

Sindromul Prader Willi



Sindromul Prader-Willi

Secolul 17



Portrait of 6 year old Dona Eugenia Martinez Vallejo (c. 1680) who displays classic characteristics of PWS. This painting is often regarded as the earliest illustration of PWS.

Detalii

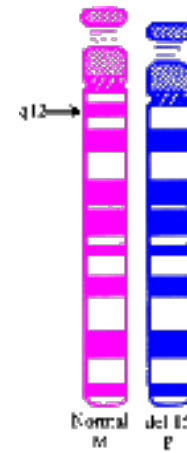
- In 1956: A. Prader, H. Willi and A. Labhart
- Defect al cromozomului 15
- 1/12,000-15,000 nasteri
- Egalitate pe sexe si rase
- 2 tipuri – Deletii (70%); disomie uniparentala (25%); altele (5%)
- **Cea mai comuna cauza genetica de obezitate**
- Fara tratament obezitatea devine morbida

Sindromul Prader Willi (SPW) este o boală genetică rară, multisistemică ce afectează ambele sexe și a fost identificată la toate rasele.

Prevalența : cu o incidență de 1: 15 000 nou născuți, SPW, reprezintă cea mai comună formă genetică de obezitate

Definiție clinică

- Sindromul Prader Willi este o anomalie cromozomială secundară absenței (deletiei) unor gene de pe cromozomul 15 moștenit de la tată sau disomiei materne a cromozomului 15 (ambii cromozomi 15 fiind moșteniți de la mamă).
- Trăsăturile caracteristice sindromului Prader Willi sunt hipotonia neonatală, statura mică, mâinile și picioarele mici, obezitatea, retardul mintal și hipogonadismul.



Frecvența bolii

- Sindromul Prader Willi este o boală genetică rară cu o incidență de 1: 15 000 nou născuți, afectează ambele sexe și a fost identificată la toate rasele.



Semne clinice

- *hipotonie severă în perioada de sugar*
- *difficultăți de alimentare în primele luni de viață*
- *alimentare excesivă*
(*hiperfagie =absenta sațietății*)
- *obezitate dezvoltată gradual*
- *deficiențe cognitive*
- *fenotip comportamental particular*
- *hipogonadism*
- *statură mică*



Manifestările clinice sunt complexe și parțial diferite în funcție de vârstă .

– **În perioada neonatală și de sugar:** hipotonie, dificultăți la supt, plâns slab, hipoplazia organelor genitale, întârziere de creștere. creștere deficitară. Activitatea motorie se îmbunătățește, dar dezvoltarea motorie generală este întârziată la mai mult de 90% din pacienți comparativ cu sugarii normali.



- **În perioada copilăriei:** creșterea poftei de mâncare (hiperfagie, care este de cauză hipotalamică, prin lipsa sațietății) și apariția obezității, care poate deveni morbidă în lipsa unui management corect, deficit statural, tulburări de somn mergând până la narcolepsie, tulburări de comportament (isterie, încăpățănare), dizabilități cognitive, retard mental (IQ = 60–70)
 - **În adolescență și perioada de adult:** statură scundă în lipsa tratamentului cu hormon somatotrop, hipogonadism; inactivitatea asociată cu obezitatea conduce la anomalii ale somnului și respirației – cum sunt hipoventilația, saturația scăzută în oxigen, apneea centrală și obstructivă –, diabet zaharat non-insulinodependent, comportament caracteristic (70–90%) cu crize de isterie, încăpățănare, atitudine manipulatoare și tendințe obsesiv-compulsive.
- Pacienții cu SPW prezintă un fenotip particular caracterizat prin diametru bifrontal îngustat, ochi migdalați, salivă vâscoasă, comisuri bucale coborâte, gură mică, buza superioară subțire. O treime din indivizi prezintă hipopigmentarea părului, ochilor și a pielii din cauza unui albinism tirozinază-pozitiv.

Stabilirea diagnosticului.

Metode de diagnostic

- Diagnosticul clinic al pacienților cu sindrom Prader Willi este susținut de un scor clinic de diagnostic obținut din evaluarea unor criterii majore și minore:
 - minim **5 puncte** (4 din criterii majore) până la vârsta de 3 ani;
 - minim **8 puncte** (5 din criterii majore) după vârsta de 3 ani.

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

- ***Criterii majore (1 criteriu = 1 punct)***
 - Hipotonie neonatală și infantilă, supt dificil
 - Dificultăți de alimentare, greutate mică
 - Creștere rapidă și excesivă a greutății între 1-6 ani
 - **Hiperfagie (absența sațietății)**
 - Facies caracteristic: îngustarea diametrului bifrontal, ochi migdalați, gură mică cu buză superioară subțire, comisuri bucale coborâte
 - Hipogonadism, dependent de vârstă
 - Retard mintal moderat

Stabilirea diagnosticului. Metode de diagnostic

- ***Criterii minore (2 criterii = 1 punct)***
- Scăderea intensității mișcărilor fetale;
letargie infantilă sau plânset slab, corectate cu vârsta
- Tulburări comportamentale: accese de furie, reacții violente,
atitudine obsesivă, tendințe spre argumentare, opoziție,
rigiditate, posesivitate, încăpățănare, mint, fură
- Tulburări de somn sau apnee în timpul somnului
- Statură mică, Hipopigmentarea părului și a pielii
- Mâini mici, picioare mici,
Mâini înguste, în continuarea liniară a cubitusului
- Anomalii oculare: ezotropie, miopie
- Salivă vâscoasă, cruste ale comisurilor bucale
- Defecte de articulare a cuvintelor, ciupirea pielii (Skin picking)

Plan cognitiv

IQ : 55-70

Deficiente

- Matematica
- Memoria pe termen scurt



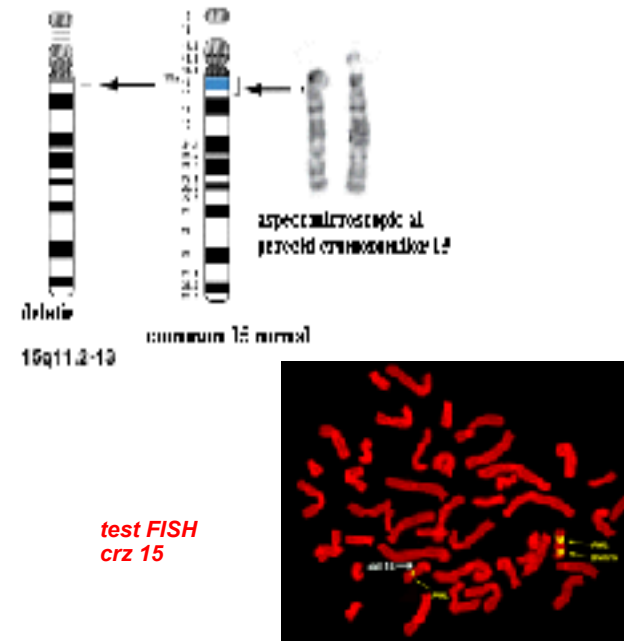
Puncte forte:

- Afectiune
- Memorie pe termen lung
- Recunoasterea imaginilor
- “genii” puzzle

Stabilirea diagnosticului.

Metode de diagnostic

- Suspiciunea clinică de diagnostic trebuie urmată de studiul microscopic citogenetic (**cariotip**) pentru identificarea unei deleții sau a unor rearanjamente cromozomiale care implică regiunea 15q11.2-q13.
- În absența unor modificări vizibile la nivelul kariotipului se indică efectuarea testelor moleculare (**test FISH->**, teste de metilare) pentru certificarea diagnosticului clinic de Sindrom Prader Willi.



Supportul genetic: În producerea PWS sunt implicate mai multe gene, localizate la nivelul cromozomului 15, respectiv 15q11 – q13. Fenotipul SPW este asociat cu absența expresiei genelor paternale din regiunea cromozomială amprentată 15q11q13, datorată mai multor mecanisme: 70% din pacienți au o deleție a cromozomului 15 patern și 25% au ambii cromozomi 15 de la mamă. 5% au defecte ale centrului de amprentare și 1% au rearanjamente cromozomiale ale regiunii 15q11-q13

Sfat genetic

- Părinții pacientului cu sindrom PW sunt sănătoși.
- Riscul de recurență depinde de mecanismul cauzal al sindromului; datorită complexității cauzale a sindromului este necesar un sfat genetic individualizat fiecărui caz în parte.
- Părinții cu un copil cu sindrom PW cauzat de deleția regiunii critice sau de disomia uniparentală maternă a cromozomului 15 au un risc mai mic de **1%** de a mai avea încă un copil afectat.
- În cazul unui defect al centrului de amprentare riscul de recurență este de **50%**.
- Majoritatea pacienților cu sindrom PW nu se reproduc, dar riscul de a avea un copil afectat cu sindrom Prader Willi (daca tatăl este afectat) sau cu sindrom Angelman (dacă mama este afectată) este de **50%**.

Diagnostic prenatal

- Diagnosticul prenatal al sindromului Prader Willi este posibil și este indicat doar după confirmarea mecanismului genetic a cazului index și acordarea sfatului genetic privind riscul de recurență.
- Diagnosticul prenatal se indică pentru cuplul cu un copil afectat prin defecte de amprentare și în cazul translocațiilor echilibrate cu punct de ruptură în regiunea critică, datorită riscului crescut de recurență.

Tratament si management

- Diagnostic precoce
- Terapia hormonală
 - Reglarea creșterii
 - Normalizarea dismorfismului facial
 - Reducerea țesutului adipos
 - Creșterea masei musculare
 - Îmbunătățirea funcției respiratorii
 - Îmbunătățirea funcției cognitive
 - Reglarea nivelului de colesterol
 - Creșterea densității osoase
 - Îmbunătățirea funcției cognitive

Early Dx – DNA Methylation testing is now widely used to identify all possible genetic defects on chromosome 15 that are believed to cause the syndrome. Early dx gives parents the opportunity to begin appropriate interventions and therapies as early as possible including proper nutritional intake to avoid obesity from the start, growth hormone tx, occupational, physical, speech, social skills, sensory integration therapy, and sex hormone therapy, and establish good, consistent parenting routines.

GH Therapy- Probably the single most important advancement in the tx of PWS in the last 50 years, synthetic HGH is recognized worldwide by the leading PWS researchers as tx protocol for PWS. Improves linear growth in children, increased muscle development, decreased body fat, improved body composition, increased bone mineral density, improved physical performance, improved respiratory function, and newer studies suggest improvements in cognitive function.

Weight Control & Exercise – The hallmark symptom of PWS is hyperphagia. No medication helpful with this symptom – yet. Important to provide necessary nutrients while restricting calories. Access to food must be limited. Exercise programs made fun must begin early. Weight management vital. Locks on cupboards and frig necessary often.

Behavior Management – Behavior management crucial for both weight and behavior problems. Behavior Mod should be prevention oriented. Provide daily routines, structure, firm limits, anticipate problems, avoid arguments. Address underlying anxiety issues which contribute to behavior problems. Provide medications for psychiatric issues if appropriate, esp. SSRIs.

Special Education – Most individuals will require special education services. Federal law provides for these services to include special instruction, speech therapy, OT, PT, psychological testing, counseling, and social skills therapy.



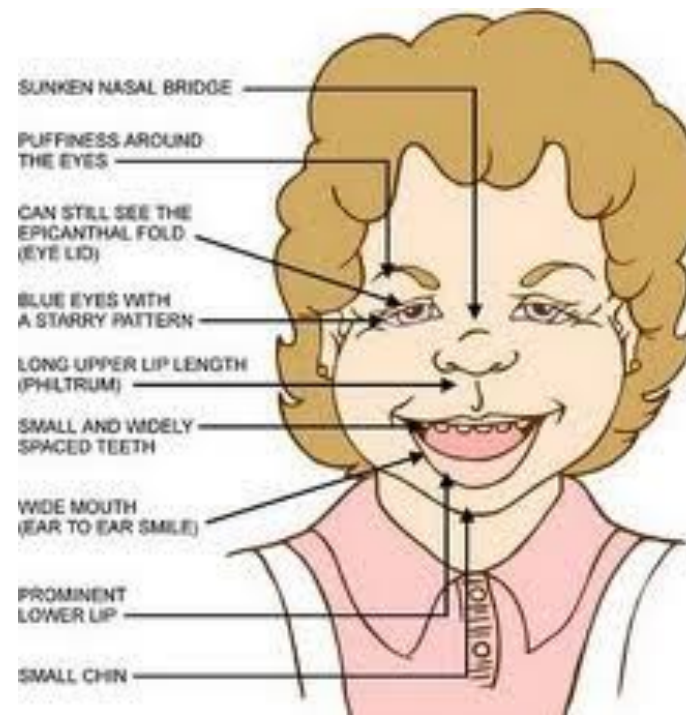
(a) An 8-month-old female with hypotonia, hypogonadism, and need for assisted feeding. (b) A 19-year-old male with inadequate dietary control (body mass index (BMI) = 67; Z score = +3.49) showing typical body habitus of Prader-Willi syndrome (PWS) with fat distributed primarily in abdomen, hips, and thighs. (c) A 34-year-old man in relatively good dietary control (BMI = 30; Z score = +1.66) living in a specialized PWS group home. Note the hanging skin left from his history of morbid obesity. Informed consent was obtained for publication of these photographs. (d and e) Seven- and 13-year-old children, respectively, not receiving growth hormone treatment. (f and g) Seven- and 13-year-old children, respectively, who have had growth hormone treatment and good weight control. Informed consent was obtained for publication of these photographs.

Sindromul Angelman
« Sindromul marionetei vesele »

- Deletia 15q11.2-q13 (60 - 75 %), disomie uniparentala paterna (2 - 5 %), defect de amprentare (2 -5 %) mutatie a genei *UBE3A* (10 %), neidentificat 5 - 26 %
- 1/20 000



Tablou dismorfic



La sugar: în prim plan se află hipotona musculară și dificultățile de supt, urmate de întârziere în dezvoltarea psiho-motorie; o caracteristică a sindromului sunt crizele paroxistice de râs, comportament hiperkinetic cu spectrul atenției scăzut. 50% dezvoltă microcefalie până la vârsta de 12 luni. Strabismul, limba protruzionată și mișcările ataxice completează ulterior tabloul clinic.

Boala neurologica de origine genetica : retrad mental sever si trasaturi dismorfice



- Retard de achizitii

- mers: 3-4ani

- limbaj:

**5-50 cuvinte,
fara sens**

- Tablou neurologic:

- ataxie

- tulb de mers (mers stepat)

- Tulb de comportament:

- accese de râs

- hiperexcitabilitate

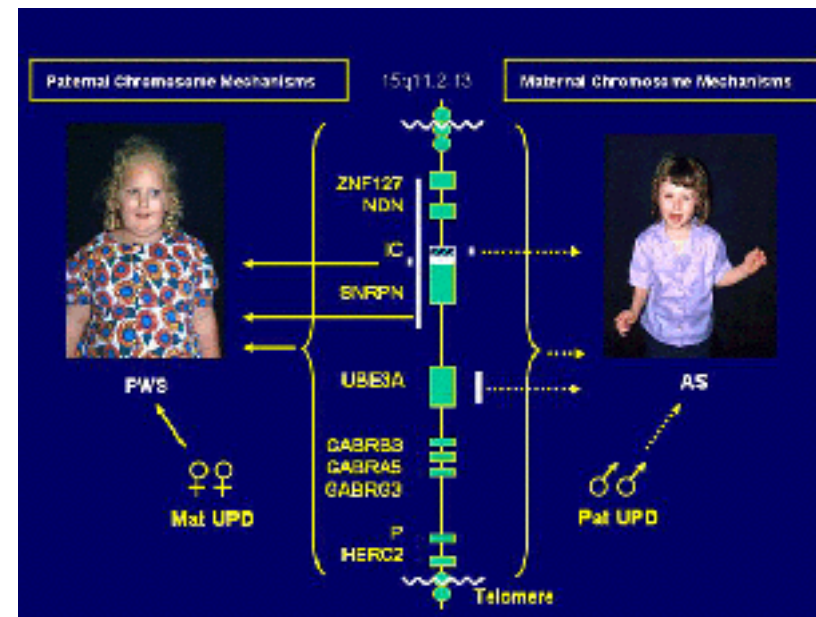
La copilul mic (1-3 ani). Toate etapele de dezvoltare vor fi întârziate, mersul este realizat între 2,5 și 6 ani și este țeapăn, sacadat; 10% din copii nu merg niciodată. Afectarea limbajului este severă. Este rară folosirea cuvintelor potrivite într-o manieră care are sens. Se instalează crizele epileptice.

La adolescenți și adulți. Sunt capabili de comunicare prin arătarea obiectelor sau gesticulând și folosind cartonașe de comunicare. Cu avansarea în vârstă, fenotipul se schimbă, fiind marcat de prognatism, macrostomie și buză inferioară proeminentă

Suportul genetic

Sindromul Angelman este cauzat de pierderea contribuției materne din regiunea amprentată 15q11-q13 și este atribuit lipsei de expresie sau funcție a alelei materne UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A), apărută prin unul din următoarele mecanisme:

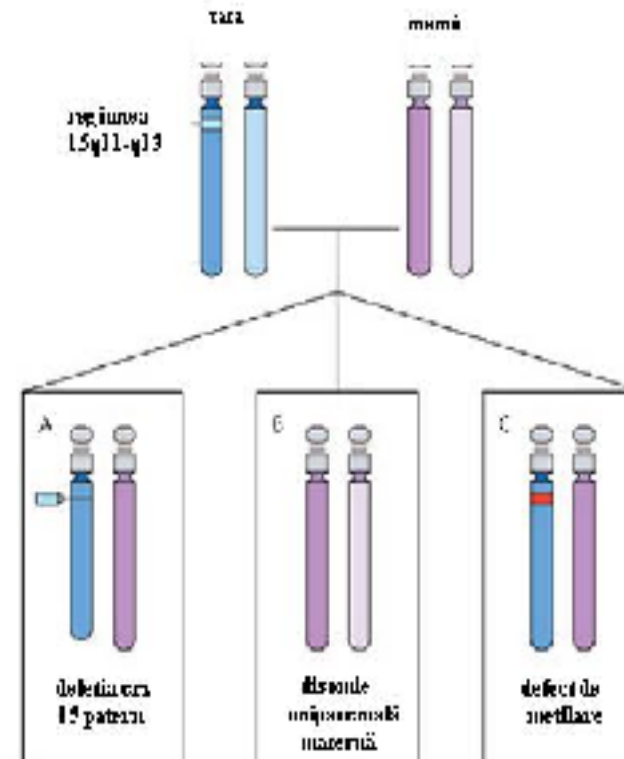
PW sau Angelman



Genele parentale nu sunt echivalente fct. In unii loci se exprima fenotipic fie alela materna fie cea paterna, cea de a doua fiind inactivă.

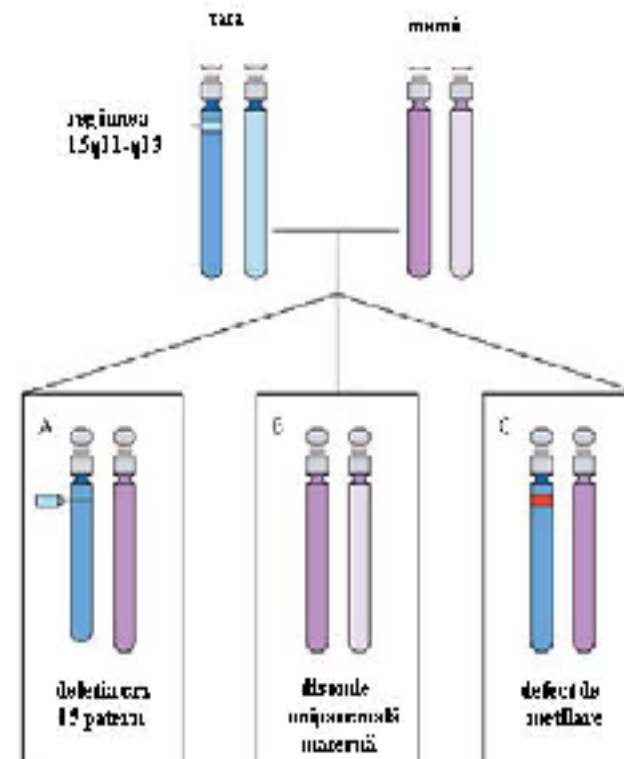
Aspecte genetice

- Exprimarea diferențiată a genelor în funcție de originea lor parentală se numește **amprentare**.
- Amprentarea genomică are loc în gametogeneza și reprezintă marcarea specifică a unor gene localizate pe unii cromozomi. Procesul are două etape: stergerea amprentării moștenite de la părinți și introducerea noii amprentări specifice sexului individului respectiv. Zigotul va moșteni astfel două genomuri parentale diferite funcțional.



Aspecte genetice

- Sindromul Prader Willi cauzat de absența expresiei genelor paterne din regiunea cromozomială amprentată 15q11-q13. Se cunosc mai multe gene din această regiune dar cauza precisă nu este elucidată.
- 70% din pacienți au o deleție a cromozomului 15 patern și 25% au ambii cromozomi 15 de la mamă. 5% au defecte ale centrului de amprentare și 1% au rearanjamente cromozomiale ale regiunii 15q11-q13.



Disomia uniparentala

- copii uniparentale ale cromozomilor-

Mecanisme

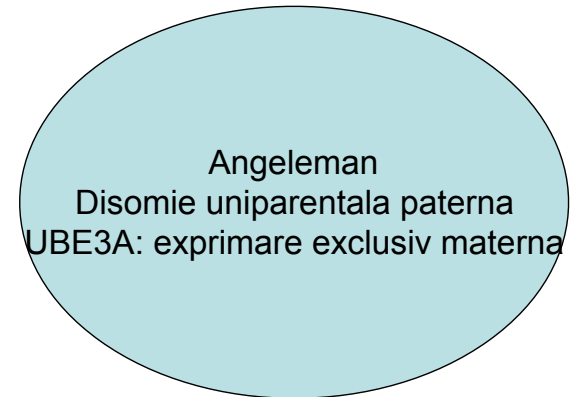
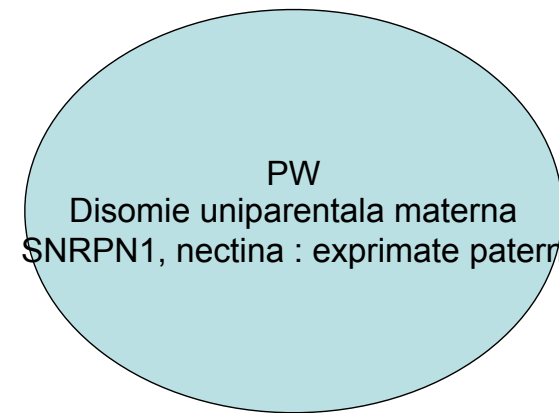
- Gamet disomic + gamet nulisomic
- Duplicarea unui cromozom
- Corectarea unei trisomii

Consecinte

- ❖ Manifestarea bolilor recesive
- ❖ Excluderea cromozomului amprentat activ

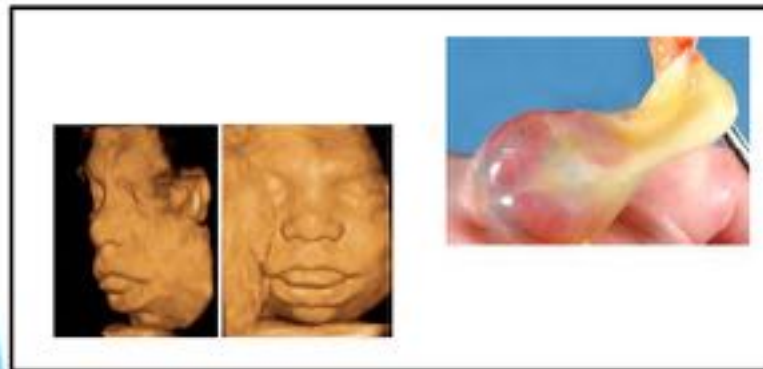
Amprentarea genomica

- Inactivare a genelor dependent de origine
- Gametogeneza



Trisomia 15 de origine paterna , prin pierderea cromoz 15 matern va determina aparitia unui copil cu sdr Angelman, pe cand trisomia 15 materna, prin pierderea unui 15 patern, va fi responsabila de nasterea unui copil cu sdr PW.

Beckwith-Wiedemann Syndrome



Risk of developing cancer:

7.5%



Sindromul Beckwith–Wiedemann este o boala genetica caracterizata de o crestere excesiva, o predispozitie tumorala si malformatii congenitale.

Tendinta la crestere excesiva se manifesta inca din luna a 2 a de viata intrauterina si in timpul primului an de viata; la varsta adulta aceasta crestere se normalizeaza.

Anomaliile de crestere se manifesta prin hemihiperplazie si/sau macroglosie (care va determina tulburari de alimentatie, de vorbire si, uneori, apnee de somn)

De asemenea, este raportata la foarte multe cazuri, o hipoglicemie neonatala

Alte semne ce pot completa tabloul clinic sunt reprezentate de : omfalocel/hernie ombilicala/diastasis de drepti abdominali,tumori embrionare (in primii 8 ani de viata), pliuri auriculare anterioare, visceromegalie abdominala,malformatii vasculare, citomegalie corticosuprarenaliana fetala (patognomonica), malformatii cardiace.

Fenotipul in evolutie

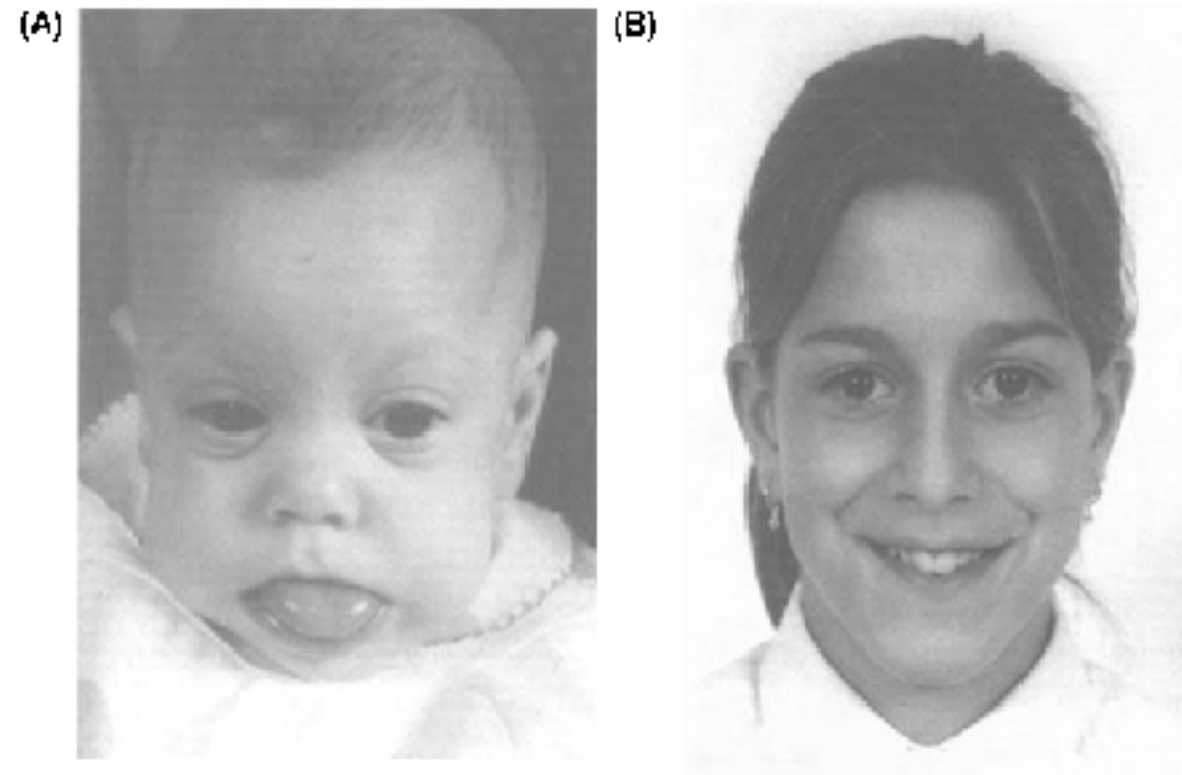


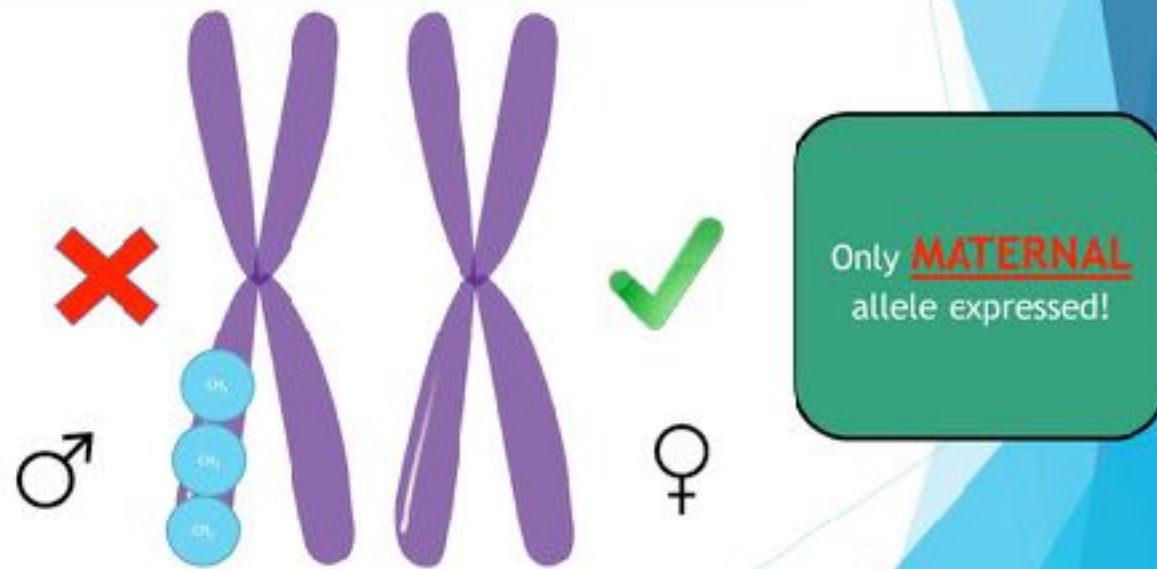
FIGURE 10-1 Girl with Beckwith-Wiedemann syndrome. (A) At age 6 months demonstrates

Pacientii au un facies caracteristic in copilarie, dar aspectul dismorfic se normalizeaza la varsta adulta.

O evidență



Genetic Imprinting

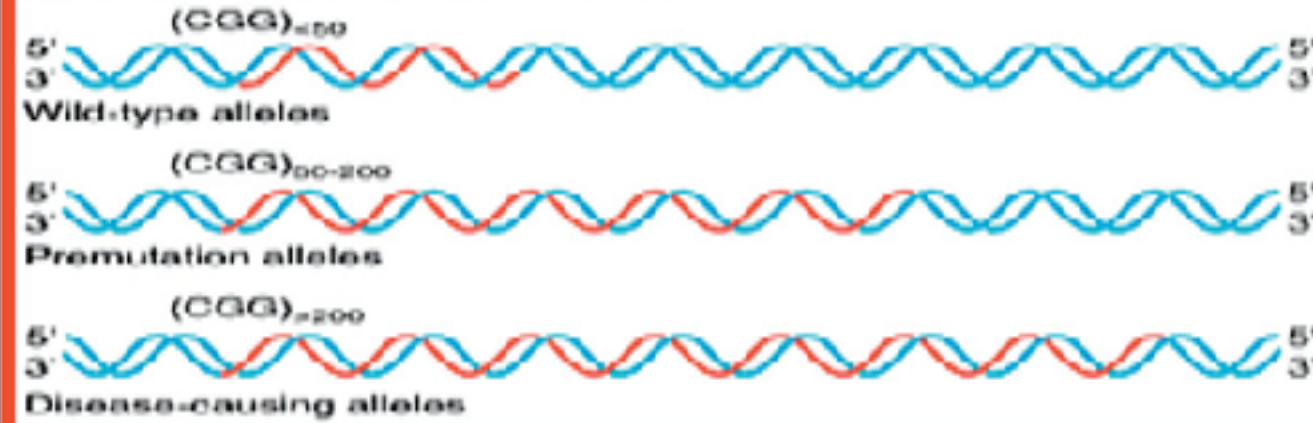


SWB este determinat de anomalii epigenetice (anomalii de metilare ale regiunilor ICR2/KCNQ1OT1 sau ICR1/H19) sau genetice (isodisomie paternă sau mutații ale genei CDKN1C) regiunii 11p15, care vor conduce fie la o supraexprimare a genelor cu acțiune proliferativă (IGF2) fie la pierderea expresiei genelor cu acțiune anti-proliferativă (H19 și CDKN1C).

Dynamic Mutations

Fragile X Mental Retardation

(1) Effect of (CGG) repeat number



In 1991 au apărut primele rapoarte privind implicarea expansiunii unor repetiții trinucleotidice în etiologia a două boli genetice: repetiția CGG în cazul sindromului X-fragil și repetiția CAG în cazul atrofiei musculare spinobulbare (boala Kennedy). În ambele cazuri s-a constatat că pe măsură ce gena trece de la o generație la alta, numărul de repetiții trinucleotidice crește progresiv, suferă o *expansiune* (de aici și numele de mutații dinamice sau instabile), și când depășește un *anumit prag critic* produce anomalii în expresia genei sau funcția proteinei codificată de genă, care determină starea de boală. De asemenea s-a constatat că există o strânsă corelație între creșterea numărului acestor repetiții și apariția mai precoce și severitatea mai mare a manifestărilor clinice. Ulterior s-a dovedit că acest mecanism al mutațiilor dinamice este caracteristic și altor boli genetice, astfel că în prezent se poate vorbi clar despre o nouă clasă de boli genetice: bolile produse prin mutații dinamice, instabile sau prin expansiunea unor repetiții simple, cel mai frecvent trinucleotide. În prezent lista acestor boli cuprinde cel puțin 15 entități clinice distincte.

Mutatii dinamice

Ce sunt?

Expansiunea instabila a unui triplet

CAG, CTG, CGG, GAA

Prag critic $\longleftrightarrow$ anomalii expresie gena sau functie proteina

Cum apar?

- Instabilitate meiotica si mitotica

Caracteristici

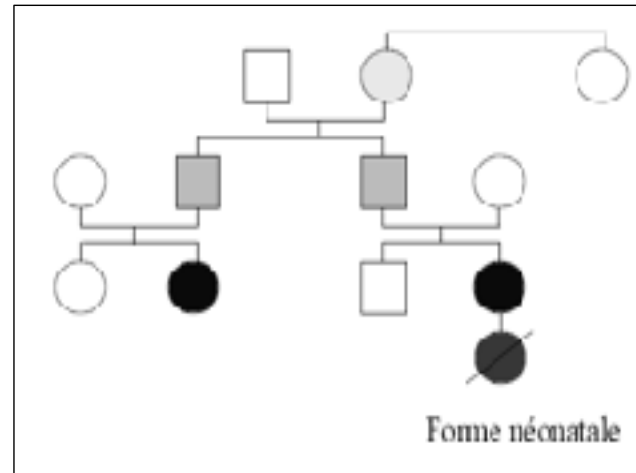
- Anticipatie
- Efect parental

Mutațiile dinamice prezintă o serie de proprietăți comune:

- o creștere *moderată* a numărului repetițiilor *nu* se asociază de obicei cu apariția manifestărilor clinice dar determină o creștere a instabilității repetiției (*premutații*);
- *mutațiile complete* ce produc boala sunt rezultatul unei modificări (de regulă o creștere peste un anumit prag) a numărului repetițiilor față de numărul inițial;

Caracteristica definitorie a mutațiilor dinamice o constituie **instabilitatea** lor, exprimată cel mai adesea prin creșterea numărului de copii trinucleotidice. Instabilitatea devine manifestă cu ocazia diviziunilor pe care le realizează celula purtătoare, fie în timpul transmiterii de la părinți la descendenți (instabilitate intergenerațională sau "*instabilitate meiotică*"), fie prin mitoză, producând variații de mărime în țesuturile unui individ afectat (mozaicism somatic sau "*instabilitate mitotică*"). Instabilitatea se exprimă clinic sub formă de boală când este depășit un anumit *prag critic* de repetări. Sub pragul critic variațiile numărului de repetiții trinucleotidice generează polimorfisme ADN *benigne*. O nouă traversare a meiozei, de această dată în gonadele bolnavilor, se soldează – cel mai frecvent – cu expansiuni adiționale care, în generația următoare, vor imprima o simptomatologie mai severă și vor precipita debutul clinic, la o vârstă mai precoce. Acest fenomen, denumit **anticipație**, caracterizează aproape toate bolile prin repetiții trinucleotidice descrise până în prezent, dar se manifestă și în alte afecțiuni cu mecanism patogenetic neclar. Repetițiile instabile sunt totdeauna modificate când sunt transmise de la părinți la copii. Se produc și expansiuni și regresii (contractii) dar, pentru motive neclare, predomină expansiunile.

Anticipatia



Anticipația, caracterizează aproape toate bolile prin repetiții trinucleotidice descrise până în prezent, dar se manifestă și în alte afecțiuni cu mecanism patogenic neclar. Repetițiile instabile sunt totdeauna modificate când sunt transmise de la părinți la copii. Se produc și expansiuni și regresii (contractii) dar, pentru motive neclare, predomină expansiunile.

Expresivitate variabilă

În funcție de sexul părintelui (amprentă parentală)

- Sindromul X- Fragil

- Distrofie miotonică Steinert

⇒ Transmitere maternă



- Boala Huntington

⇒ Transmitere paternă



Intensitatea de manifestare a bolii la descendenți este proporțională cu *dimensiunile* secvenței amplificate și depinde uneori de *sexul părintelui* prin care se face transmiterea: în sindromul X fragil și distrofia miotonică boala este mai gravă dacă transmiterea se face de către mamă, în timp ce în boala Huntington gravitatea formei clinice este mai mare când boala este transmisă de către tată. Mecanismul acestui "*efect parental*" este necunoscut.

Mutatii dinamice

Cum se manifesta?

- Expansiuni f mari: blocheaza transcriptia genei si produc pierderea functiei genei
- Expansiune moderata: nu modifica transcriptia si translatia dar altereaza fct proteinei

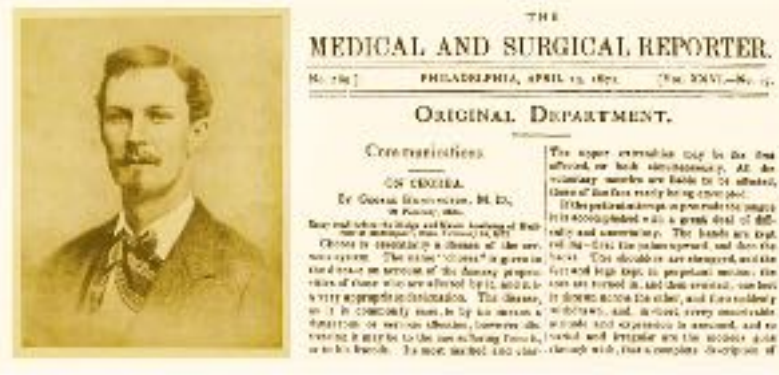
Genele ce conțin expansiuni trinucleotidice instabile se împart în două clase majore:

(1). Gene care prezintă expansiuni *foarte mari* ale unor repetiții (CGG, CCG, CTG, GAA), localizate în secvențele *necodante* ale genei – în promotor, regiunile 5' și 3' transcrise dar netranslate sau în introni . Expansiunea lor masivă *blochează transcriptia* genei și produce *pierdera funcției genei*.

Alelele normale și stabile au de obicei 5-50 repetiții; alelele cu mărime intermediară - între 25-200 repetiții - sunt nepatogene (atenție: pragul critic este destul de mare) dar foarte instabile. Creșterea treptată a numărului de repetiții accentuează instabilitatea și realizează, în apropierea pragului critic, o **premutație**. Purtătorii de premutații sunt fenotipic normali dar vor avea descendenți afectați deoarece în celulele lor germinale se produce o expansiune bruscă a premutației care, prin depășirea pragului critic de repetiții, devine **mutație completă**.

(2). Gene ce prezintă o expansiune *moderată* a tripletului CAG (ce codifică glutamina) în secvențele *codante* ; această expansiune nu modifică transcriptia și translatia dar alterează structura și *funcția proteinei* codificate (generând o secvență poliglutaminică anormală). Alelele normale și stabile au 10-30 repetiții, ele devin (ocazional) patogene la un *prag critic foarte îngust* și determină o *alterare specifică a anumitor neuroni*. Cu cât repetiția este mai mare cu atât boala debutează la o vârstă mai precoce. Acest mod de acțiune - după cum se vede diferit de primul grup - rămâne enigmatic Imediat sub prag repetiția este nepatogenă, imediat peste prag ea produce boală.

“Dinamica “ Coreei Huntington



Genetica:

➤ **Gena *HTT* (1993)**

➤ **CAG**

- 10-26 = normal

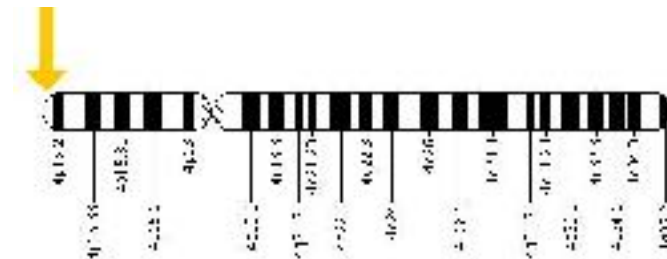
- 27-35 = “poate”

- > 35 = risc de transmitere

- > 40 = fenotip patologic

➤ ***Huntigntina toxica***

- cortex cerebral



Boala (sau coreea) Huntington (OMIM 143100) este o boală neurologică degenerativă, progresivă, caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal, însoțit de tulburări psihice care evoluează spre demență. Boala se transmite autosomal dominant și este determinată de mutații dinamice ale genei HD pentru *huntingtină*.

Prevalența bolii în populația europeană este de circa 1 la 20.000 de persoane.

. Mutațiile care cauzează boala Huntington sunt de regulă expansiuni ale unei repeții CAG localizată la nivelul exonului 1 al genei *HTT*

Alelele normale ale genei au 10-26 de repetiții.

Alelele cu un număr de 27-35 de repetiții *nu* determină manifestări clinice dar se asociază cu un risc crescut de expansiune până la mutații complete în cursul gametogenezei.

Alelele mutante ce produc boala au peste 35 de repetiții; penetranța unor alele cu 36-41 repetiții este însă redusă.

Transmiterea mutațiilor în succesiunea generațiilor se asociază cu un risc de amplificare a numărului repetițiilor, ceea ce determină fenomenul de *anticipație* (aparitia mai precoce a bolii în succesiunea generațiilor). Acest fenomen de amplificare este mult mai frecvent în gametogeneza masculină. Ca urmare, indivizii care moștenesc o alelă mutantă de la tată au un risc mai mare de a dezvolta forme de boală cu debut juvenil (circa 80% dintre cazurile severe având alela mutantă moștenită de la tată).

De la genetica la clinica

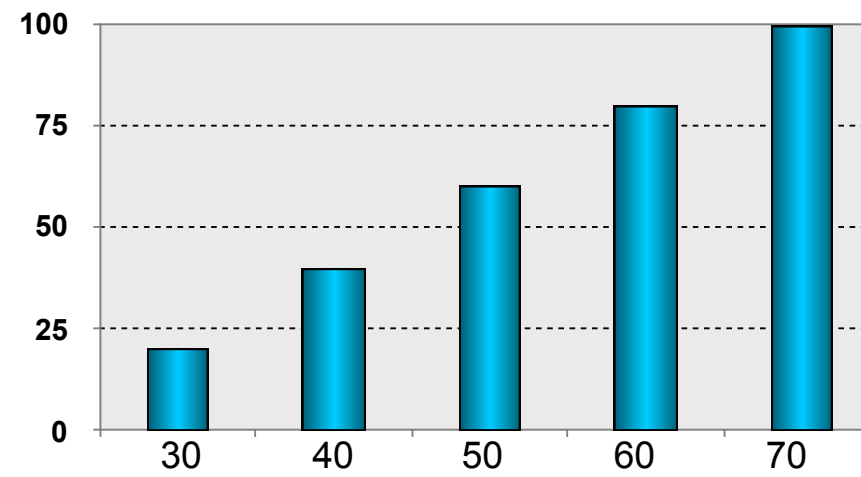
Diagram illustrating the genetic basis of Huntington's disease:

- HUNTINGTIN GENES** are shown with two types of repeat sequences:
 - HEALTHY GENE:** Contains a normal number of CAG repeats (< 27 REPEATS). This leads to a normal **PROTEIN** structure.
 - DISEASE GENE:** Contains an expanded number of CAG repeats (> 36 REPEATS). This leads to an abnormal, elongated **PROTEIN** structure, which is associated with the disease.
- The diagram highlights the **TRINUCLEOTIDE REPEATS** (CAG) within the gene sequences.
- The transition from the normal protein to the disease-associated protein is indicated by a red arrow, showing the protein becoming more complex and aggregated.

Patogenie. Expansiunea repetiției CAG conduce la expansiunea tractului poliglutaminic din structura huntingtinei, ceea ce este echivalentul unei mutații cu câștig de funcție. Huntingtina mutantă pare să fie cauza acumulării unor agregate în citoplasma și nucleii neuronilor de la nivelul neostriatului, cu modificări consecutive ale nivelului receptorilor exprimați la acest nivel și, în final, moartea neuronală. Cu toate acestea, mecanismul exact prin care expansiunea tractului poliglutaminic conduce la producerea bolii nu este bine înțeles.

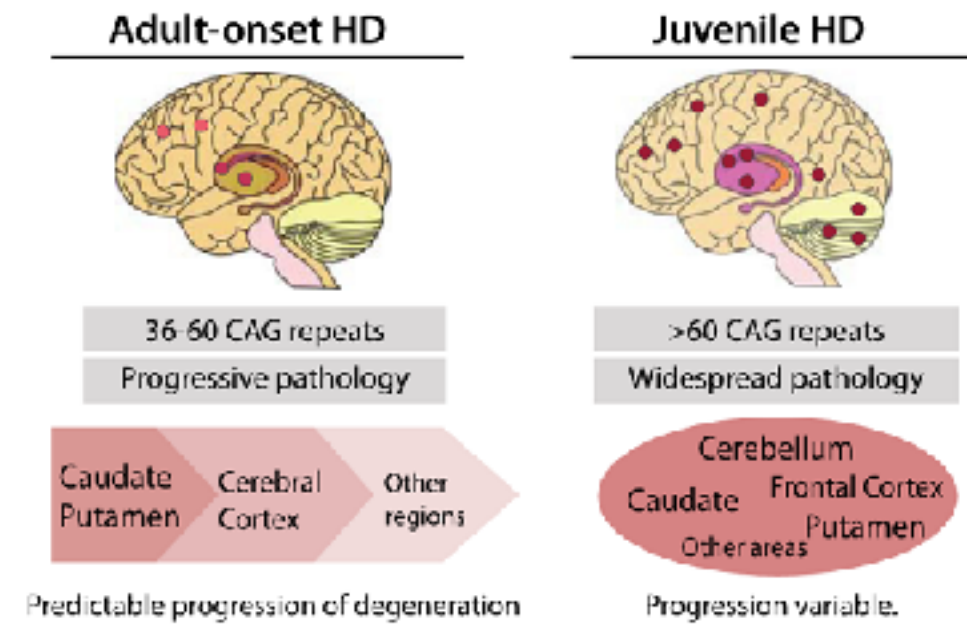
Variație în funcție de vârstă

Penetranță (%)



Boala Huntington se transmite autozomal dominant dar are o penetranță dependentă de vârstă, devenind de 100% la o varsta înaintată

Suport patogenic si varsta



Vârsta pacientului la diagnostic este invers corelată cu numărul repetițiilor CAG; astfel, formele cu debut adult se asociază cu un număr de 40-55 repetiții, în timp ce debutul juvenil al bolii este asociat unui număr de peste 60 repetiții CAG; nu există însă corelații între numărul repetițiilor CAG și alte trăsături ale bolii.

Coreea Huntington



- **Tablou neurologic**

- **miscari coreiforme**

- dizartrie, disfagie
 - ataxie

- **Tulburari cognitive**

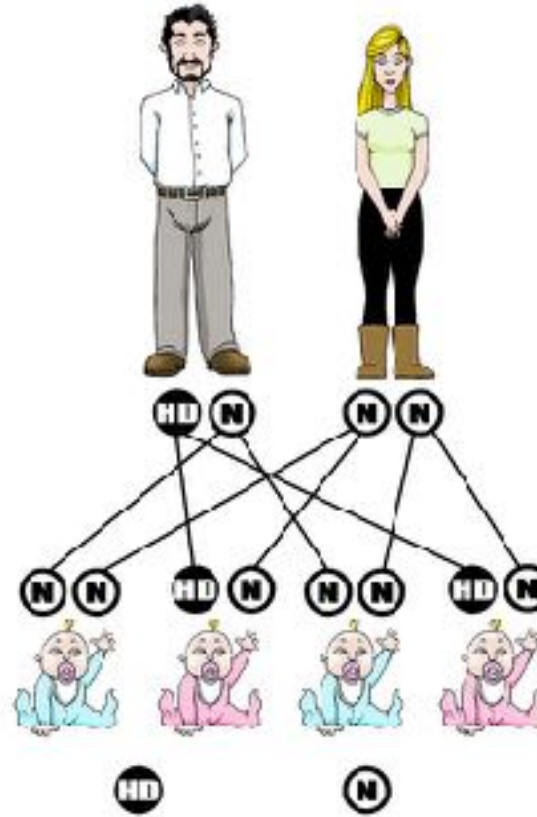
- dementa corticala
 - tulb de memorie

- **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 (care merg pina la mutism), 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.

Transmitere si preventie



In prezent nu există nici un tratament curativ al bolii. Tratamentul utilizat este unul de suport și este concentrat asupra ameliorării tulburărilor neurologice și de comportament.

Prin urmare, în contextul unei terapii curative, prevenția este de o importanță vitală.

Sfat genetic. Întrucât debutul bolii la vârsta adultă, adeseori către sfârșitul perioadei reproductive, este adeseori probabil ca persoanele purtătoare să fi transmis mutația la descendenți. Riscul de transmitere a unor mutații complete este de 50%. În cazul purtătorilor unor premutații riscul de expansiune către o mutație completă este de circa 3% în cazul meiozei masculine. În prezent sunt disponibile metode de diagnostic prenatal și presimptomatic bazate pe analiza numărului repetițiilor CAG de la nivelul exonului 1 al genei pentru huntingtină.

DISTROFIA MIOTONICA STEINERT (DM 1)

Anticipație !!!

Istoric:

Distrofia miotonică (1909) = DM1

- – *H. Steinert*

Distrofia miotonică(1994) = DM2

- – *Batten& Gibb*

Caracteristici:

- transmitere AD
- slăbiciune musculară
- miotonie
- cataractă
- afectare sistemică

Prevalența : 1/8000

Repartiție geografică mondială

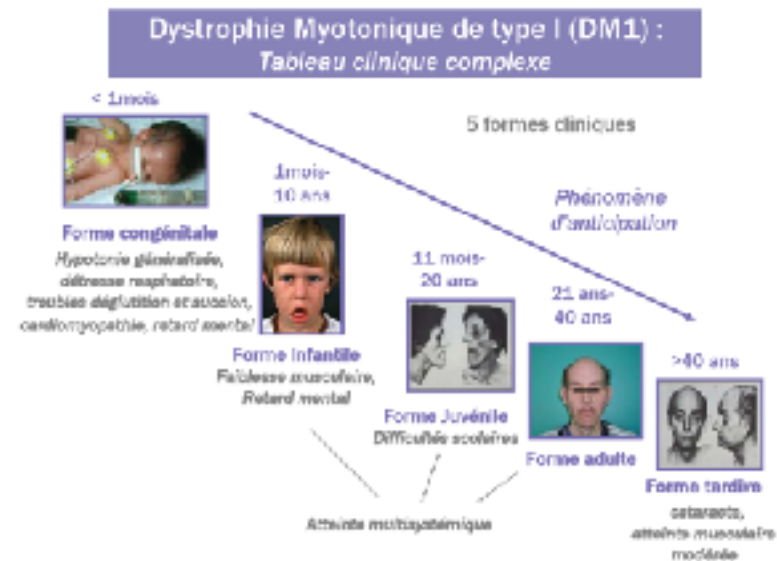
Vârf de prevalență: Québec : 1/500 +

Africa de Sud, Pays Basque



Distrofia miotonică este o afecțiune neuromusculară transmisă autozomal dominant cu o incidență de circa 1 la 8000 de nou-nascuți, caracterizată prin penetranță incompletă, expresivitate variabilă și fenomen de anticipație.

De la premutatie la mutatie completa

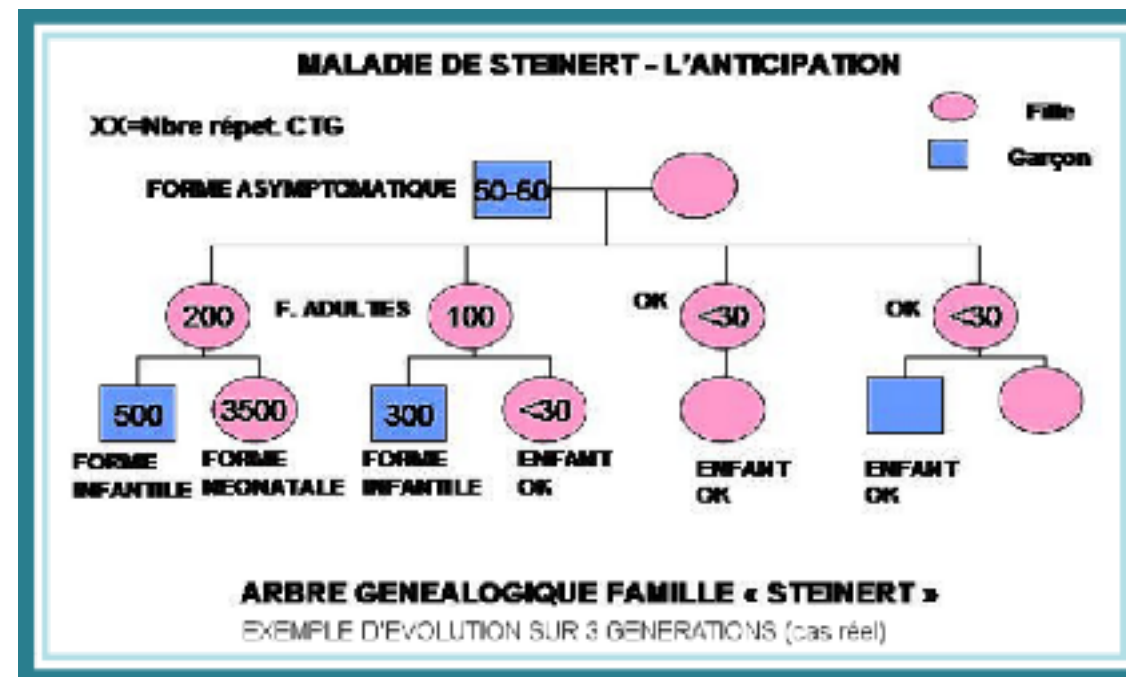


- Alele normale si stabile
37 repetitii
- Stare intermediara
(nepatogene dar instabile)
40-50 repetitii
- Premutatie (linga pragul critic)
- Mutatie in descendenta
(80-100 CTG)

Studii de înălțuire au permis cartografierea genei responsabile de boală pe cromosomul 19q13.2-q13.3, iar în 1992 a fost identificată gena DMPK (ce codifică o protein kinază) și mutația ce produce boala. Dimensiunea normala a alelei este cuprinsa între 5 și 40 de CTG; alelele predispuse la mutatii în generatiile urmatoare sunt cele cu dimensiuni cuprinse între 40-50 CTG și sunt considerate a fi alele premutate, caci vor sta la baza producerii mutatiei definitive (80-100 CTG pentru miotonia Steinert în forma adulta)

Purtatorii de premutatii vor avea descendenți afectați caci premutatiile sunt f instabile și meioza va declansa expansiunea tripletului și manifestarea fenotipului patologic.

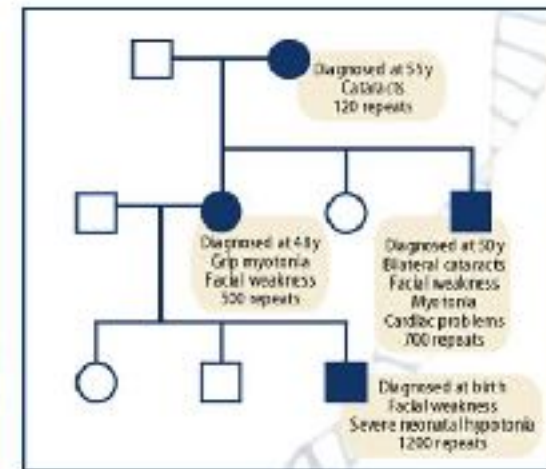
Amplificarea repetiției poate avea loc atât în meioza masculină cât și în cea feminină. Cu toate acestea, expansiunile masive, de ordinul a mii de repetiții, apar numai în gametogeneza feminină. Ca urmare, formele congenitale de boală sunt aproape întotdeauna transmise pe cale maternă



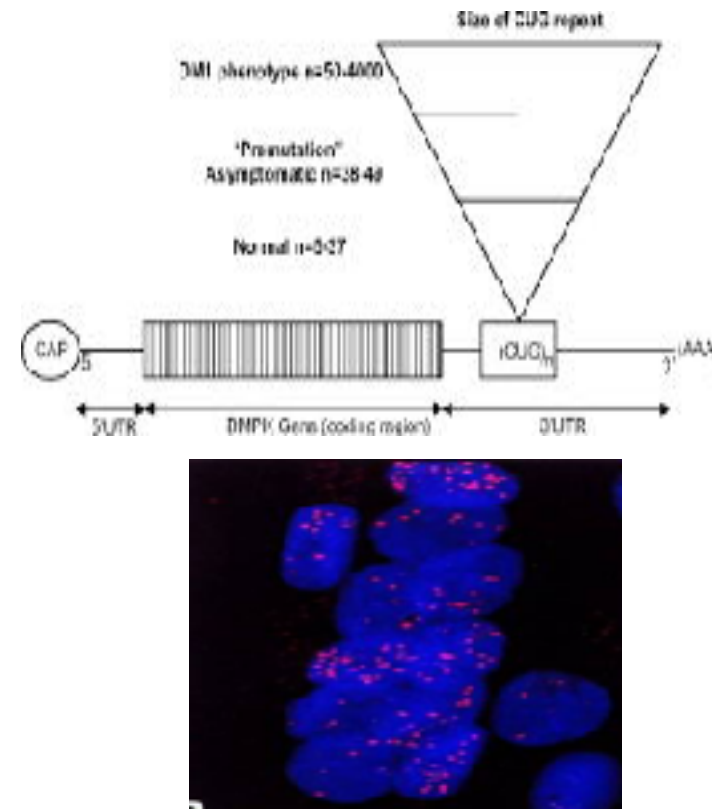
Tranmiterea mutatie intr-o familieafectata de Distrofia Miotonica Steinert , care ilustreaza fenomenul de anticipatie, cu agravarea fenotipului in descendenta

- The expanded CTG repeat - **'dynamic' mutation** - the number of repeats tends to increase in size over generations.

- Expansion of the CTG repeats commonly occurs during meiosis. As a result, children of affected individuals tend to have severe symptoms and earlier onset than their parents.



SUPORT ETIOLOGIC MOLECULAR



DMPK protein-kinaza:
Mușchi cardiac, RE mușchi
striat, RE celule epiteliale
cristalin

haploinsuficiența

Sechestrare ARNm

CUG binding protein,
Muscle blind like +++
↪

↪ efect citotoxic (CLCN 1,
receptor insulină, troponina
cardiaca)

În Distrofia Miotonică Steinert, mutația responsabilă de boală este reprezentată de repetiția tripletului CTG ce va determina, atunci când gena DMPK este transcrisă în ARN mesager, un transcript mai lung decât normalul, care nu va putea ieși din nucleu pentru a sintetiza proteina DMPK. Rezultatul este reprezentat de acumularea moleculelor de ARN mesager în nucleu, cu formarea de agregate care vor capta și alte proteine nucleare, astfel fiind perturbată și activitatea altor gene, de unde tabloul clinic multisistemic al acestei patologii.

Healthy cell

DMPK RNA message leaves nucleus = normal cell functioning

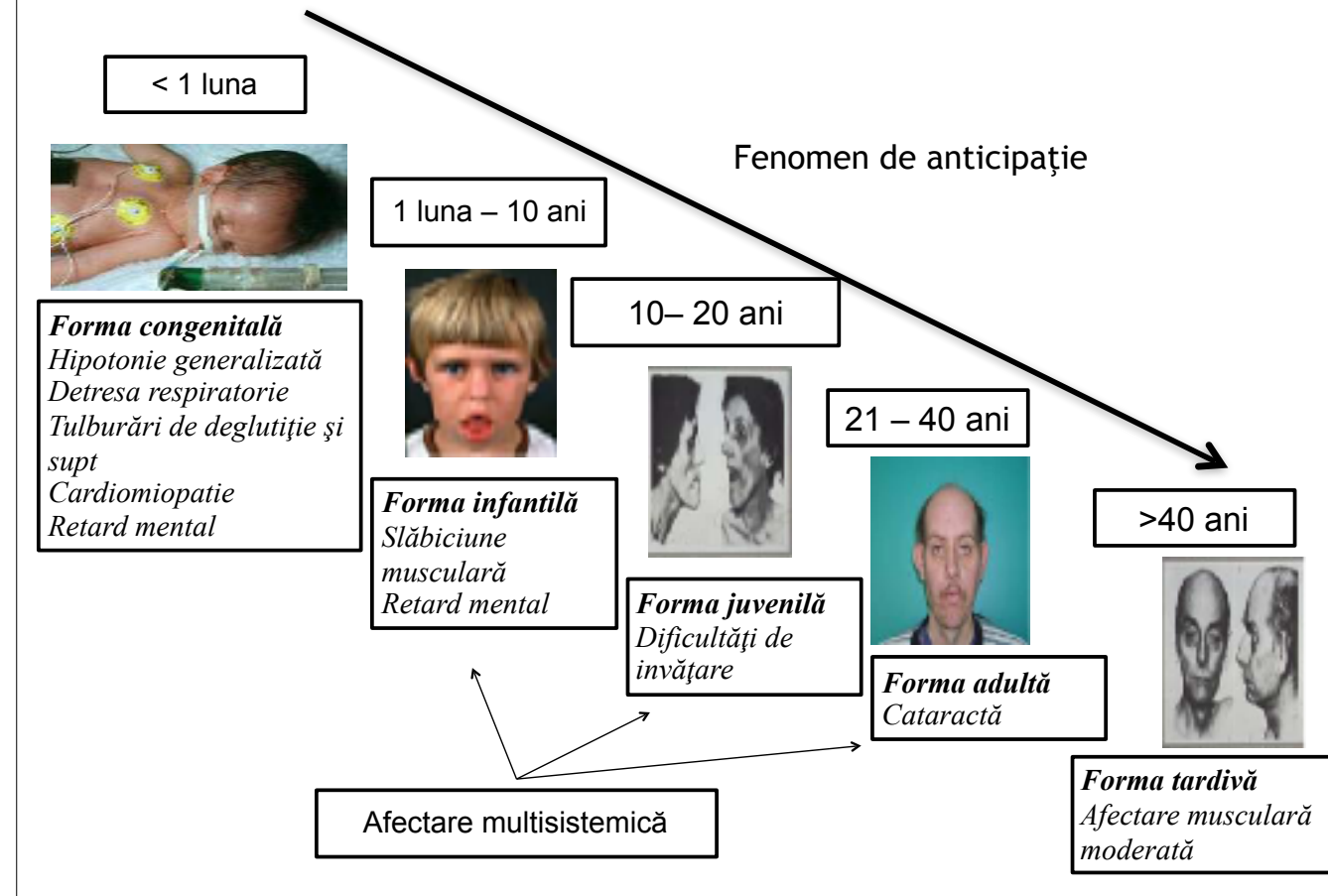
**Myotonic dystrophy cell**

Trapped DMPK RNA forms clumps in nucleus = disrupted cell functioning



In distrofia miotonica Steinert, atunci cand gena DMPK este transcrisa in ARN mesager, expansiunea anormala a repetitiilor CTG pe careo contine se va regasi si in transcriptul ARNm. Prea lung si prezent sub forma de bucle anormale la nivelul repetitiilor, ARN-ul anormal nu va putea parasi nucleul pt permite sinteza proteinei DMPK. Astfel, moleculele de ARN mesager anormal se vor acumula in nucleu sub forma de agregate in care se vor prinde, ulterior, ca intr-o capacana si alte proteine nucleare. Prezente acestor agregate va provoca, pe de alta parte, si perturbarea expresiei anumitor gene (s-a constatat ca, la pacientii Steinert, anumite proteine nu sunt sintetizate sub forma lor finala)

TABLOU CLINIC COMPLEX



In functie de nr de repetitii, au fost descrise 5 forme de miotonie Steinert, formele cele mai severe fiind cele cu cel mai mare nr de repetitii.
Forma congenitala, cea mai severa, cu un prognostic extrem de rezervat, este tipul de boala in care nr repetitiilor poate ajunge si pina la 3000 CTG

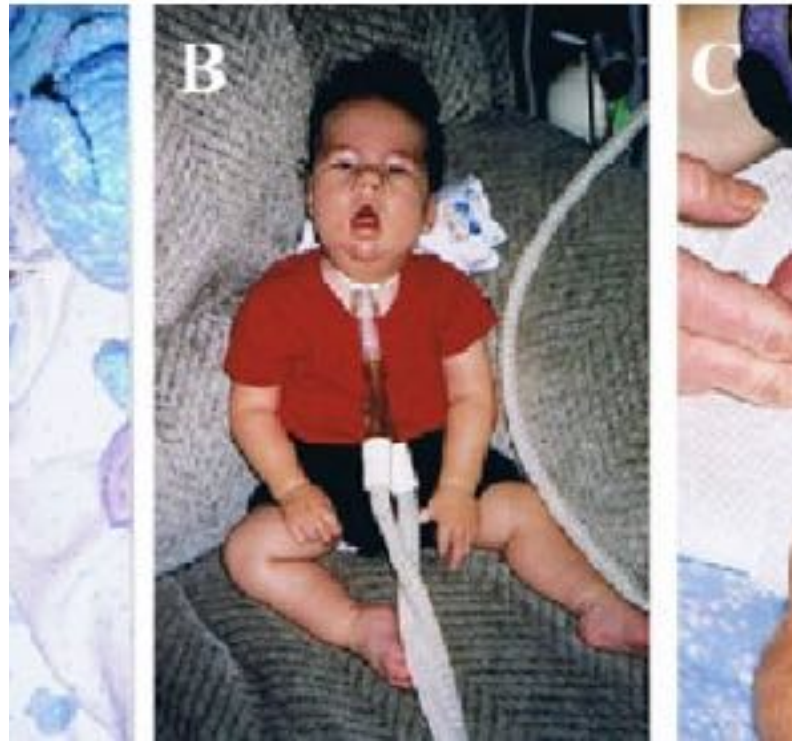


*Tabloul clinic al formelor juvenile si adulte e caracterizat, in specila de o afectare musculara, primul semn fiind cel mai adesea întârzierea capacității de relaxare a mâinii după încleștarea pumnului. Acest semn este denumit *miotonie* și este prezent în majoritatea cazurilor simptomatice.*



**FACIES
CARACTERISTIC**

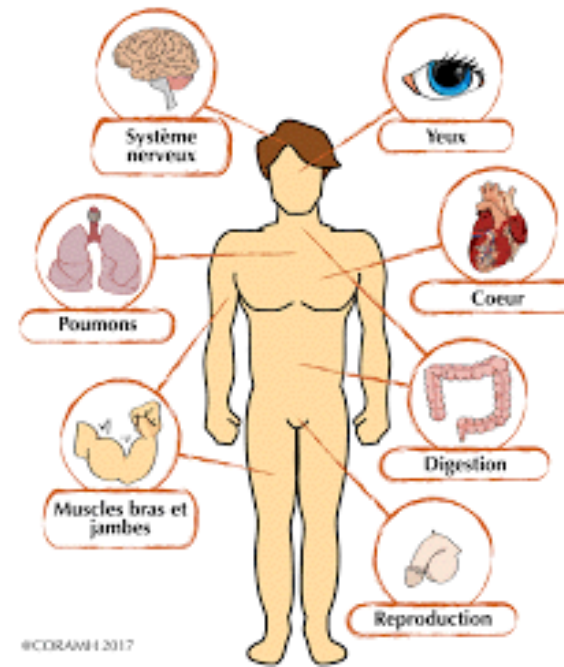
Ulterior se instalează hipotonia și hipotrofie musculară progresive specifice care vor determina și dezvoltarea unui facies caracteristic și disfuncționalități organice (ptoza palpebrală, afectarea orbicularilor gurii, disfagie, dizartrie) și, treptat, de instalarea unei afectări multisistemice: tulburările de conducere cardiacă (risc crescut de moarte subită), afectarea musculaturii netede, tulburările mentale, hipersomnia, cataracta oculară și diabetul insulino-dependent. La bărbați se adaugă atrofia testiculară și calviția frontală precoce.



Formele infantile au în prim plan un deficit cognitiv, care se completează mult mai târziu de afectarea musculară și sistemică (hipotonie musculară, retard mental major, displegie facială, dificultăți de nutriție și tulburări respiratorii). În formele congenitale, mult mai rare, de o severitate extremă, afectarea respiratorie încă de la naștere este cea care implică riscul vital.

Terapie si preventie

- Terapia, desi, doar simptomatice, aplicata corespunzator si precoce pentru fiecare organ afectat, amelioreaza simptomatologia, imbunatateste calitatea vietii si asigura o supravietuire mai lunga



Terapie si preventie



- Caracterul ereditar obliga la acordarea de sfat genetic care sa asigure atat un management al familiei extinse, cat si preventia recidivei.

Sa recunoastem : aceeaasi Marie...cu alta palarie, doar

OTHER NAMES USED FOR FRAGILE X SYNDROME

- FXS
- FRAXA Syndrome
- Fra(x) Syndrome
- Marker X Syndrome
- Martin-Bell Syndrome
- X-linked Mental Retardation
- Macroorchidism

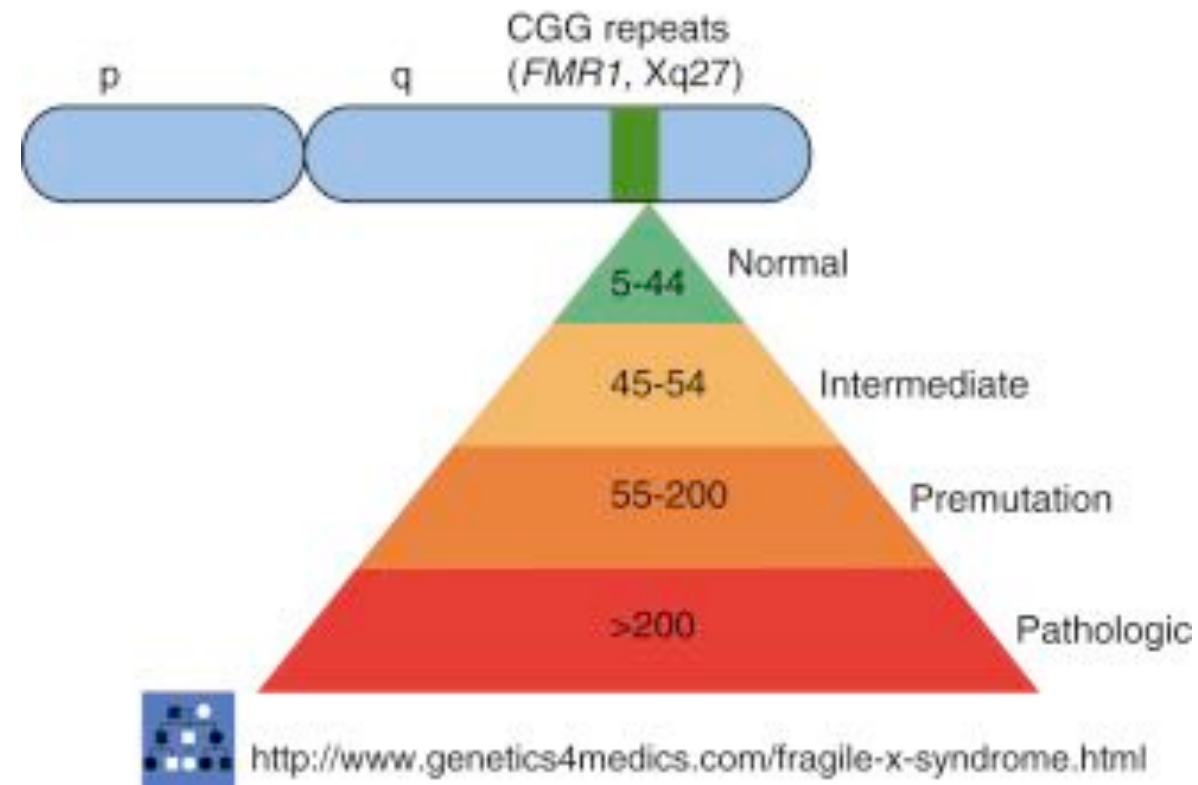


Sindromul X-fragil, considerat a fi cea mai frecventa cauza de retard mental genetic si principala forma genetica de autism este o boala genetica, cu transmitere X-linkata dominanta si cu o prevalenta estimata la 1/2400- 1/6000, in functie de tara, fara a fi identificata o predispozitie etnica sau geografica.

SINDROMUL X- Fragil (SXF)

Atat femeile cat si barbatii pot fi purtatori ai premutatiei genetice (aproximativ 50 de repetitii CGG)

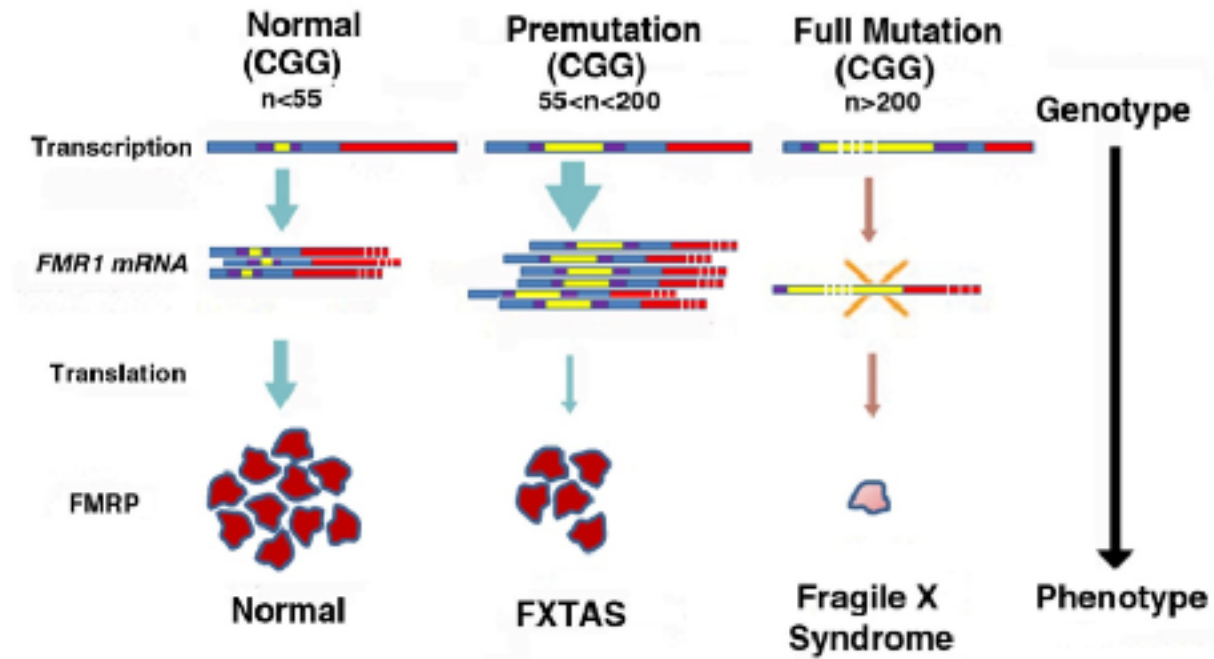
Fragile X syndrome



Expansiunea premutatiei tripletului CGG conduce la blocarea expresiei genei si absenta proteinei FMRP, necesara dezvoltarii normale neuronale. Amplificarea la peste 200 de repetitii a tripletului CGG este asociata intotdeauna cu dezvoltarea fenotipului de SXF

Femeile purtatoare de premutatie in gena FMR1 pot dezvolta amplificarea acesteia in celulele germinale, determinand astfel un risc crescut de a avea descendenti afectati de SXF. La barbati, insa, premutatia nu va depasi pragul de 200 de repetitii la trecerea acesteia in descendenta, prezentand astfel un risc scazut de a crea o stare patologica la urmasi; pe de alta parte, fiind o boala dominant X-linkata, ei vor transmite aceasta mutatie doar fetelor care vor fi purtatoare de premutatie, pe care, la randul lor o pot transmite in descendenta sub forma de mutatie prin mecanismul descris anterior.

Génétique et pathophysiologie de FXS



Gena *FMR1* (Xq27.3) contine in regiunea 5' UTR repetitia trinucleotidica CGG. Nr de repetitii se poate incadra in patru intervale :

- 6-44 CGG, seceventa normala , fara risc de amplificare majora
- 45-54 CGG, alela intermediara cu fenotip normal, dar risc de amplificare la generatia urmatoare
- 55-200, premutatie asociata cu insuficienta ovariana si risc de FSX in descendenta
- peste 200 CG, mutatie completa

-Mutatia completa va conduce la blocarea expresiei genei si a sintezei proteinei FMRP, care are un rol important in dezvoltarea axonilor, formarea sinapselor si circuitelor neuronale, in invatare si memorie. Premutatiile duc la cresterea cantitatii de ARNm (cu efecte oxice), dar cantitatea de proteina este normala sau chiar usor scazuta



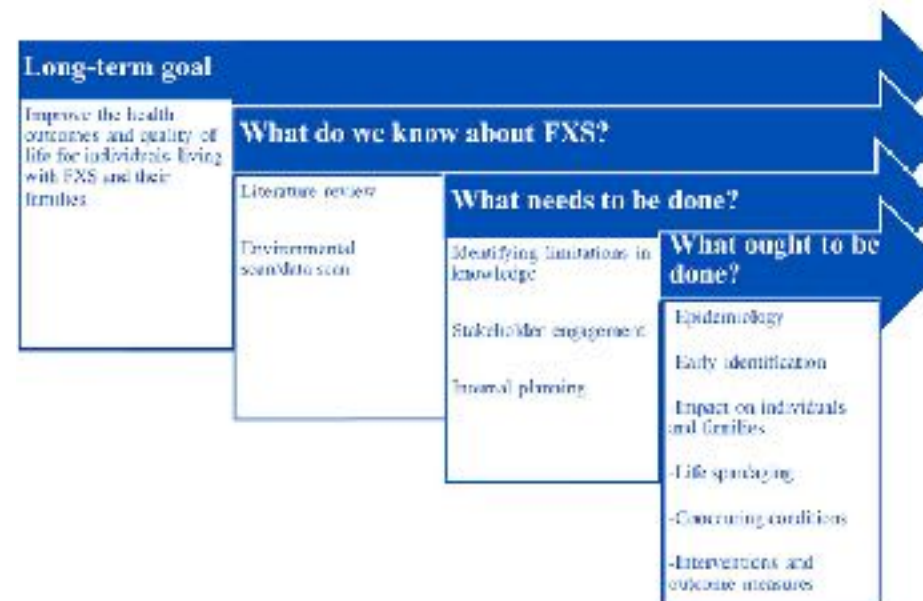
***Gradul deficienței intelectuale
depinde de dimensiunea
amplificării repetițiilor CGG a FMR1
Tulburările de comportament ce
caracterizează această patologie
sunt de tipul:***

- Deficit de atenție
- Hiperactivitate
- Impulsivitate
- Neliniste
- Variații ale dispoziției
- Manifestări de tip autistic: evitarea atingerii și a contactului vizual

Dat fiind faptul ca speranta de viata este similara populatiei generale, se justifica un management adecvat al simptomatologiei, care sa amelioreze calitatea vietii pacientilor

Cele mai utile terapii sunt cele pt diminuarea anxietatii, depresiei, tulburarilor obsesiv-compulsive si agentii antipsihotici pt tendintele de atomutare si comportamentul agresiv

Framing a Public Health Research Agenda for Fragile X Syndrome



Pe scurt :

