmenti diferiti: rosu, verde si albastru. Genele ce codifica pt rosu si verde sunt localizate pe cromozomul X, iar gena ce codifica pt albastru se afla pe cromozomul 7.

Crossing over patologic



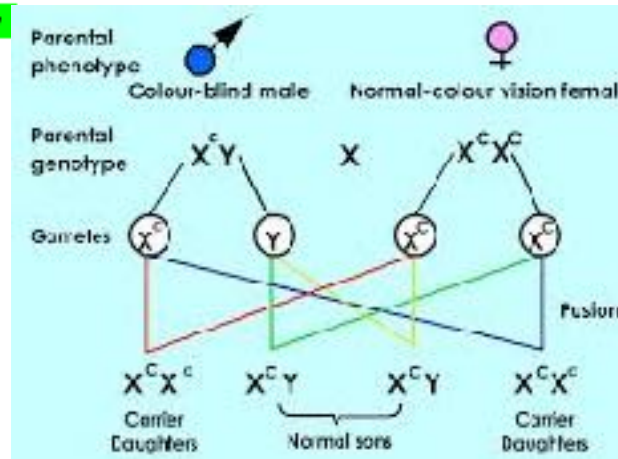
A genetic diagram for the inheritance of colour blindness

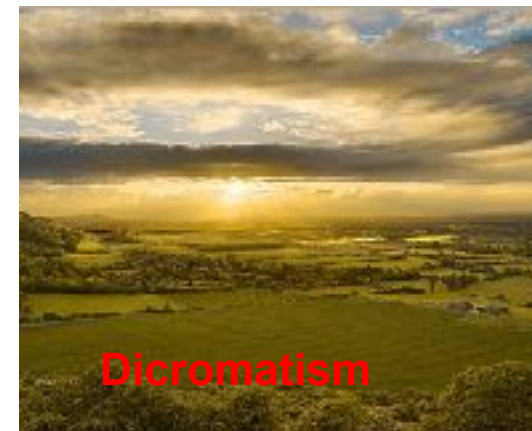
© Dr Phil Brown



Riscul transiterii

N is the normal colour vision allele n is the faulty recessive colour vision allele





Monocromatismul (acromatismul)

Reprezinta absenta completa a perceptiei culorilor. Este o boala f rara, 1 la 40000 de persoane. Cei afectati ce aceasta boala vad lumea in alb, negru si nuante de gri.

Dicromatismul (perceptia doar a doua culori primare)

ø Protanopie : perceptia culorilor verde si albastru,

ø Deuteranopie : perceptia culorilor rosu si albastru,

ø Tritanopie : perceptia culorilor rosu si verde

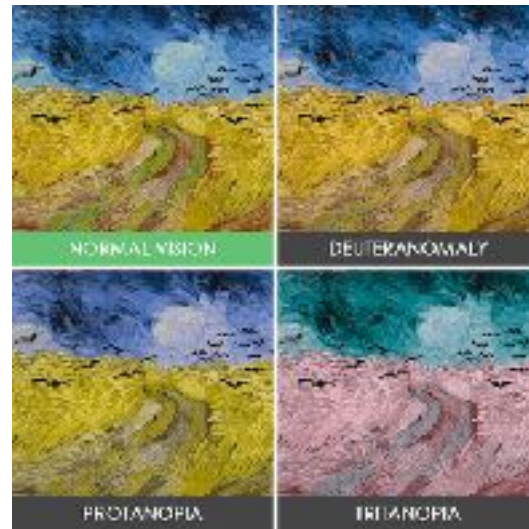
3) Tricromat anormal (perceptia tuturor celor trei culori primare, dar cu o intensitate redusa)

ø Protanomal : perceptia deficitara a culorii rosii,

ø Deuteranomal : perceptia deficitara a culorii verzi,

ø Tritanomal : perceptia deficitara a culorii albastre

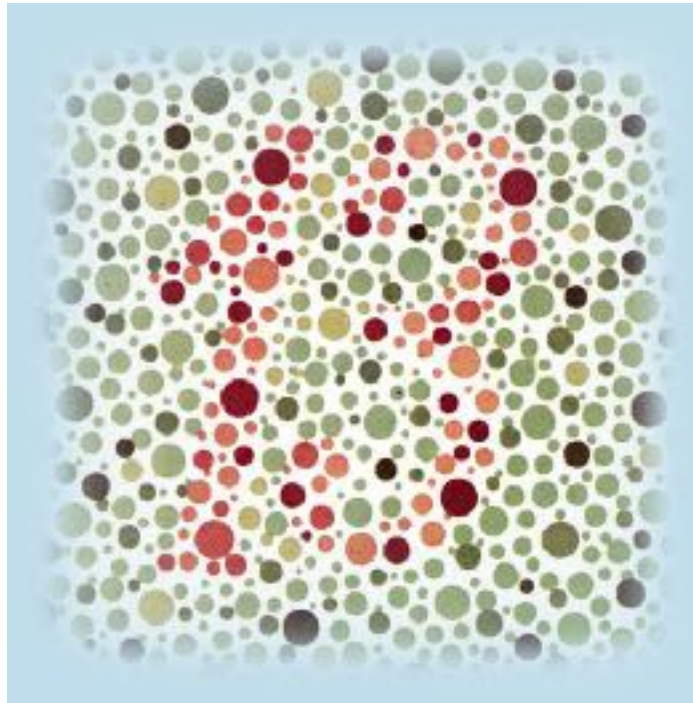
Cum ar fi fost fara?



Protanopie : perceptia culorilor verde si albastru,
Deuteranopie : perceptia culorilor rosu si albastru,
Tritanopie : perceptia culorilor rosu si verde



Problema si solutie



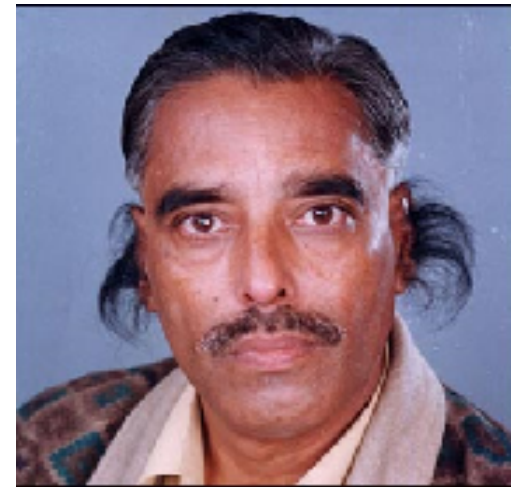
Ochelarii inventați de american funcționează pentru cei cu deficiențe vizuale, însă doar culorile roșu și verde sunt cele amplificate astfel încât să poată fi văzute de persoanele daltoniste.

Transmiterea Y-linkata

Caracter dominant

NU sunt afectate fetele

Hypertrichosis pinnae



Sindromul Ambras



Le noble Pedro Gonzales, né à [Ténérife](#), dans les [îles Canaries](#) vers [1537](#), est probablement le plus célèbre d'entre eux. Il vint enfant à la cour d'Henri II où on le considérait d'abord comme un singe familier avant de s'intéresser à lui de plus en plus^{[3](#)}. Son hypertrichose fut étudiée et peinte au XVIe siècle. Le tableau se trouve à [Vienne](#), et fait partie de la collection du château d'Ambras. L'hypertrichose fut donc également nommée syndrome d'Ambras^{[4](#),[5](#)}.

[Julia Pastrana](#) connue comme « la femme-singe » ou « la femme la plus laide du monde »

- <https://www.youtube.com/watch?v=KaSXIWuJIWk>
- <https://www.youtube.com/watch?v=ye7TjJiletc>