

BOLI X-LINKAT RECESIVE

EXEMPLE DE BOLI CU TRANSMITERE X-LINKAT RECESIVĂ:

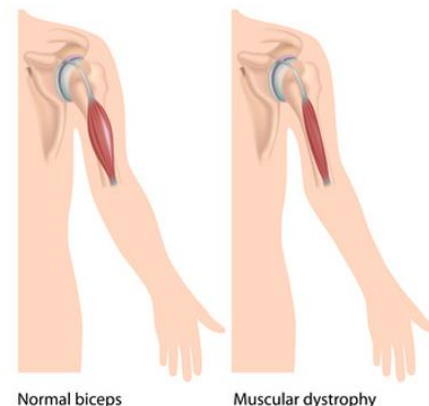
- **Distrofia musculară Duchenne**
- **Distrofia musculară Becker**
- **Hemofilia A**
- **Hemofilia B**
- **Cecitatea pentru culori (Daltonismul)**
- **Sindromul Kallman**

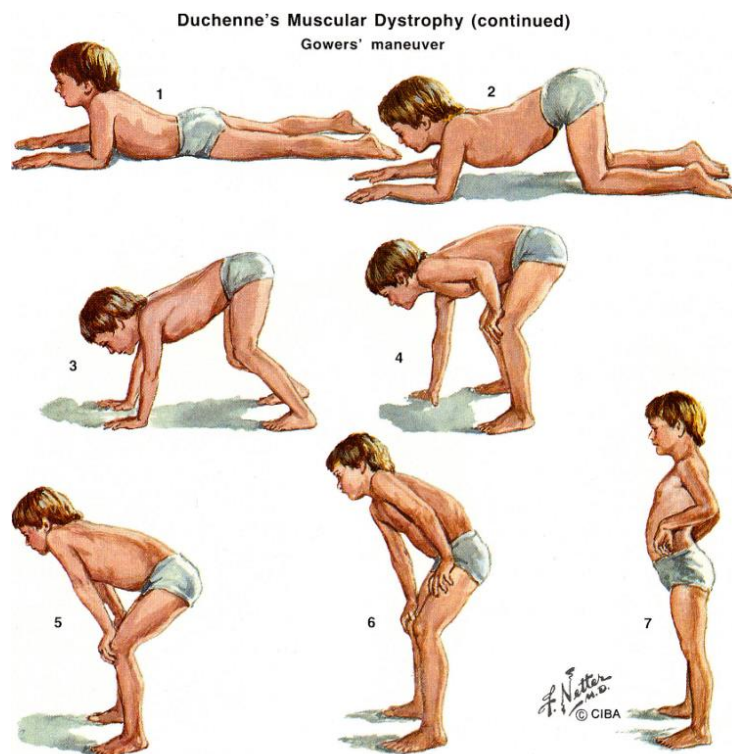
Distrofia musculară Duchenne

❑ Incidență: 1/3500 nou-născuți de sex masculin.

Semne clinice:

- distrofie musculară cu evoluție rapidă
- debutul bolii la 2-3 ani cu stare de slăbiciune, pierderea progresivă a forței musculare, inițial sunt afectate membrele inferioare, apoi și alte grupe musculare, inclusiv musculatura respiratorie
- dificultăți la alergat și ulterior la urcatul scărilor
- în stadiile avansate este afectată musculatura respiratorie ce determină decesul pacienților prin insuficiență respiratorie sau cardiacă în jurul vârstei de 20 de ani
- retard mintal moderat, cu o reducere medie a IQ-ului cu 20 de puncte.





Characteristically, child arises from prone position by pushing himself up with hands successively on floor, knees and thighs, because of weakness in gluteal and spinal muscles. He stands in lordotic posture.

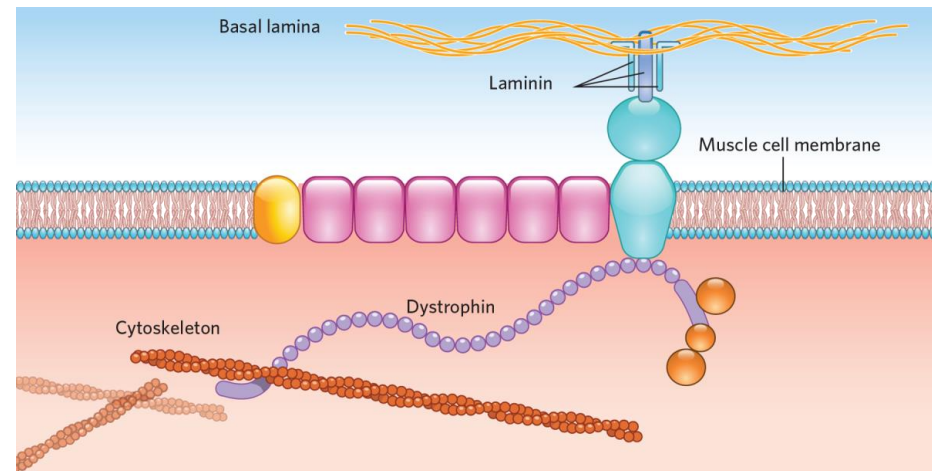
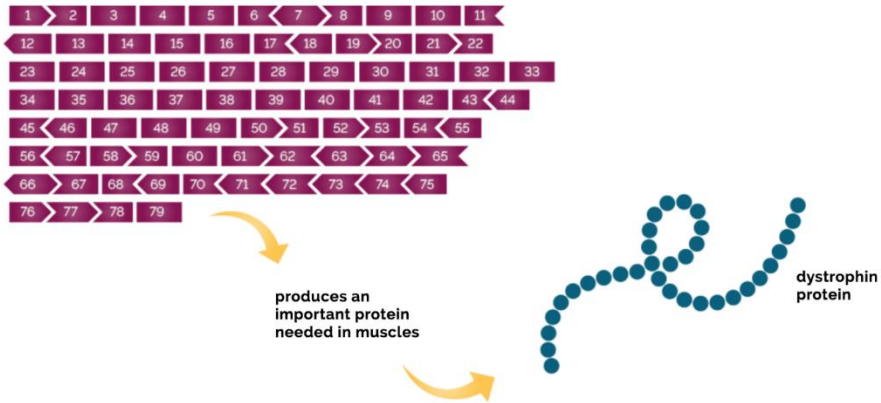
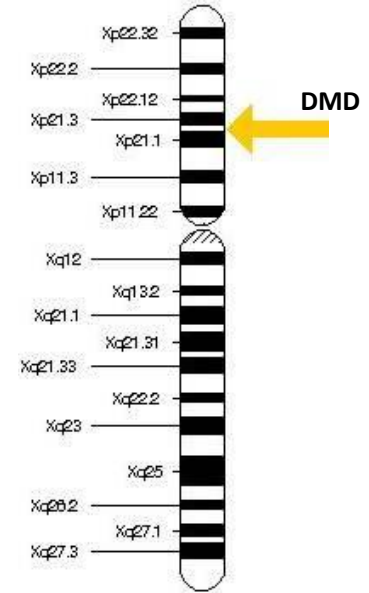


În stadiile avansate apare pseudohipertrofia musculaturii gambei datorită înlocuirii mușchiului distrus cu țesut fibros.

Manevra Gowers este caracteristică: pacientul se ridică din clinostatism în ortostatism sprijinindu-se pe genunchi (se cațără pe sine însuși).

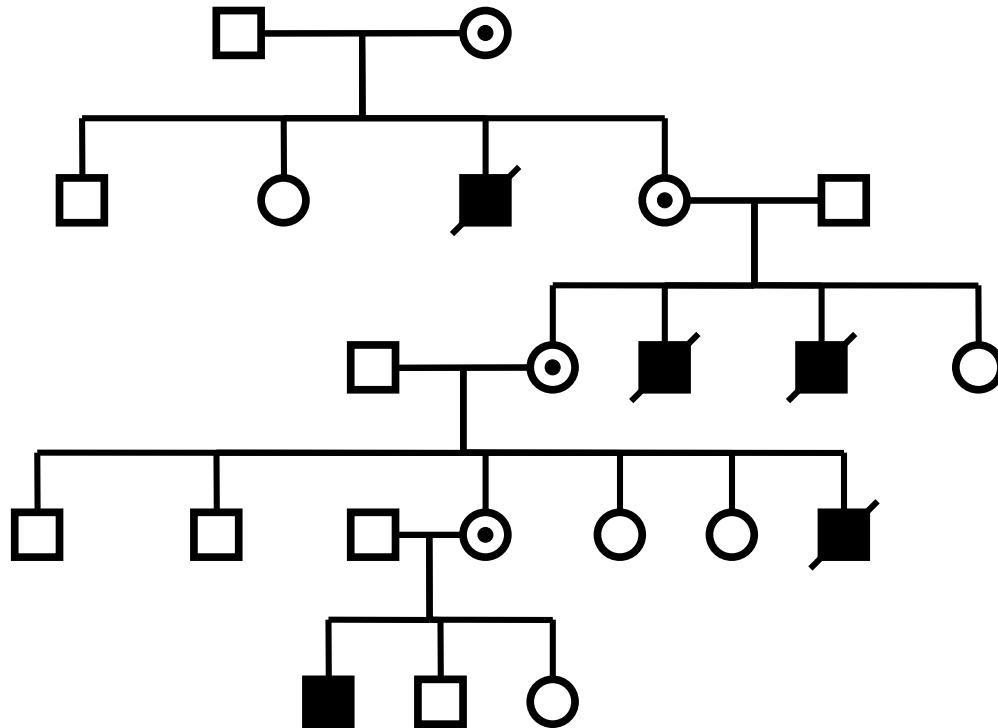
PATOGENEZĂ

- boala este cauzată de mutații ale genei DMD, localizată pe cromozomul X (Xp21.2)
- gena codifică o proteină – **distrofina**, care se exprimă în mușchii scheletici, miocard și în creier.
- **distrofina are roluri importante în organism:**
 - menține integritatea membranei (sarcolemei) prin legarea actinei citoscheletului de lamina matrixului extracelular
 - contribuie la buna funcționare a joncțiunilor sinaptice.



Mutațiile genei DMD sunt în majoritate deleții (60%), mutațiile punctiforme sunt prezente la 1/3 din cazurile cu distrofie musculară Duchenne

DMD Arbore genealogic



Bărbații nu pot transmite boala, deoarece este letală, decesul survenind în jurul vârstei de 20 ani.

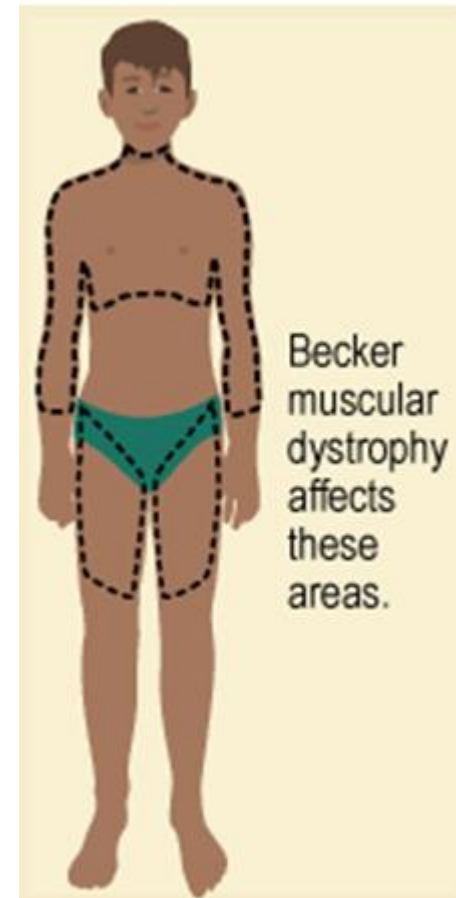
Mutațiile *de novo* sunt prezente la 1/3 din cazuri.

Distrofia musculară Becker

- incidență – 1/30000 nou-născuți de sex masculin
- evoluție mai lentă și cu un tablou clinic mai blând decât în cazul distrofiei musculare Duchenne

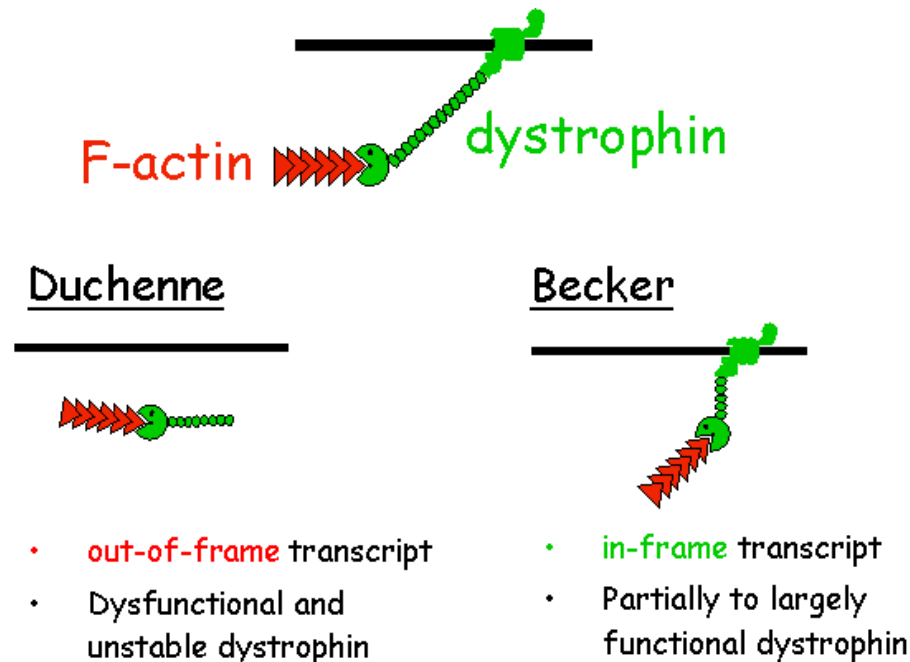
SEMNE CLINICE

- simptomele distrofiei musculare Becker sunt în general mai puțin accentuate decât ale miopatiei Duchenne
- vârsta medie de apariție a simptomelor este după 12 ani
- capacitatea de mers este păstrată după vârsta de 16 ani, iar deformarea coloanei vertebrale este mai rară
- funcția intelectuală nu este alterată
- afectarea cardiacă este mai puțin severă decât în miopatia Duchenne.



PATOGENEZA

- boala este determinată de mutații ale genei DMD pentru distrofina, dar cu consecințe mai puțin severe, în sensul că pacienții manifestă tulburări de mers mai ușoare (mutații în aceeași genă – DMD cauzează distrofia Duchenne)
- femeile purtătoare nu manifestă boala (sunt și cazuri rare de femei care prezintă manifestări clinice)
- distrofina, absentă în boala Duchenne, se găsește în cantitate insuficientă, îndeplinindu-și doar parțial funcția.

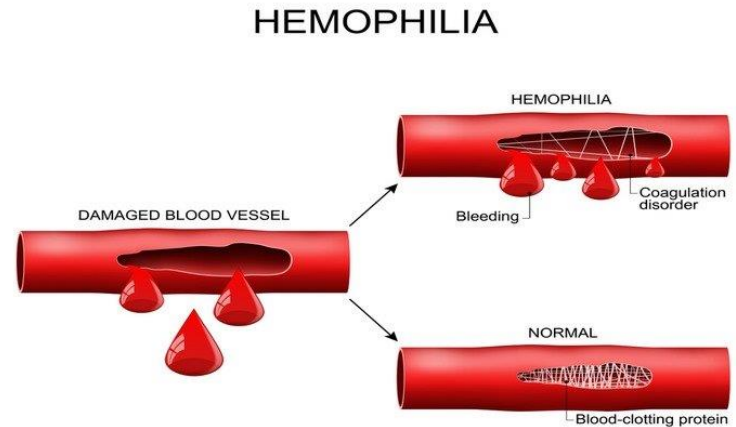
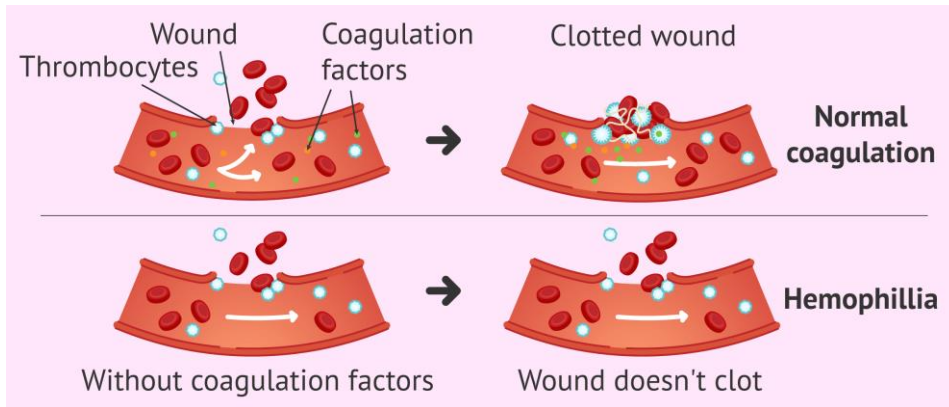


Hemofilia A și Hemofilia B

- ❑ Hemofilia tip A este boală cauzată de mutații ale genei ce codifică factorul VIII de coagulare.
- ❑ Hemofilia B este o boală cauzată de mutații ale genei ce codifică factorul IX.

Incidența hemofiliei A este de 1:5000 -10000 nou-născuți de sex masculin.

Hemofilia A este de 4-6 ori mai frecventă decât hemofilia B (1/30 000-50 000).



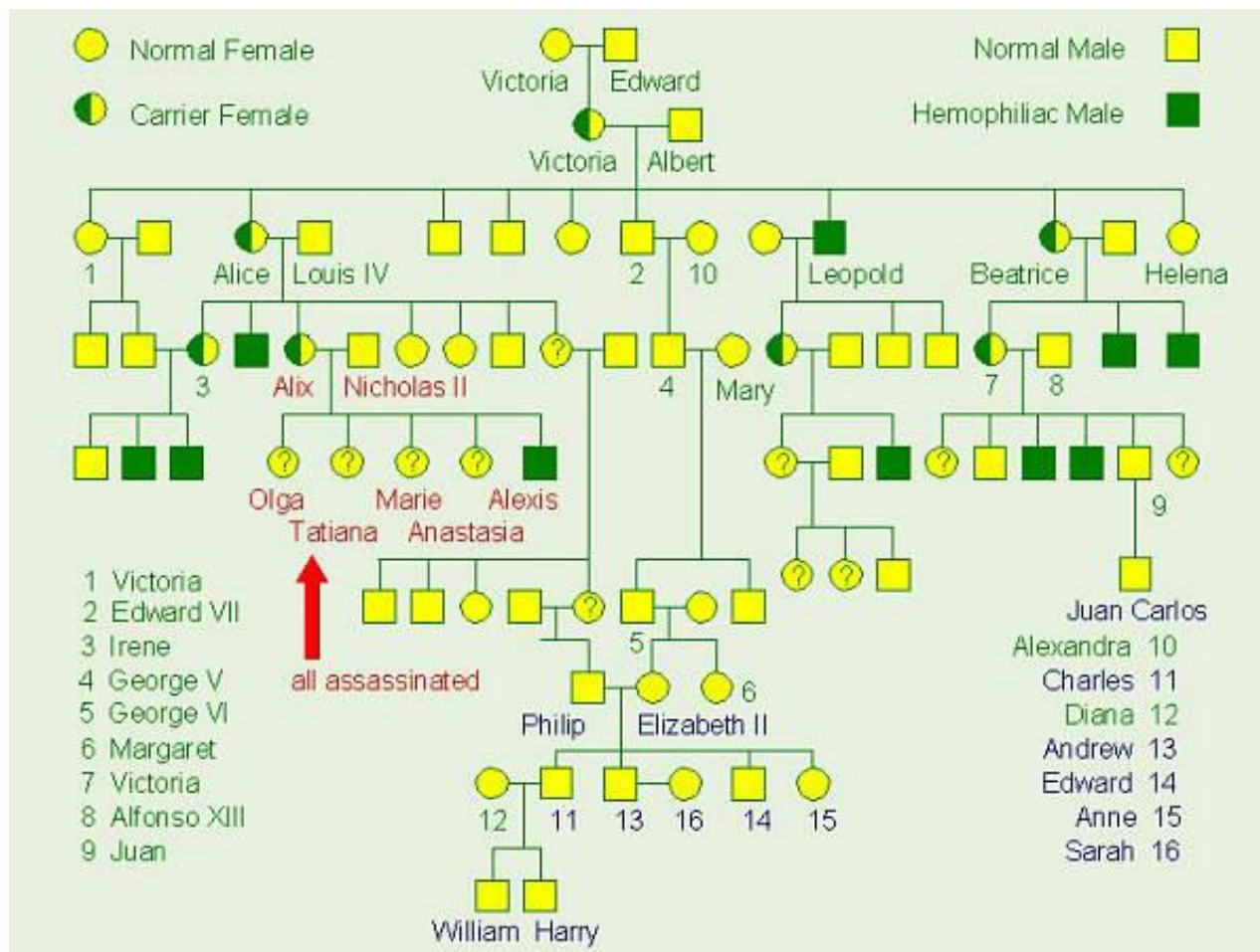
SEMNE CLINICE

- manifestările clinice sunt prezente de regulă la indivizi de sex masculin, deși există și cazuri foarte rare în care apar manifestări clinice la femei, care au inactivare preferențială a cromozomului X fără mutație

- boala este caracterizată prin hemoragii la traumatisme minime care pot persista pe durata câtorva ore sau zile și care conduc la formarea de hematoame la nivelul țesuturilor moi și al mușchilor, precum și a hemoragiilor intra-articulare, care evoluează spre artroză.



- hematoame subcutanate, echimoze și hematoame intramusculare
- hemoragii ale structurilor cavității bucale
- hemoragiile ale tractului gastrointestinal superior traduse prin hematemeză și melenă pot fi persistente sau recurente
- hemoragia intracraniană poate fi localizată subdural, epidural sau intracerebral și constituie o cauză frecventă de deces.



Hemofilia a fost denumită și „boală regală”, deoarece în secolul XIX și XX a fost prezentă în familiile regale din Europa.

Regina Victoria a Marii Britanii a fost purtătoare și a transmis mutația către două din cele 5 fiice ale sale (purtătoare) și către unul dintre fii, prințul Leopold, ducele de Albany, care a fost afectat de hemofilie. Suferit și el de boală. Ulterior, una dintre nepoatele reginei s-a căsătorit cu Țarul Rusiei, Nicolae al II-lea, iar singurul lor moștenitor băiat, Aleksei, suferit de hemofilie.

În funcție de nivelul activității factorului VIII, hemofilia A poate fi clasificată:

- forma ușoară (activitate restantă de 5-25%),**
- forma moderată (activitate restantă de 1-5%)**
- forma severă (activitate restantă sub 1%).**

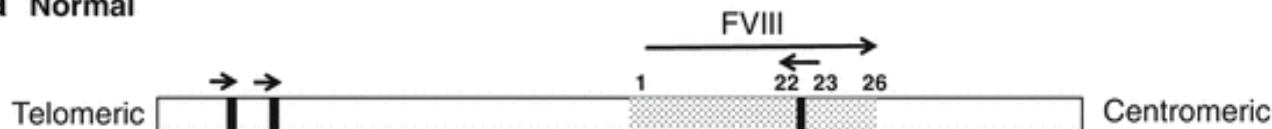
- ☐ Formele severe de boală sunt diagnosticate în perioada neonatală datorită prezenței unor hematoame cefalice excesive sau a hemoragiei prelungite la nivelul cordonului ombilical.**
- ☐ Formele moderate dezvoltă hematoame și hemartroze odată cu începutul mersului.**
- ☐ În formele minore diagnosticul poate fi pus cu ocazia unor intervenții chirurgicale sau a unor traumatisme.**

PATOGENEZA

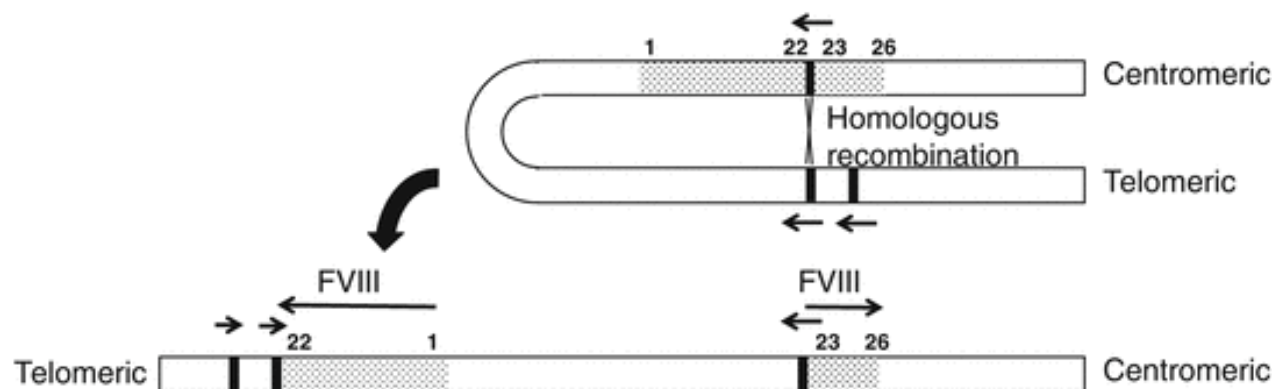
Hemofilia tip A este cauzată de mutații ale genei F8C ce codifică FVIII, iar hemofilia B de mutații ale genei F9C ce codifică FIX.

Genele F8C și F9C care codifică sinteza FVIII și IX sunt localizate pe brațul lung al cromozomului X, Xq28, respectiv Xq27.

a Normal



b Intron 22 inversion



Cea mai frecventă mutație este o inversie ce asociază și o deleție a porțiunii carboxiterminale a factorului VIII.

Cecitatea pentru culori /daltonismul (roșu/verde)

- 8% din bărbații caucazieni au un tip sau altul de defecte de percepere a culorilor roșu sau verde; frecvența lor la femei este mult mai mică, 0,4%.

Vederea colorată normală este tricromatică fiind determinată de trei clase de celule cu conuri care au un pigment (opsina) ce reacționează la culorile primare: roșu, verde și albastru.

Absența sau alterarea pigmentului vizual, produsă prin mutația genelor corespunzătoare, va determina diferite defecte ale vederii colorate (absența genei pentru roșu sau verde va genera protanopie și respectiv deuteranopie).

Indivizii afectați au dificultăți de a vedea, dar se pot adapta ușor la aceste situații.





non color blind



protanope RCP gene Xq
(red cone cells defective)



deuteranope GCP gene Xq
(green cone cells defective)



tritanope BCP gene 7q
(blue cone cells defective)

Defectele de vedere a culorilor roșu (protanopie și protanomalie) sau verde (deuteranopie și deuteranomalie) sunt transmise ereditar recesiv legat de X; acest fapt explică frecvența crescută a acestor defecte la sexul masculin.

Genele pentru opsinele sensibile la culorile fundamentale au fost identificate și localizate: gena pentru albastru (BCP) - pe cromozomul 7, iar genele pentru roșu (RCP) și verde (GCP) pe Xq28.

Genele pentru roșu și verde sunt situate pe cromozomul X una lângă alta, în tandem; în mod normal există o genă pentru roșu și 1-3 copii identice pentru gena pentru verde. Cele două tipuri de gene au o secvență aproape identică (96% omologie). Pentru vederea colorată normală este necesară expresia unei singure gene pentru pigmentul roșu și a unei gene pentru cel verde.

BOLI X-LINKAT DOMINANTE

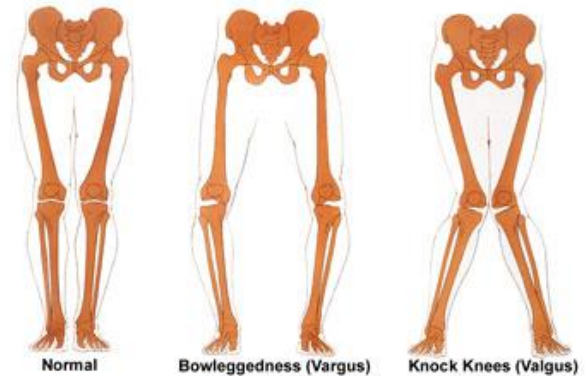
Exemple de boli X-linkat dominante

- **Rahitismul hipofosfatic**
- **Sindromul Rett (letală la sexul masculin)**
- **Incontinentia pigmenti (letală la sexul masculin)**
- **Sindromul oro-facio-digital tip I (letală la sexul masculin)**

RAHITISMUL HIPOFOSFATEMIC

(HIPOFOSFATEMIA X-LINKATĂ/ RAHITISMUL VITAMINO D REZISTENT)

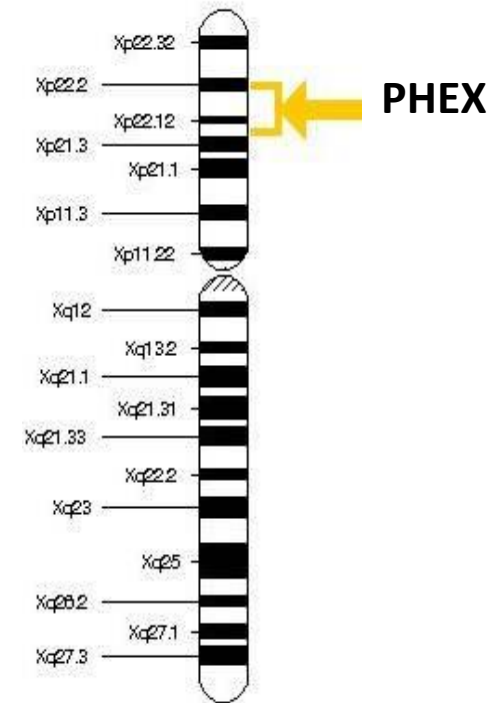
- întârzierea creșterii
- afectarea oaselor (rahitism și osteomalacie)
- hipofosfatemie, deformări osoase
- deficit renal în reabsorbția fosfaților și afectarea metabolismului vitaminei D
- problemele dentare, în special abcese inexplicabile ale dentiției primare



6 year old /c
Hypophosphatemic rickets

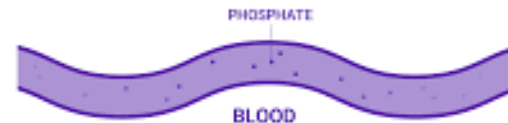
Patogeneză

- boala este cauzată de mutații ale genei PHEX (gena pentru endopeptidaza reglatoare a fosfatului) situată pe cromozomul Xp22.1
- PHEX codifică un produs ce inactivează substanțele hormon-like (fosfatonine) care promovează excreția fosfaților și împiedică mineralizarea oaselor.



Deficiența endopeptidazei are ca urmări diminuarea reabsorbției fosfatului.

XLH is a rare genetic disorder that causes low levels of phosphate in the blood.



Defected PHEX gene on the X-chromosome causes XLH.



Sindromul Rett

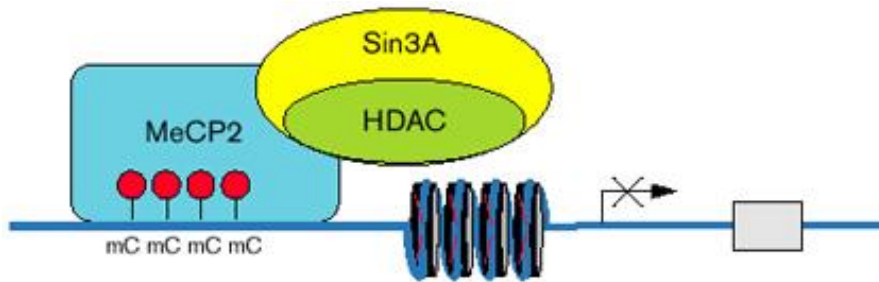
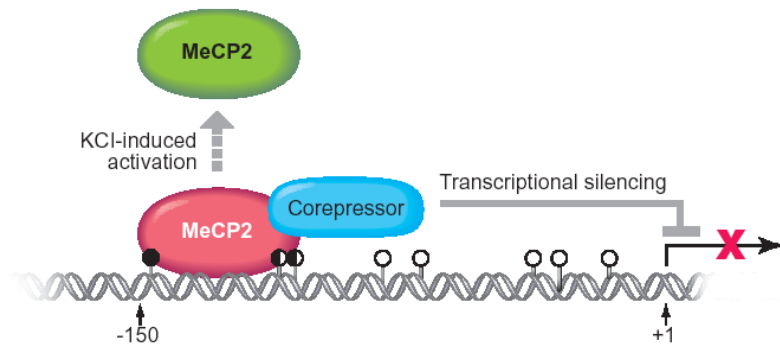
- incidență de 5-15 /100 000 persoane de sex feminin
- boala este letală pentru sexul masculin în timpul dezvoltării intrauterine
- pacienții au dezvoltare normală până la 6-18 luni, apoi pierd treptat abilitatea de a vorbi, coordonarea motorie voluntară a brațelor
- microcefalie
- autism, ataxie, hiperventilație intermitentă și mișcări stereotipe ale membrelor
- atacuri de panică, lipsa reciprocității sociale sau emoționale, precum și a interesului pentru orice activitate
- incapacitatea de comunicare, probleme ale echilibrului până la incapacitatea de a merge
- mai pot să apară: statura mică cu disproporționalitate, malnutriție datorită dificultăților de înghițire, hipotonie, distonie
- scolioză progresivă, rigiditate



Patogeneză

Boala este cauzată de mutații ale genei MECP2, ce se găsește în cromozomul X (Xq28) și codifică o proteină de legare la citozina din insulele CpG metilate (MeCP2=CpG-binding protein 2).

Se pare că proteina are rol în menținerea stării de metilare.



Proteina are rol de represor transcripțional global și se exprimă abundant în creier.

Domeniul său de represie transcripțională recrutează un complex corepresor care conține SIN3A și HDAC avînd ca efect represia genei țintă.

Reducerea expresiei genei datorită mutațiilor determină supraexpresia unor gene care au efect detrimental asupra dezvoltării creierului.

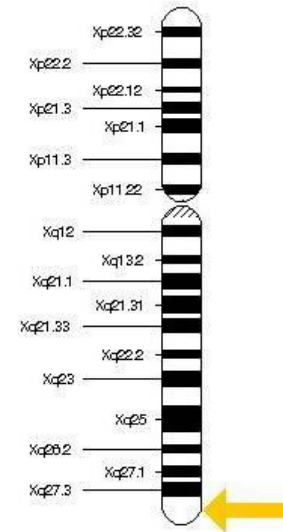
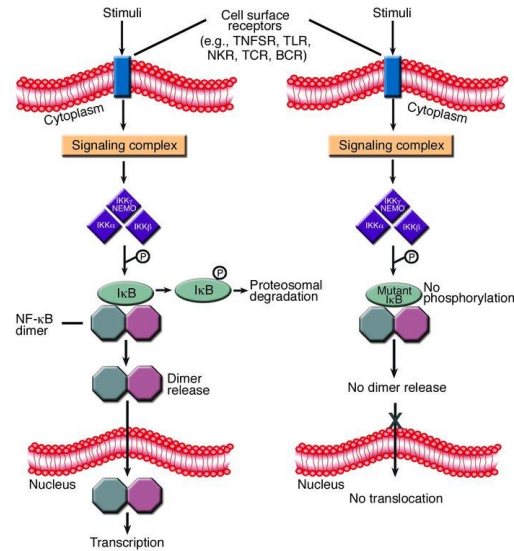
INCONTINENTIA PIGMENTI

- boala este letală pentru embrionii de sex masculin.
- se caracterizează prin pierderea melaninei din stratul bazal al epidermului
- leziunile pielii trec prin următoarele etape: pustule, rash, hiperpigmentație maculară, hiperpigmentări cutanate striate, în vârtejuri
- alopecia, hipodonția, forma anormală a dinților și unghiile distrofice se observă frecvent
- o parte din pacienți au tulburări vasculare al retinei, ce predispun la detașarea retinei în copilărie
- întârzierea/retardul mental se observă ocazional.



Patogeneză

- boala este produsă de mutații ale genei NEMO (IKBKG), localizată pe Xp11.2, ce codifică o proteină modulatoră a factorului nuclear kB (NF kappa B modulator esential gene)



Proteina activează NF-κB care are rol în activarea transcripției genelor care codifică lanțurile ușoare kappa al Ig din limfocitele B, citokine etc, absența sau producerea în cantitate insuficientă a proteinei modulatoră determină o intensificare a apoptozei la embrionii de sex masculin.

Heterogenitatea de locus

Heterogenitatea de locus/nealelică = situația în care mutații în gene diferite, ce se află în loci diferiți, determină același fenotip clinic (aceeași afecțiune).

M- G1/C1

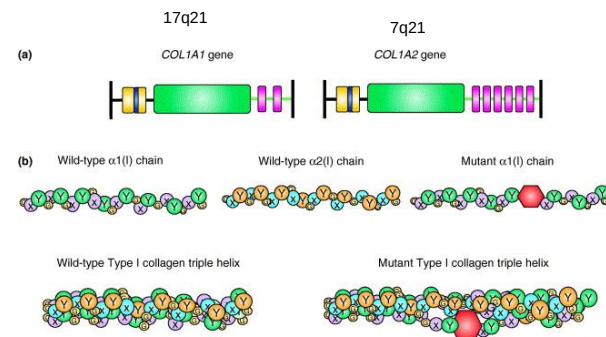
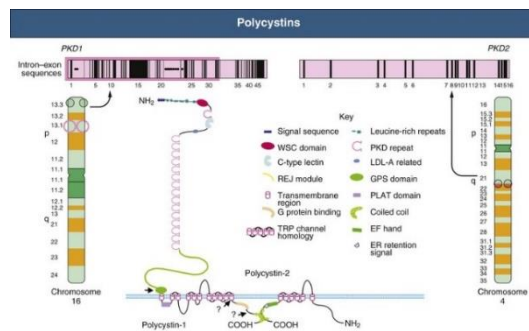
M- G2/C2

M- G3/C3

Același Fenotip
(Boală)

Exemple de boli:

- Retinita pigmentară
- Boala polichistică renală autozomal dominantă
- Osteogenesis imperfecta



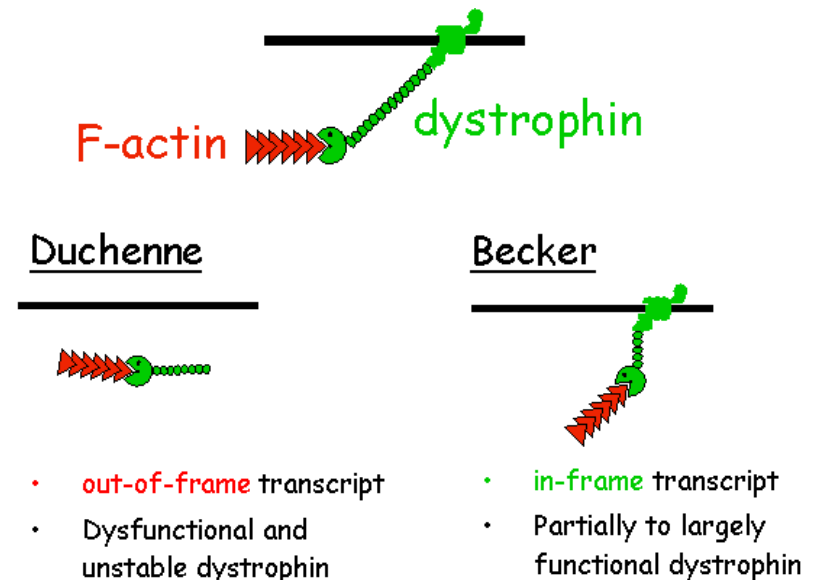
Heterogenitatea alelică

Heterogenitatea alelică = situația în care mutații diferite în aceeași genă produc fenotipuri asemănătoare clinic, deosebite doar prin intensitatea de manifestare a bolii.



Exemple de afecțiuni

- distrofia musculară Duchenne și distrofia musculară Becker - ambele cauzate de mutații în gena DMD
- fibroza chistică cu sau fără afectare pancreatică – ambele forme cauzate de mutații ale genei CFTR



Heterogenitatea clinică

Heterogenitatea clinică = mutații diferite ce interesează aceeași genă pot produce boli diferite

Mutații ale genei HBB	M1-HBB	→	B1	Sicklemlia
	M2-HBB	→	B2	Beta -talasemia
	M3-HBB	→	B3	Methemoglobinemia
Mutații ale genei RET	RET (11q12)	→		Boala Hirschprung
	RET (11q12)	→		MEN2 – neoplazii endocrine multiple tip 2