

616-056
974

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Mariana SPRINCEAN

Bolile genetice

*Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală
pentru studenții facultății Medicină Generală*

CHIȘINĂU
2013

616-056 (070)
574

INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Facultatea de Educație Continuă
în Medicină și Farmacie

Curs Genetică Medicală
Institutul Mamei și Copilului Centrul de Sănătate
a Reproduserii și Genetică Medicală

Mariana SPRINCEAN

Bolile genetice

*Elaborare metodică la disciplina Genetică Medicală
pentru studenții facultății Medicină Generală*

715577

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Biblioteca Științifică Medicală

SL3

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 616-056.7(076.5)

S 74

Aprobat de Consiliul Metodic Central al IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
proces-verbal nr. 4 din 27 februarie 2013

Autor: *Mariana Sprincean*, dr., conferențiar universitar

Recenzenți: *M. Strătilă*, dr. med., conferențiar cercetător
N. Barbova, dr. med., conferențiar universitar

Redactor: *Lidia Ciobanu*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Sprincean, Mariana.

Bolile Genetice: Elab. metodică la disciplina Genetică Medicală pentru studenții fac. Medicină Generală / Mariana Sprincean; Inst Publică Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Fac. de Educație Continuă în Medicină și Farmacie. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2013. –70 p.

50 ex.

ISBN 978-9975-113-86-1

616-056.7(076.5)

S 74

ISBN 978-9975-113-86-1

© CEP *Medicina*, 2013

© M. Sprincean, 2013

Cuprins

Introducere	4
Tema 1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND BOLILE GENETICE	6
1.1. <i>Particularitățile bolilor genetice</i>	7
1.2. <i>Clasificarea bolilor genetice</i>	10
Tema 2. ANOMALII CROMOZOMIALE	11
2.1. <i>Anomalii cromozomiale numerice</i>	15
2.2. <i>Anomalii cromozomiale de structură</i>	23
2.3. <i>Sindroame submicroscopice (microcitogenetice)</i>	28
2.4. <i>Anomalii de dezvoltare</i>	33
Tema 3. BOLILE EREDITARE MONOGENICE	35
3.1. <i>Boli monogenice autozomal-dominante</i>	41
3.2. <i>Boli monogenice autozomal-recesive</i>	49
3.3. <i>Boli monogenice X-lincate</i>	64
Subiecte de control	69
Bibliografie	70

Introducere

Elaborarea metodică „Bolile genetice” se referă nemijlocit la cursul *Genetică Medicală*, care familiarizează studenții cu ansamblul conceptelor și principiilor specifice domeniului **Geneticii umane, clinice și medicale**, cu totalitatea concepțiilor și abordărilor ce se referă la metodologia de diagnosticare și profilaxie a bolilor genetice în domeniul geneticii medicale. Obiectivul principal al disciplinei constă în studierea dezvoltării domeniului **Geneticii Medicale** ca disciplină de studiu, istoricul evoluției concepțiilor cu privire la bolile genetice, diagnosticul și profilaxia acestora ce contribuie la însușirea de către studenți a: anomaliilor cromozomiale numerice și structurale, bolilor monogenice autozomal-dominante, autozomal-recesive, X-lincate.

Cunoștințele însușite vor contribui la integrarea specialiștilor în domeniul medicinei și în special în domeniul **Geneticii Medicale**, în instituțiile medicale din cadrul sistemului de asistență medico-genetică, precum și la prestarea calitativă a serviciilor din sfera medicinei în genere și mai cu seamă în domeniul asigurării sănătății genetice a populației.

Elaborarea metodică „Bolile genetice” își propune ca obiective familiarizarea studenților cu principalele caracteristici ale bolilor genetice, contribuie la formarea abilităților necesare unui viitor medic în vederea stabilirii diagnosticului exact și obiectiv, la formarea deprinderilor pentru implementarea eficientă a unor strategii de profilaxie a bolilor genetice.

Scopul lucrării:

Familiarizarea studenților cu principalele caracteristici ale bolilor genetice și cu cele mai importante metode de diagnostic și profilaxie ale acestora.

Obiectivele lucrării:

1. A însuși caracteristicile fundamentale și particularitățile diverselor boli genetice.
2. A însuși metodologia și particularitățile efectuării profilaxiei bolilor genetice.
3. A însuși principalele criterii și posibilități de diagnostic ale bolilor genetice, aplicând metode genetice.

Abilități practice:

1. Abilitate în însușirea metodologiei și particularităților efectuării diagnosticului clinico-genetic al principalelor boli genetice.
2. Abilitate în diferențierea formelor clinice ale anomaliilor cromozomiale numerice și structurale.
3. Abilitate în diagnosticarea clinico-genetică a bolilor monogenice.

Tema 1. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND BOLILE GENETICE

Bolile genetice reprezintă stări patologice determinate preponderent de factori genetici ce apar ca o consecință a erorilor (mutațiilor) la nivelul materialului ereditar.

Bolile genetice erau considerate rarități, cu care practicianul se întâlnea întâmplător în cursul activității sale. Pe măsură ce tehnologiile de studiu și cunoștințele de genetică au progresat, iar frecvența bolilor ne-genetice (cauzate de malnutriție, infecții ș.a.) a diminuat spectaculos, a devenit evident impactul masiv al patologiei genetice în practica medicinei moderne.

Bolile genetice sunt numeroase. Astfel, se cunosc peste *10.000 de boli determinate sau condiționate genetic*. Având o mare diversitate, ele se manifestă la orice vârstă, orice sistem de organe și de aceea se regăsesc în aproape toate specialitățile medicale.

Bolile genetice sunt frecvente; ele *afectează cel puțin 5-8% din numărul nou-născuților* (1 din 20) și, probabil, 30-40 % din numărul indivizilor pe parcursul vieții.

Bolile genetice au o contribuție majoră la mortalitatea infantilă și morbiditate. Cu mai puțin de un secol în urmă bolile produse de cauze ne-genetice (malnutriție, infecții, condiții insalubre etc.) produceau majoritatea deceselor la copii; în sec. XX, sănătatea publică s-a îmbunătățit și, ca rezultat, mortalitatea infantilă s-a redus, iar *bolile genetice au devenit o cauză majoră a deceselor printre copii*. 30-50% din internările în spitalele de copii sunt determinate de afecțiuni genetice sau anomalii congenitale; circa 10% din internările în spitalele de adulți au loc din cauza bolilor genetice sau condiționate genetic. Circa 50% din avorturile spontane din trim. I sunt produse de anomalii cromozomiale. Aproximativ 2-3% dintre nou-născuți au o anomalie congenitală majoră, deseori produsă de factori genetici; alți 2% dintre nou-născuți au o anomalie cromozomială sau o boală monogenică.

Bolile genetice sunt boli cronice care realizează frecvent un handicap fizic, senzorial, motor sau mintal. Bolile genetice produc peste 50% din cazurile severe de retard mental, de surditate sau cecitate la copii. Îngrijirea pacienților cu boli genetice implică cheltuieli importante.

Se poate conchide, fără rezerve, că bolile genetice reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, ce impune acțiuni concrete și eficiente de diagnostic și un Program național de profilaxie a bolilor genetice, bazat pe sfat genetic, screening și diagnostic prenatal, screening neonatal (pentru boli frecvente și curabile), registre regionale sau naționale și diagnosticul presimptomatic în familiile cu risc genetic crescut.

1.1. Particularitățile bolilor genetice

La baza particularităților clinice ale manifestărilor bolilor genetice stau legăturile genetice ale acțiunii și interacțiunii genelor.

- Bolile genetice sunt determinate prenatal.
- Caracterul **congenital** al patologiei. Bolile genetice pot fi congenitale, dar se pot manifesta la intervale ontogenetice diferite:
 - intrauterin (avorturi spontane, sarcini stopate în evoluție, anomalii de dezvoltare la fete etc.);
 - neonatal (sindromul Down, sindromul Turner, malformațiile congenitale izolate și multiple etc.);
 - postnatal (pilorostenoză, atrezia esofagului, unele malformații congenitale de cord, ale SNC etc.).

Manifestările fenotipice ale genei patologice pot apărea la diferite vârste. 25% din patologiiile genetice și patologiiile cromozomiale se dezvoltă încă în perioada intrauterină. Copilul se naște cu un complex de caractere patologice.

- Caracterul **creditar** al patologiei. Bolile genetice pot fi ereditare, transmise în succesiunea generațiilor după tipurile mendeliene (autozomal-dominant, autozomal-recesiv, X-lincat), dar pot fi și consecința unei mutații *de novo*, fiind cazuri unice, sporadice în familie.

Prezența la pacient a simptomelor specifice sau a asocierii lor permite stabilirea diagnosticului de patologie ereditară sau congenitală. De exemplu, depistarea petelor hiperpigmentate cutanate și apariția neurofibromelor pe traiectul nervilor periferici demonstrează necesitatea investigației cu scop de diagnostic a neurofibromatozei, iar constatarea pseudohipertrofiilor mușchilor gambei la băieți și a manifestărilor neurologice progresive sugerează investigația mai complexă a pacientului în scopul diagnosticării miodistrofiei Duchenne/Becker.

- Caracterul familial al patologiei. Bolile genetice pot fi **familiale**, dar pot fi și cazuri izolate, unice într-o familie; în plus, nu toate bolile familiale sunt și genetice (ex., tuberculoza, SIDA, infecțiile TORCH etc.).

Dacă la investigarea familiei se depistază date despre cazuri similare ale patologiei, este necesar un studiu profund pentru diagnosticul diferențial al patologiei.

- **Caracterul cronic, progredient, recidivant.** Procesul cronic în patologie se dezvoltă ca rezultat al acțiunii permanente a genei mutante. De exemplu: dezvoltarea pneumoniei cronice cu bronșectazii în forma pulmonară a mucoviscidozei. Decurgerea progredientă se evidențiază în fermentopatii. La copiii care suferă de fenilcetonurie, acumularea produselor de dereglare a metabolismului fenilalaninei duc la apariția manifestărilor clinice ale patologiei: excitabilitate sporită, accese convulsive, deficiență mentală progresivă etc.
- **Rezistența la metodele tradiționale de tratament.** Tratamentul patologiei ereditare este eficient numai atunci când este descoperit tratamentul etiologic. Încercările terapiei patologiilor ereditare prin metode tradiționale au efect temporar sau sunt neefective.

Când trebuie să ne gândim la o patologie genetică?

Prenatal:

- Avortul poate fi datorat unei anomalii cromozomiale, unei tulburări autozomal-recesive letale sau unei noi mutații autozomal-dominante.
- Deficitul de creștere intrauterină apare în multe anomalii cromozomiale.
- Oligoamniosul (cantitatea mică de lichid amniotic) poate fi asociat unei malformații de tract urinar.
- Polihidroamniosul (cantitatea crescută de lichid amniotic) poate fi asociat unei malformații deschise de tub neural și malformații obstructive ale tractului gastrointestinal.

La nou-născut:

- Malformațiile congenitale unice sau multiple.
- Hipoplazia prenatală poate fi datorată unor anomalii cromozo-

miale, unor factori teratogeni, anomalii placentare, infecții intrauterine.

- Macrosomia (copilul cu masa corpului anormal crescută la naștere) poate apărea în unele sindroame genetice ca sindromul Beckwith-Wiedemann, fetopatia diabetică.
- Dismorfismul neonatal.
- Hipotonia musculară poate fi semnul unei malformației congenitale din partea SNC, a unui sindrom cromozomial sau a unei tulburări neuromusculare.
- Convulsiile neonatale.
- Ambiguitatea organelor genitale externe.

La sugar și copilul mic:

- Deficitul creșterii.
- Retard în dezvoltarea psiho-motorie, tulburări neuromusculare.
- Pierderea sau regresia unor achiziții dobândite.
- Microcefalia.
- Macrocefalia.
- Un model neobișnuit de creștere. Poate fi datorat unor cauze genetice:
 - ✓ un exces global al creșterii este prezent în sindromul Beckwith-Wiedemann;
 - ✓ asimetria membrilor sau hemihipertrofia în sindromul Proteus, asimetria feței în microsomia hemifacială sau sindromul Goldenhara;
 - ✓ creșterea disproporționată poate fi prezentă în numeroase tipuri de osteocondrodisplazii și în anomalii ale țesutului conjunctiv ca sindromul Marfan.
- Pigmentația anormală, difuză sau locală, în neurofibromatoză, albinism.
- Un miros neobișnuit al copilului sau al urinei copilului poate fi datorat unei erori de metabolism ca fenilcetonuria.

În copilărie:

- Retardul mental.
- Tulburările neurodegenerative.
- Anemia cronică.

În adolescență sau la adult:

- Tulburări ale dezvoltării caracterelor sexuale.
Tulburări neurologice.
- Rinichii polichistici, tip adult.
- Neurofibroame, petele hiperpigmentate „café-au-lait” etc.

1.2. Clasificarea bolilor genetice

La ora actuală, în legătură cu complexitatea naturii patologiilor genetice, există mai multe variante ale clasificării acestora atât din punct de vedere genetic, cât și clinic.

După principiul etiologic, patologiile genetice se clasifică în:

- Boli cromozomiale.
- Boli monogenice.
- Boli cu predispunere ereditară (multifactorială).
- Boli mitocondriale.
- Patologii genetice ale celulelor somatice.

Boli cromozomiale	Anomalii numerice (Aneuploidii)	Trizomii: 21, 18, 13, 45X; 47XXX; 47XXY; 47XYY
	Anomalii structurale Anomalii submicroscopice	Translocații, deleții, duplicații, inversii, ...
Boli monogenice	Autozomal-dominante	Peste 8 000 de boli rare
	Autozomal-recesive	
	X - lincate	
	mitocondriale	
Boli poligenice multifactoriale	Gene majore și minore de susceptibilitate la acțiunea factorilor de mediu	Malformații izolate, comune, schizofrenia, boala coronariană, hipertensiunea esențială, diabetul zaharat etc.

Tema 2. ANOMALII CROMOZOMIALE

Bolile (anomaliile) cromozomiale ocupă un loc deosebit în structura patologiei ereditare umane. Acestea reprezintă un grup enorm de stări patologice ereditare cauzate de anomalii de număr și de structură ale cromozomilor, care se manifestă fenotipic prin variate dereglări de dezvoltare a organismului. Reieșind din datele experimental-teoretice, se presupune că mai bine de 55% din zigoții umani poartă aberații cromozomiale, majoritatea dintre ele fiind eliminate încă din perioada intrauterină.

La nou-născuți frecvența patologiei cromozomiale constituie aproximativ 0,7-0,8%, iar la nou-născuții cu anomalii multiple de dezvoltare, frecvența bolilor cromozomiale sporește până la 40%. Aproximativ 0,3% din mutațiile cromozomiale revin pe seama patologiei gonozomale și 0,16% a trizomiilor autozomale, iar patologia structurală constituie 0,24%.

Anomaliile cromozomiale – grup de patologii ereditare, la baza cărora stau mutațiile genetice. Desfășurarea normală a gametogenezei conduce la producerea gameților echilibrați genetic, care prin fuzionare formează zigoți normali: 46,XX sau 46,XY. În anumite condiții, însă, în timpul meiozei sau mitozei se produc modificări ale materialului genetic al celulelor, care se numesc mutații.

Anomaliile cromozomiale sau cromozomice, reprezintă modificări de număr sau de structură ale cromozomilor. Acestea sunt anomalii cantitative ale materialului genetic, deoarece structura genelor nu suferă modificări.

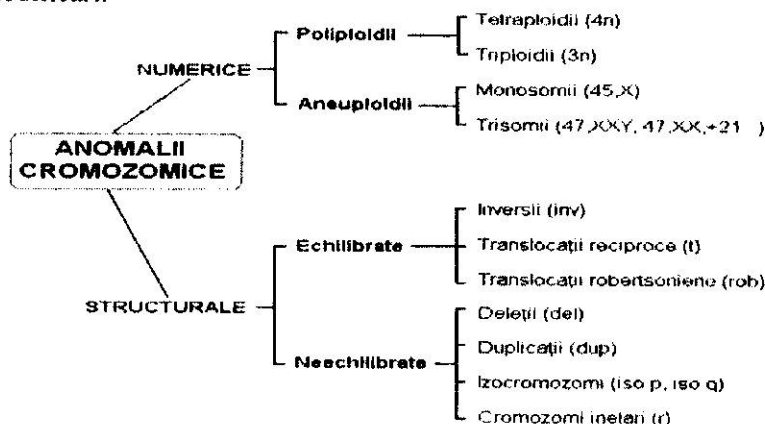


Figura 2.1. Clasificarea anomaliilor cromozomiale

Anomaliile cromozomiale sunt cauzate de 2 tipuri de mutații:

1. **mutațiile genomice (anomalii cromozomiale numerice)** – caracterizate prin modificările numărului de cromozomi în garnitură (aneuploidii, poliploidii).

2. **mutațiile cromozomiale (anomalii cromozomiale structurale)** – constau în modificarea cantitativă a conținutului genetic al cromozomilor sau în schimbarea poziției unor grupe de gene de pe un cromozom pe altul, fără ca structura fină a genelor să suporte modificări.

Etiologia aneuploidiilor

S-a constatat că anomaliile numerice ale cromozomilor (aneuploidiile) rezultă în urma unor erori de distribuție ale materialului genetic în cursul diviziunii:

1) **nondisjunctie** și 2) **întârziere anafazică**.

Nondisjunctia poate avea loc în timpul meiozei – *gametogenezei* – și în timpul mitozei – *clivării zigotului*. În timpul gametogenezei, nondisjunctia poate avea loc la nivelul primei diviziuni (în anafaza meiozei I – *nondisjunctie cromozomică*) sau în timpul celei de a doua diviziuni (în anafaza meiozei II – *nondisjunctie cromatidiană*), sau mai rar în ambele diviziuni ale meiozei.

Rareori, aneuploidiile derivă dintr-o translocatie cromozomială echilibrată, existentă la unul dintre părinți.

Cauzele nondisjunctiilor sunt încă necunoscute. Nondisjunctia este un eveniment apărut *de novo*. Două fenomene au fost corelate cu apariția nondisjunctiei: vârsta înaintată a părinților în momentul concepției și recombinarea genetică aberantă.

Întârzierea anafazică – rareori, embrionii monosomici pot rezulta datorită pierderii cromozomilor printr-o întârziere anafazică (**lag anafazic**) la nivelul plăcii ecuatoriale. Acest fenomen constă în pierderea unui cromozom dintr-o pereche de cromozomi în timpul anafazei datorită decalajului în viteza de deplasare spre poli a fusului de diviziune sau a imposibilității de migrare a cromozomului din planul ecuatorial. Acest cromozom nu se va include în niciun nucleu nou format. Evenimentul menționat conduce la formarea de gameți monosomici în proporție de 50% – dacă are loc în diviziunea I a gametogenezei și de 25% – dacă se produce în diviziunea II.

Etiologia poliploidiei – un embrion triploid se poate realiza prin:

- **digenie** – constă în fecundarea unui ovul care nu a expulzat cel de-al doilea globul polar de către un spermatozoid normal. Se realizează un zigot triploid ($3n$) – $69,XXX$ sau $69,XXY$;
- **diandrie** – constă în fecundarea unui ovul normal de către un spermatozoid diploid. Rezultă zigoți triploizi ($3n$) – $69,XXX$; $69,XXY$;
- **dispermie** – constă în fecundarea unui ovul normal de către doi spermatozoizi. Zigotul rezultat este triploid ($3n$) – $69,XXY$; $69,XXY$; $69,XXX$.

Constituții citogenetice poliploide au fost semnalate în embrionii avortați, dar în cele mai multe cazuri au fost mozaicuri. Poliploidia la nivelul embrionului este incompatibilă cu dezvoltarea. Fetei poliploizi sunt, de obicei, neviabili.

Tetraploidiile ($92,XXXX$; $92,XXYY$) sunt foarte rare în stare omogenă și rezultă fie prin fuziunea a două celule diploide, fie prin endoreduplicație (replicarea nucleară fără diviziune celulară). Rezultă o celulă tetraploidă ($4n$), care prin diviziuni consecutive va forma linie celulară anormală alături de o linie celulară normală – poliploidie în mozaic. Celule tetraploide se depistează în culturile celulare din lichidul amniotic, dar apariția lor este legată de cultivarea îndelungată a acestor celule și de aceea ele n-au importanță diagnostică.

Mozaicurile cromozomiale pot apărea prin două mecanisme: eroare mitotică și corecția unei aneuploidii omogene.

Clasificarea anomaliilor cromozomiale:

Anomaliile cromozomiale (AC) se pot clasifica în funcție de:

- **Momentul apariției:**
 - a) prezente la naștere – **AC constituționale**;
 - b) apărute pe parcursul vieții – **AC dobândite**.
- **Modificarea materialului genetic:**
 - a) **numerice**;
 - b) **structurale**.
- tipul cromozomului implicat:
 - a) **aneuploidii autozomale**;
 - b) **aneuploidii gonozomale**.

- numărul celulelor afectate:
- omogene** – în organism este prezentă o singură linie celulară;
 - în mozaic (mixoploidiiile)** – sunt anomalii cromozomiale caracterizate prin prezența în același organism a două sau mai multe linii celulare cu componente cromozomice diferite.

Particularitățile sindroamelor cromozomiale

- Dezechilibrul cromozomial (indiferent de geneza sa – mutația cromozomială sau mutația genomică) cauzează dereglări de dezvoltare a organismului.
- Gradul de exprimare a tulburărilor de dezvoltare este în dependență directă de dezechilibrul cromozomial. Astfel:
 - trisomiile totale sau monosomiile au o repercusiune mai exprimată asupra organismului, comparativ cu cele parțiale și se întâlnesc mult mai rar decât formele mozaice.
 - Anomaliile la nivelul cromozomilor mari dezvoltă manifestări clinice mai grave, comparativ cu cele de la nivelul cromozomilor mici.
 - Lipsa de substrat cromozomial determină apariția unor manifestări clinice mult mai grave decât surplusul acestui material cromozomial.
- Implicarea în procesul patologic a diverșilor cromozomi este variabilă. Cu cât cromozomul conține mai multă heterocromatină (genetic inactivă), cu atât mai des sunt întâlnite anomalii ale acestui cromozom la nou-născuți. Aceasta explică incidența crescută a trisomiilor totale ale cromozomilor 8, 9, 13, 18, 21, X și Y.
- Manifestările clinice caracteristice sunt determinate de modificări nesemnificative în segmentul cromozomului implicat. Astfel, tabloul clinic specific al sindromului Down este determinat de trisomia segmentului 21q21, a sindromului Edwards – de trisomia segmentului 18q11, a sindromului „cri du chat” – de lipsa segmentului 5p15.
- Incidența unor anomalii cromozomiale depinde de vârsta părinților. Femeile care depășesc vârsta de 35–40 de ani au un risc crescut de a naște copii cu trisomii ale cromozomilor 13, 18 și 21; și din contra, tinerele în vârstă de până la 19 ani mai frecvent nasc fete cu monosomia X.

6. În familiile unde anterior s-a depistat nașterea unor copii cu anomalii cromozomiale de structură, există un risc crescut de naștere repetată a copiilor cu boli cromozomiale.
7. Manifestările clinice la bolnavii cu sindroame determinate de anomalii de număr ale cromozomilor gonozomali X și Y sunt mai puțin severe, comparativ cu anomaliile cromozomilor autozomali.

Semnele diagnostice ale sindroamelor cromozomiale pot fi împărțite în 3 grupuri:

- I. Semne ce permit presupunerea unei anomalii cromozomiale:
 - retard psihic și fizic;
 - dismorfism cranio-facial;
 - malformații congenitale ale organelor interne.
- II. Semne clinice frecvent întâlnite în anumite sindroame. De exemplu:
 - sindr. Edwards – în 90% din cazuri se întâlnește forma dolicocefalică a craniului și în 96% – poziția flexorie a mâinii;
 - sindr. Patau – în 70% din cazuri se constată despicătura buzei și a palatinului, microftalmia, polichistoza renală, polidactilia etc.
- III. Semne patognomonice ale unor anumite sindroame. De exemplu:
 - sindromul deleției brațului scurt al cromozomului 5 – se determină plâns caracteristic, asemănător „țipătului de pisică”;
 - sindromul Gruschi – alopecie.

2.1. Anomalii cromozomiale numerice

Se împart, la rândul lor, în două categorii:

1) **Aneuploidii** – când numărul de cromozomi nu este multiplu exact al numărului haploid ($2n \pm 1$); ($2n \pm 2$):

Monosomie – absența unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom, de exemplu: sindromul Turner – 45,X;

Trisomie – prezența în plus a unui cromozom sau a unei porțiuni de cromozom, de exemplu: sdr. Down – 47,XY, +21; sdr. Klinefelter – 47,XXY ș.a.

2) **Poliploidii** – când numărul de cromozomi este un multiplu exact al numărului haploid sau prezența în plus față de numărul diploid a

celulei somatice normale a mai multor seturi de cromozomi, de ex: **triploidie (3n)** – 69,XXX; 69,XXY; 69,XYY; **tetraploidie (4n)** – 92,XXXX; 92,XXYY.

Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii autozomale

Sindromul Dawn – trisomia 21 – 47,XX(XY), +21

a) Citogenetică:

- 92–95% ⇨ trisomii libere omogene (47,XX, +21 sau 47,XY, +21);
- 3–5% ⇨ translocății robertsoniene 46,XX(XY), tr(Dq;Gq); 46,XX(XY), tr(Gq;Gq);
- –2% ⇨ mozaicuri 47,XX,+21/ 46,XX.

b) Incidența: 1:700-800; sex ratio: 3b : 2f

c) Factori etiologici:

- pentru trisomiile libere – vârsta maternă avansată (>35 ani);
- pentru trisomiile în translocăție – translocății echilibrate parentale sau *de novo*.

d) Semne clinice:

Prenatal: îngroșarea pliului cutanat nucal, higroma chistică, ventriculomegalie moderată, defecte cardiace congenitale, atrezia duodenală cu prezența semnelui „Double bubble”, pieloectazie renală, intestine ecogene, polihidroamnios.

La nou-născuți:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- hipotonie musculară cu hiperlaxitate ligamentară, hiporeflexie, piele plicaturată;
- dismorfism cranio-facial – facies plat.

Aspect general:

- brahicefalie (craniu rotund cu occipitul aplatizat);
- ochii: fante palpebrale orientate în sus și în afară (mongoloide), epicanthus, hipertelorism;
- gura: mică, permanent deschisă, cu limba mare, plicaturată;
- urechi: mici, rotunde, descori asimetrice;
- gât: gros și scurt;
- membrele superioare: mâinile scurte, late, cu degete scurte, clinodactilie V;

- membrele inferioare: scurte, spațiul I interdigital larg (la picior);
- dermatoglife: pliul palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;
- malformații viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal atrial); gastroenterale (ste-noză duodenală, atrezie anală); renale:

La copii – aceleași semne; se remarcă retard mental care variază în limitele (IQ=15–70);

- Organele genitale: bărbați – criptorhidism, hipospodias, sterilitate; femeile – fertile.

e) **Prognostic vital:** 25–30% dintre acești copii decedează în primul an de viață; 50% – în primii 5 ani; 2–6% supraviețuiesc peste 50 de ani.

Cauze de deces: malformații cardiace, gastrointestinale, sensibilitate la infecții, leucemii acute (limfoblastom).

Sindromul Edwards – trisomia 18 – 47,XX(XY), +18

a) Citogenetică:

- 95% – trisomie liberă omogenă (47,XX, +18 sau 47,XY, +18);
- 5% – mozaicuri: 47,XX(XY), +18/ 46,XX(XY).

b) **Incidența:** 1: 8 000-10 000; sex ratio – 1b:3f.

c) **Factori etiologici:** vârsta mamei gestante (curbă bimodală 25-30 de ani; 40–50 de ani).

d) Semne clinice:

Prenatal: întârziere în creșterea prenatală, mișcări slabe fetale, polihidroamnios, placentă mică, patologie cardiacă congenitală, omfalocel, hidronefroză, malformații cranio-faciale (micrognație, occipit proeminent – aspect de căpșună, chisturi ale plexurilor coroidale.

La nou-născut:

- masa corpului, talia sub medie; diametrul bifrontal îngust;
- hipotonie musculară ⇔ hipertonus;
- dismorfisme cranio-faciale: facies alungit; dolicocefalie, occipit proeminent;
- ochii: fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), hipertelorism;
- gura: mică, bolta palatină înaltă, micrognație;
- urechi: jos înserate, slab lobulate cu partea superioară ascuțită „urechi de faun”;

- nasul: proeminent, lătit la bază;
- gâtul: scurt, cu exces de piele;
- toracele: „în scut”, sternul este scurt, centura pelviană îngustă (bazin mic);
- sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonic musculară;
- membrele superioare: degetele mâinii contractate în mod special – deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV; clinodactilia și sindactilia deget. IV și V;
- membrele inferioare: calcaneul proeminent cu o curbură spre interior – „picior în piolet”;
- malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, persistența canalului atrial);
- gastrointestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi ectopici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă”, megaurcter);
- SNC: retard psihomotor profund.

e) **Prognosticul vital:** decesul survine în primele 6 luni, pentru mozaici – vitalitate mai mare.

f) **Cauze de deces:** malformații cardiace, infecții respiratori, asfizie, atrezia anală.

Sindromul Patau – trisomia 13 – 47,XX(XY) + 13

a) **Citogenetică:**

- 80-85% - trisomie liberă omogenă (47,XX +13 sau 47,XY +13);
- 15% – mozaicuri: 47,XX(XY) +13/ 46,XX(XY);
- rareori – translocăție robertsoniană: 46,XX(XY), tr(13q;14q) sau 46,XX(XY), tr(13q;13q).

b) **Incidența:** 1: 7000-8000; sex ratio- 1b:1f.

c) **Factori etiologici:** vârsta medie a mamelor este de 32,8 ani.

d) **Semne clinice:**

Prenatal: întârziere în creșterea prenatală cu debut în tr. II de sarcină, polihidroamnios în tr. III, anomalii cardiace congenitale, holoprocencefalie, agenezia corpului calos, labio- și palatoschizis, omfalocel.

La nou-născut:

- **măsa corpului,** talia sub medie;

- hipoplazie prenatală;
 - dismorfism cranio-facial;
 - craniul: mic (microcefalie), frunte îngustă, occipit proeminent;
 - hemangioame pe față și corp;
 - ochii: microftalmic, anoftalmie, mai rar ciclopie, coloboma iridiană, opacități corneene;
 - gura: displicătură labio-palatină, micrognație;
 - urechi: jos înserate, diformate;
 - nasul: scurt, lățit la bază;
 - gâtul: scurt, cu exces de piele;
 - membrele superioare: hexadactilie uni- sau bilaterală, degetele mâinii contractate în mod special – deget. I și deget. II acoperă deget. III, iar deget. V acoperă deget. IV;
 - membrele inferioare: hexadactilie, calcaneul proeminent cu o curbură spre interior – „picior în piolet”;
 - malformații viscerale:
 - cardiace – defect septal ventricular și atrial, canalul atrial persistent;
 - gastrointestinale – diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică;
 - renale – rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în pot-coavă”, megaureter;
 - SNC: dezvoltarea incompletă a creierului anterior (holoprosencefalie), corpul calos poate lipsi, lobii frontali pot fi fuzionați; retard mental profund.
 - organele genitale: la băieți – criptorhidism, hipoplazia penisului, la fete – uter bisept, hipoplazie ovariană.
- e) **Prognosticul vital:** moartea survine în primele 6 luni, cei mai mulți – în prima lună, cazuri foarte rare de supraviețuire până la 3-5 ani.
- f) **Cauze de deces:** malformații grave ale SNC, malformații cardiace, renale.

Trisomia 8 - 47,XX(XY), + 8

a) Citogenetică:

- 15% – trisomie liberă omogenă (47,XX, + 8 sau 47,XY, + 8);
- 85% – mozaicuri: 47,XX(XY), + 8/ 46,XX(XY).

b) Incidența: 1: 50000; sex ratio- 5b:2f.

c) Factori etiologici: vârsta mamei a mamelor.

d) **Semne clinice:**

- masa corpului și talia – în normă;
- dismorfisme cranio-faciale: fața pătrată, des asimetrică;
- craniul: marc, fruntea proeminentă;
- ochii: hipertelorism, epicant, ptoză, strabism;
- gura: buza superioară îngroșată și eversată, bolta palatină ogivală, despicătură palatină;
- urechi: mari, malformate;
- nasul: bulbos, lățit la bază;
- gâtul: scurt, cu exces de piele;
- torace: lung, plat, umeri și bazin îngust;
- membrele superioare și inferioare: lungi cu degete lungi și rigide, restricția mișcărilor în articulații, clinodactilie;
- malformații scheletice: coaste și vertebre supranumerale, cifoscolioză;
- malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular și atrial, anomalii ale vaselor magistrale);
- gastrointestinal (diverticulul Meckel, atrezie anală, stenoză pilorică); renale (rinichi polichistici, hidronefroză, rinichi „în potcoavă”, hidroureter);
- SNC: hidrocefalie, aplazia corpului calos, retard mental de diferite grad, retard motor și verbal;
- organele genitale: la băieți – criptorhidism, micropenis, hipospadias;

e) **Prognosticul vital:** relativ viabili, cazuri foarte rare de supraviețuire până la 10–15 ani.

f) **Cauze de deces:** malformații grave ale SNC, malformații cardiace, renale, leucemie mieloidă acută.

Particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente aneuploidii gonozomale

Sindromul Turner – monosomia X - 45, X

a) **Citogenetică:**

- cromatina X – negativă;
- 60% – monosomie omogenă: 45,X;
- 30% – mozaicuri: 45,X/46,XX; 10% – anomalii structurale: 46,Xi(Xq); 46,Xi(Xp); 46,Xr(X); 46,Xdel(Xq); 46,Xdel(Xp).

b) **Incidența:** 1:2500 - 5000; sex ratio - 0b : 1f.

c) **Factori etiologici:** mame tinere.

d) **Semne clinice:**

Prenatal: întârziere în creșterea prenatală, higroma chistică, hidrops fetal, pliu cutanat nucal mărit, coarctația de aortă, ventriculomegalie pe stânga.

La nou-născut:

- limfedeme ale extremităților, mai ales al dosului mâinilor și picioarelor, dur, neinflamator;
- talie mică (45 cm), sex feminin;
- pterygium colli, sau gât scurt, cu exces de piele la ceafă;
- mameloane îndepărtate.

La copii, adolescențe:

- hipostatură (sub 150 cm);
- dismorfism cranio-facial – fața triunghiulară;
- ochii: fante palpebrale orientate oblice în jos (antimongoloide), exoftalm, hipertelorism, epicantus, strabism, coloboma;
- gura: bolta palatină înaltă, micrognație;
- urechi: jos înserate, dismorfice;
- nasul: proeminent, lățit la bază;
- gâtul: scurt, lat, palmat (pterygium coli), părul jos înserat la ceafă;
- toracele: lat, în formă de „pâlnie”, „scut”, hipertelorismul mameloanelor;
- malformații scheletice: anomalii ale coastelor, oaselor tubulare lungi, osteoporoză, lordoză, scolioză;
- sistemul muscular: hipoplazie generalizată, hipo- și hipertonie musculară;
- membrele superioare: „cubitus valgus”, clinodactilia și sindactilia deget. IV și deget. V, scurtarea metacarpienelor deget. IV și deget. V, unghiile hipoplazice, convexe;
- membrele inferioare: deformația de tip „X” a genunchilor;
- malformații viscerale: cardiace (defect septal ventricular, coarctația aortei, tetralogia Fallot); gastrointestinal (teleangiectazii intestinale, stenoză pilorică); renale (rinichi ectopic, rinichi „în potcoavă”);
- SNC: intelectul în limitele normei, ușor scăzut;

- organele genitale: trompele și uterul -- hipoplazice, amenoree primară – ovare lipsite de celule germinale (benzi fibroase), pilozitatea axială și pubiană redusă; sterilitate (99%).
- e) **Prognosticul vital:** depinde de gravitatea malformațiilor.

Sindromul Klinefelter - 47,XXY

a) **Citogenetică:**

- cromatina de sex X – pozitivă;
- 80 % – 47,XXY;
- 10% – mozaicuri: 47,XXY/ 46,XY;
- 10% – alte variante: 48,XXXYY, 48,XXYY, 49,XXXXY.

b) **Incidența:** 1:500-1000;

c) **Factori etiologici:** vârsta avansată a mamei.

d) **Semne clinice:**

Prenatal: întârziere în creșterea prenatală, polihidroamnios.

La nou-născut: greu de depistat.

Postpubertar:

- talia depășește înălțimea medie normală;
- dismorfism cranio-facial – brahicefalie; părul jos inserat la ceafă;
- urechi: ușor deformate;
- trunchiul: centura pelviană lătită, țesutul adipos cu repartizare caracteristică feminină, ginecomastic;
- membrele superioare și inferioare: lungi, disproporționate cu trunchiul, hipotrofie musculară;
- pilozitățile faciale și pubiene cu repartizare feminină, vocea infantilă;
- organele genitale: hipoplazia testiculelor și a penisului, azoospermie, oligospermie, sterilitate;
- dezvoltarea intelectuală: 75% din cazuri cu 47,XXY – inteligență normală, în rest diferite grade de retard mental, epilepsie, tulburări de comportament;

e) **Prognosticul vital:** este pozitiv.

f) **Tratament:** Sterilitatea este incurabilă, terapia cu androgeni facilitează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

2.2. Anomaliile cromozomiale de structură

Se clasifică în funcție de efectul fenotipic și în funcție de mecanismul de producere în:

1. **Echilibrate** (nu modifică fenotipul normal), care la rândul lor se divizează în:

Inversie (inv) – este cauzată de prezența a două rupturi și urmată de rotația de 180° a fragmentului intercalar. Inversiunile pot fi de două tipuri:

a) **inver. ie paracentrică** – rupturile au loc de o singură parte a centromerului, deci se găsesc pe un singur braț cromozomial. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;p23);

b) **inversie pericentrică** – include și centromerul, deoarece cele două rupturi sunt localizate pe de o parte și de alta a lui. De exemplu: 46,XY, inv(6)(p12;q22).

Inversiunile nu determină modificări cantitative în genom, ele schimbă ordinea genelor în segmentele inversate. Inversia nu are repercusiuni fenotipice, dar se presupune că perturbă împerecherea omologilor în meioză, când se formează o buclă în regiunea inversiei. Consecințele inversiilor sunt diferite și depind de tipul ei: în inversiile paracentrice se formează gameții anormali, care concep zigoți neviabili; în inversiile pericentrice se produc duplicații și deleții. Deci, inversiile afectează serios fertilitatea.

Translocație (t) – schimbarea poziției unui fragment cromozomial în același cromozom (translocație simplă), transferarea unui fragment cromozomial pe alt cromozom (inserție – translocație neechilibrată) ori schimbul de material genetic între doi cromozomi omologi sau neomologi (translocație reciprocă).

Translocație simplă – transpoziție – este cauzată de prezența a trei rupturi, care permit translocarea cu sau fără inversarea fragmentului situat între două puncte de ruptură, în spațiul format de cea de a treia ruptură, situată în același cromozom. De exemplu: 46,XY, dir ins(7)(p13;q21;q31).

Translocație reciprocă (rcp) – are loc un schimb reciproc de segmente, care pot fi egale sau inegale, cauzate de două rupturi în cromozomii neomologi. În astfel de cazuri, indivizii purtători de o asemenea aberație nu prezintă tulburări clinice și au fenotip normal, deoarece complexul cromozomial este echilibrat, conținutul genetic rămânând practic intact. Dar în meioză la asemenea indivizi se pot produce gameți anor-

mali, există un risc de 50% pentru urmașii lor de a prezenta în cariotip o monosomie parțială sau o trisomie parțială, un risc de 25% de a avea copii cu o translocație și o șansă de 25% de a avea copii normali. De exemplu: 46,XX, t(18;22)(q22,q13);

Translocația robertsoniană (t rob) – are loc în urma fuziunii centrice a doi cromozomi acrocentrici (cromozomii 13, 14, 15, 21, 22) din care rezultă un cromozom metacentric în cazul translocației brațelor mari ale cromozomilor din grupa D/D sau G/G și un submetacentric în cazul translocației D/G. Rezultatul este un cariotip cu 45 de cromozomi, inclusiv cromozomul translocat. Pierderea brațelor scurte nu acționează asupra fenotipului și nu provoacă careva modificări clinice, deoarece pierderea de material genetic este foarte redusă, fiindcă brațele scurte sunt bogate în heterocromatină. De exemplu: 45,XX, t(13;14)(p11;q11).

II. **Neechilibrate** (produc fenotipuri anormale) și care se grupează în:

Deleție (del) – pierderea unei porțiuni de cromozom, care la rândul lor se divizează în:

a) **deleție terminală** – are loc o singură ruptură în regiunea terminală a brațului cromozomului cu pierderea fragmentului terminal. De exemplu: 46,XX, del(5)(p15.1→pter);

b) **deleție interstițială** – au loc două rupturi de aceeași parte a centromerului. Fragmentul acentric cuprins între rupturi se pierde, iar extremitățile se reunesc. O altă cauză poate fi crossing-over-ul inegal între cromozomii omologi. De exemplu: 46,XX,del(15)(q11;q13).

Duplicație (dup), duplicarea unui fragment de cromozom – are loc în urma unor rupturi cromozomiale, urmate de încorporarea fragmentului respectiv la cromozomul omolog, astfel dublând un număr oarecare de gene. Duplicațiile pot fi de două tipuri:

a) **duplicație în tandem directă** – urmează ordinea normală a genelor. De exemplu: 46,XY, dup(17)(p11;p13);

b) **duplicație în tandem inversă** – fragmentul anexat suportă o rotație de 180°, conducând la o ordine inversă a genelor numită **palindrom**. De exemplu: 46,XY,inv dup(2)(p23;p14).

Duplicațiile pot rezulta în urma unui crossing-over inegal între cromozomii omologi sau în urma unei translocații sau inversii. Duplicațiile au urmări mai puțin grave decât delețiile.

Cromozom inelar (r) – dacă cele două rupturi au loc de ambele părți ale centromerului, se formează cromozom în inel. Fragmentele termina-

le, lipsite de centromer (acentrice), se pierd, iar extremitățile terminale se reunesc, formând cromozomi inelari. Cromozomii inelari sunt instabili în cursul meiozei, în anafază rezultă cromozomi cu duplicații și deleții. De exemplu: 46,XX, r(10)(p11→q22); 46,XX, r(14)(p13;q31).

Cromozomi dicentrici (dic) – rezultă prin îndepărtarea telomerilor de la doi sau mai mulți cromozomi, aceștia pot fuziona prin extremitățile lor, formând structuri dicentrice, tricentrice, care sunt instabile în meioză și pot genera deleții și duplicații. De exemplu: 46,X, dic(Y)(q12).

Izocromozomii (i) – rezultă în urma unei diviziuni anormale a centromerului (clivare transversală) și care după replicare duce la formarea unor cromozomi metacentrici ale căror brațe au un conținut genetic echivalent, conținând aceleași gene. În genetica medicală sunt bine cunoscute izocromozomii X, care reprezintă suportul citogenetic în unele cazuri de sindrom Turner, aproape 15% din acești pacienți conțin i(Xq) pur sau în mozaic. De exemplu: 46,Xi(X).

Insertie (ins) – prezintă translocații nereziproce ce rezultă, atunci când fragmentul cromozomic este inserat în alt cromozom neomolog. Inserțiile sunt relativ rare pentru că cer prezența a trei puncte de ruptură. De exemplu: 46,XX, ins(2;3)(p13;q11q31); 46,XY, ins(17;15)(p12;q21q23).

Particularitățile clinice și citogenetice a celor mai recunoscute patologii cromozomiale structurale

Sindromul Wolf-Hirschhorn – 46,XX(XY), 4p-

a) **Citogenetică:**

- 80% 46, XX(XY), del(4)(p16⇨pter);
- 10–15% ⇨ translocații 46,XX(XY), tr(4;C); 46,XX(XY), tr(4;G);
- 5% ⇨ cromozom în inel 46,XX(XY), r(4).

b) **Incidența:** 1:100000; sex ratio 1b: 1f.

c) **Semne clinice:**

La nou-născuți:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- hipotonie și hipotrofie musculară;
- dismorfism cranio-facial – fața rotundă în formă de „lună”;
- craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie.

Aspect general:

- ochii: epicantus, hipertelorism, strabism, fantele palpebrale scurte, orientate orizontal (antimongoloide), atrofia nervilor optici;

- gura: mică cu unghiul lăsat în jos, micrognație, filtrul scurt; dispicătură labio-palatină;
- nasul: proeminent, în formă de cioc;
- urechi: clăpăuge, jos inserate, slab lobulate;
- gât: subțire și scurt;
- trunchiul: lung, anomalii ale coastelor, lordoză, scolioză;
- membrele superioare: subțiri, scurte, palmele late cu degete scurte, clinodactilie V;
- membrele inferioare: „picior în piolet”, deformarea calcaneului;
- dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;
- malformații viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastrocentrale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);
- SNC: hidrocefalie, retard mental profund (idiotie, imbecilitate), retard motor și verbal pronunțat;
- organe genitale: la bărbați – criptorhidism, hipospodias; la femei – aplazia uterului.

d) **Prognostic vital:** majoritatea mor în primul an de viață; cazuri solitare supraviețuiesc până la 20–25 de ani;

e) **Cauze de deces:** malformații cardiace, gastrointestinale, renale.

Sindromul „Țipătului de pisică” – 46,XX(XY), 5p-

a) Citogenetică:

- 80% ⇨ 46, XX(XY), del(5)(p15.1 ⇨ pter);
- 10–15% ⇨ translocații 46, XX(XY), tr(5;C); 46, XX(XY), tr(5;G);
- 5–10% ⇨ cromozom în inel 46, XX(XY), r(5).

b) **Incidența:** 1:50 000; sex ratio: b < f.

c) Semne clinice

La nou-născuți:

- masa corpului, talia, perimetrul capului sub medie;
- plâns specific (mieunat de pisică);
- hipotonie și hipotrofie musculară;
- dismorfism cranio-facial: fața rotundă în formă de „lună”, față asimetrică;
- craniul: mic (microcefalie), craniu asimetric, dolicocefalie.

Aspect general:

- ochi: exoftalm, microftalmie, epicanthus, hipertelorism, coloboma iridisului, strabism;
- gura: palatin înalt, micrognație, anomalii a mușcăturii;
- nasul: plat;
- urechi: jos inserate, slab lobulate, deformate;
- gât: scurt, anomalii ale faringelui (îngustarea, micșorarea, cartilage moi);
- trunchiul: hernii inhinale;
- membrele superioare: subțiri, degetele mâinii contractate în mod special, palmele scurte, late cu degete scurte, clinodactilie V;
- membrele inferioare: „picior în piolet”, picior plat, sindactilie;
- dermatoglife: pliu palmar transversal unic, triradius axial t' sau t'', exces de bucle ulnare;
- malformații viscerale: cardiace (canal atrio-ventricular, defect septal interventricular, defect septal interatrial); gastroenterale (stenoză duodenală, atrezie anală); renale (hipoplazie, polichistoză);
- SNC: atrofia difuză a creierului, atrofia cerebelului, hidrocefalie, retard mental profund (idioție, imbecilitate), retard motor și verbal pronunțat;
- organele genitale: la bărbați – criptorhidism, hipospodias; la femei – aplazia uterului.

d) **Prognostic vital:** majoritatea mor în primii ani de viață; 10% din cazuri supraviețuiesc până la 10 ani, au fost descrise cazuri unice de supraviețuire până la 50 de ani.

e) **Cauze de deces:** malformații cardiace, gastrointestinale, renale.

Consecințele anomaliilor cromozomiale

Consecințele anomaliilor cromozomiale depind de tipul anomaliilor și de gradul dezechilibrului **genic**. Anomaliile cromozomiale neechilibrate (aneuploidiile, poliploidiile, anomaliile de structură neechilibrate) sunt modificări cantitative de dozaj ale materialului genetic cu consecințe grave asupra fenotipului individului și determină diferite **sindroame cromozomiale**. Anomaliile cromozomiale echilibrate modifică doar poziția genelor în cromozomi, fără consecințe fenotipice, dar cu consecințe nefaste pentru reproducere (sterilitate, infertilitate, nou-născuți morți, nou-născuți vii cu anomalii cromozomiale).

Indicații pentru investigații citogenetice

În caz de suspecție a unei anomalii cromozomiale, unor cercetări citogenetice vor fi expuse următoarele categorii de persoane:

1. Bolnavii cu retard mental și care prezintă concomitent diverse malformații congenitale multiple și stigme disembriogenetice.
2. Femei care au avut avorturi spontane repetate în anamneză, cazuri de nou-născuți morți sau copii născuți cu malformații congenitale multiple (MCM).
3. Părinții copiilor decedați, dacă la copii s-au depistat MCM sau sindroame cromozomiale.
4. Bolnavi cu malformații congenitale multiple și anomalii congenitale minore.
5. Frații și surorile (sibșii) probandului și alte rude de vârstă reproductivă, în cazul depistării la proband a unei anomalii de structură, iar la părinții probandului – translocție echilibrată.
6. Retard în dezvoltarea sexuală, disgenezia gonadelor, amenoree, sterilitate primară.
7. Cazuri familiare de sindroame cromozomiale.

2.3. Sindroame submicroscopice (microcitogenetice)

Sindroamele submicroscopice reprezintă un grup de sindroame caracterizate prin deleții neînsemnate sau duplicațiile unor fragmente de cromozomi strict delimitate.

Acestea se mai numesc și sindroame microdeleționale și microduplicaționale.

Etiologia sindromelor microcitogenetice încă nu este cert stabilită. Nu este clar stabilit ce stă la baza dezvoltării acestor sindroame – lipsa genei structurale sau a unui segment mai lung care include o genă concretă.

Natura ***manifestărilor clinice*** ale sindroamelor submicroscopice este polimorfă.

Clinica unor sindroame microdeleționale este determinată nu doar de deleția propriu-zisă, ci și de manifestările imprinting-ului cromozomial și de disomiile uniparentale.

Caracteristici generale ale unor sindroame submicroscopice

Sindromul	Segmentul de cromozom implicat	Manifestările clinice principale
Sindr. Langher-Ghideon (S. triho-rino-falangeal)	del (8q-23 q24)	Dismorfism cranio-facial, exostoze multiple, talie joasă, urechi mari deformate, clinobrahidactilie, retard mental moderat.
Sindr. Prader-Willi	del (15q-11 – q12) (în cromozomul patern)	Obezitate, dismorfism cranio-facial, hipotonie, hipogonadism, retard mental, mâini și picioare mici.
Sindr. Angelman	del (15q-11 – q12) (în cromozomul matern)	Facies neobișnuit, microcefalie, ataxie, hipotonie, epilepsie, paroxisme de râs, lipsa vorbirii.
Sindr. Beckwit-Widemannne	dup(11p-p15)	Hernia funiculului ombilical, macroglosie, gigantism, hipoglicemie, macrocefalie, malformații congenitale ale organelor interne.
Sindr. Di George	22q-11	Convulsii (hipocalcemice), aplazia sau hipoplazia timusului, dismorfism cranio-facial, malformații congenitale de cord.
Sindr. Rubinstein-Taybi	16p-13.3	Retard psihic și fizic, degetul I la mâini și picioare scurt și lat, hipertelorism, facies caracteristic cu nas lung ca „cărligul”, fante palpebrale anti-mongoloide, craniu brahimicrocefalic.

Majoritatea sindroamelor microcitogenetice au o incidență mică (1 la 50 000 – 100 000 nou-născuți).

Tabloul clinic al acestor sindroame este specific, dar variază semnificativ în funcție de lungimea segmentului deleționat sau duplicat, precum și de originea paternă sau maternă a cromozomului.

Fenomenul imprintingului la nivel cromozomic, determinat de originea microanomaliilor moștenite de la unul dintre părinți, a făcut posibil, prin metode molecular-citogenetice, diferențierea și stabilirea etiologiei

celor două sindroame ce se deosebesc clinic – sindr. Prader-Willi și Angelman. În ambele cazuri se constată o microdeleție a cromozomului 15 (segmentul q11 – q12). Aceste sindroame sunt cauzate de disomiile uniparentale.

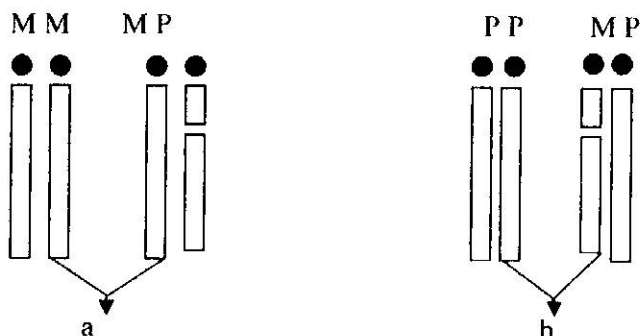


Figura 2.2. Etiologia sindroamelor Prader-Willi (a) și Angelman (b) (imprinting și disomia uniparentală).

Disomia cromozomului matern cauzează sindromul Prader-Willi (deoarece lipsește segmentul q11 – q12 de origine paternă), similar deleția acestui segment în cromozomul patern în disomia heteroparentală. În cazul sindromului Angelman situația este inversă.

Sindromul Langer-Gideon (sindromul triho-rhino-falangeal, tip I)

Descris pentru prima dată de A. Gedeon în a. 1966.

Manifestări clinice caracteristice:

- **Facies caracteristic:** – nas lung, în formă de „pară”,
 - filtrul lung (distanța cuprinsă între nas și buza superioară);
 - sprâncene late și rare;
 - gura mică cu buze subțiri.
- Părul: subțire, fragil.
- Falangele degetelor: deformat.

Deformarea falangelor se constată mai tardiv, deseori în deceniul doi de viață. Măinile devin late, degetele scurte, care ulterior se deformează lateral, articulațiile interfalangiene se îngroașă.

Alte manifestări și anomalii:

- scurtarea oaselor metacarpiene, scolioză, lordoză, luciul caracteristic de „perlă” a ojei unghiale;
- retard fizic;
- deficiență mentală de diferit grad.

Roentghenologic: - lungime diferită a falangelor degetelor;
- epifize triunghiulare;
- sinostoză timpurie a zonelor de creștere.

Sindromul triho-rhino-falangeal, tip II

Sinonime: sindromul Langer-Gideon.

Se deosebește de sindromul triho-rhino-falangeal, tip I, deși atinge în procesul patologic aceleași structuri.

Manifestări clinice caracteristice:

- **Faciesul:**
 - nasul lung, dar lat și cu o tăietură caracteristică a nărilor;
 - gura mare, cu buza superioară subțire, uneori macrostomie;
 - filtrul lung, proeminent, mandibula mică, micrognatie.
 - sprâncene late și rare;
 - palatinul înalt, arcuit, defecte de poziție a dinților.
- **Anomalii de configurare a corpului:** cutie toracică în formă de „butoi”, scolioză, cifoză, scapule alate.
- **Falangele degetelor:** deformate, chiar de la naștere.
- **Gambe caracteristice:** pline, păstoase și ușor deformate, bazinul înalt și lat;

Alte manifestări și anomalii:

- microftalmie, strabism, ptoză, coloboma irisului.
- retard mental și fizic, rareori pareze ale n. abducens.
- exostoze (după 3 ani).

Sindromul Beckwith-Wiedeman

Sinonime: sindromul macroglosiei, gigantismului, exomfalosului.

Sindromul a fost descris pentru prima dată de J. Beckwith în a. 1963 la un nou-născut care prezenta hipoglicemie însoțită de un șir de modificări somatice.

Incidența - 1 la 12 000 de nou-născuți.

Manifestările clinice caracteristice:

1. Hernie ombilicală (omfalocele) -- uneori atinge dimensiunile unui cap de copil.
2. Macroglusia – simptom foarte caracteristic, depistat la orice vârstă și întâlnit în 95% din cazuri.
3. Gigantismul general, uneori a unei jumătăți a corpului sau ale organelor interne, care se depistează de la naștere.
4. Osificarea precoce constituie unul dintre simptomele timpurii ale afecțiunii.

Alte simptome și anomalii:

- Din partea organelor interne: hepatomegalie, splenomegalie, malformații congenitale de cord, hernie diafragmală.
- Mai tardiv: neuroblastome, hepatoblastome.
- Hiperplazia aparatului insular al pancreasului ce cauzează hiperinsulinemie.
- Retard mental (în 12% din cazuri).

Sindromul Rubinstein-Taybi

Sinonime: sindromul degetului I al mâinilor și picioarelor lat cu anomalii faciale.

A fost descris primar în a. 1963 la 7 copii cu retard mental.

Incidența – 1 : 25 000 – 30 000 de nou-născuți.

Manifestările clinice:

- Retard psihic și fizic.
- Degetul I la mâini și picioare scurt și lat.
- Facies caracteristic: – nasul lung în formă de „cârlig”;
 - fante palpebrale antimongoloide, hipertelorism;
 - mandibula superioară nedevoltată;
 - craniu brahimicrocefalic;
 - palatinul înalt, uneori despicătura palatinului și buzei.
- Sindactilie sau polidactilie.
- Modificări cutanate: hipertrihoză, hemangioame, depigmentări ale pielii.
- Diverse malformații congenitale: de cord, ale sistemului urinar, sistemului digestiv.
- Afecțiuni oculare: cataractă, colaboma irisului, nistagm, glaucom, strabism etc.

Roentghenologic: – scurtarea oaselor tubulare, lărgirea falangelor terminale, rămânere în osificare; precum și: microcefalie, simptome de hidrocefalie.

2.4. Anomalii de dezvoltare

Malformațiile congenitale sunt considerate stări patologice, caracterizate prin abateri de la dezvoltarea embrionară normală, însoțite de defecte morfologice ale unui organ, ale unei părți din organ sau a unui sistem de organe, ce cauzează tulburarea funcției organului sau a întregului organism. Dezvoltarea intrauterină la făt parcurge mai multe etape, iar apariția malformațiilor congenitale include nu doar perioadele critice ale organogenezei, dar și morfogeneza propriu-zisă. Totodată, dezvoltarea și apariția anomaliilor la făt este influențată de factori de risc ce acționează în perioada preconcepțională. Este cunoscut faptul, că carența anumitor vitamine, microelemente, aportul insuficient de acid folic, fier, iod conduc la apariția anomaliilor de dezvoltare la făt.

Clasificarea anomaliilor congenitale potrivit criteriului structural:

1. **Malformația** – este un defect morfologic al unui organ, a unei părți de organ sau unei regiuni mai mari de organism, care rezultă dintr-o anomalie intrinsecă a dezvoltării, prezentă de la debutul embriogenezei. Toate malformațiile sunt congenitale, prezente la naștere, iar în 85% din cazuri pot fi diagnosticate la naștere.

2. **Disrupția** – este un defect morfologic al unui organ, a unei părți de organ sau unei regiuni mai mari de organism, care rezultă din interferența extrinsecă anormală cu un proces de dezvoltare original normal. Factorii care determină disrupția – factorii *teratogeni*, sunt agenți de mediu ce acționează în perioada embrională sau fetală, determinând o alterare permanentă a structurii sau funcției organismului. Teratogenii acționează în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării embriofetale.

3. **Deformația** – este o anomalie de formă sau poziție a unei părți din organism, care se produce prin forțe mecanice anormale: anomalii sau tumori uterine, oligohidramnios, feți multipli ș.a. Exemple de deformații: piciorul strâmb congenital, craniostenoză, torticolis.

4. **Displazia** – este o anomalie morfologică care se produce prin organizarea anormală a celulelor într-un țesut sau în mai multe țesuturi,

consecință a unei dishistogeneze. Exemple: hemangioamele, nevii pigmentari, fibroamele, polipii.

5. **Secvența** – este o asociere de anomalii care derivă dintr-un defect inițial singur, de la care apar apoi în cascadă anomalii morfologice sau funcționale. Exemple: secvența mielomeningocel: primară este spina bifida, care angajează, în cascadă, hidrocefalia, paralizii ale membrilor, picior strâmb.

Tema 3. BOLILE EREDITARE MONOGENICE

Ereditatea monogenică sau mendeliană

Caracter „mendelian” sau „monogenic” se numește caracterul (trăsătură, fenotip), normal sau patologic, determinat de o singură pereche de gene alele situate pe același locus al unei perechi de cromozomi omologi.

Ereditatea mendeliană sau monogenică este acea formă de ereditate, în care transmiterea caracterelor de la părinți la descendenți se poate explica prin existența unor **determinanți ereditari**, numiți **gene**, transmitere ce se face conform principiilor descoperite de Mendel.

În cei doi cromozomi omologi, unul matern și celălalt patern, pe același locus, se găsesc gene care controlează același caracter. Când cele 2 gene de pe cei 2 cromozomi omologi sunt identice, individul este homozigot pentru gena dată; când cele 2 alele sunt diferite, individul este heterozigot pentru gena respectivă.

Gena care se exprimă fenotipic atât în stare homozigotă, cât și în stare heterozigotă se numește dominantă; gena care se manifestă numai în stare homozigotă se numește recesivă.

Criteriile eredității mendeliene

Sunt 2 criterii după care se clasifică modelele de ereditate mendeliană:

1. Tipul de cromozomi pe care este situată gena:
 - autozomal (gena situată pe una din cele 22 perechi de autozomi);
 - gonozomal (gena situată pe unul din cei 2 cromozomi sexuali); acest tip de ereditate se referă cu deosebire la cromozomul X și se numește X-linkat („legat” de X), deoarece cromozomul Y are un număr foarte redus de gene care exprimă caractere somatice.
2. Tipul de exprimare fenotipică a genei:
 - dominant;
 - recesiv.

În funcție de aceste criterii există 5 modele de ereditate monogenică:

- I. Ereditate autozomal-dominantă (AD)
- II. Ereditate autozomal-recesivă (AR)

III. Ereditate X-linkată dominantă (XD)

IV. Ereditate X-linkată recesivă (XR)

V. Ereditate Y-linkată (holandrică)

Tipurile de transmitere. Legitățile de bază ale transmiterii ereditare.

Orice organism cu reproducere sexuată are două alele pentru fiecare caracter elementar. Această pereche de alele ocupă aceeași poziție pe cromozomii omologi, unul și același locus. Astfel, pe cei doi cromozomi omologi, dintre care unul este de origine maternă și altul – paternă, se localizează gena care controlează un caracter anumit. Gena poate fi localizată în cromozomii autozomi și gonozomi, ea poate fi dominantă sau recesivă. Astfel, există două moduri de transmitere a caracterelor, de fapt două tipuri de transmitere a genelor: autozomal și cuplat cu sexul.

Alele dominante se notează „A”, iar cele recesive „a”. În populație sunt prezente trei tipuri de genotipuri: „AA”, „Aa” și „aa”. Primul genotip este homozigot după alela dominantă, al doilea – heterozigot, iar ultimul – homozigot după alela recesivă. Purtătorii genotipului „AA” formează numai gameți „A”, purtătorii genotipului „Aa” formează 50% de gameți „A” și 50% de gameți „a”, homozigoții „aa” formează numai gameți „a”.

Vom examina două tipuri de bază ale transmiterii ereditare: ereditatea autozomală și ereditatea gonozomală (cuplată cu sexul).

Ereditatea autozomală

Ereditatea autozomală este acel tip de ereditate care se transmite prin gene situate pe autozomi.

1. Ereditatea autozomal-dominantă (AD).

- ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate;
- caracterul AD se transmite de la o generație la altă, fiind caracteristică continuitatea;
- manifestarea clinică a bolii poate apărea în orice perioadă a vieții;
- un individ afectat are cel puțin un părinte afectat;
- persoana sănătoasă nu transmite patologia copilului său cu următoarele excepții: mutația *de novo* și penetranța incompletă;
- riscul de recurență este 50% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu unul din părinți afectat;

- trăsătura autozomal-dominantă este independentă de sex;
- exemple: anomalii ale degetelor: brahidactilia, clinodactilia, ectrodactilia, polidactilia; acondroplazia, boala exostozelelor multiple; sindromul Marfan; neurofibromatoza; osteogeneza etc.

Deosebiri:

- penetranța incompletă;
- expresivitatea variabilă;
- apariția spontană;
- transmiterea limitată cu sex.

Penetranța se definește ca frecvența, exprimată în procente, cu care se exprimă un genotip particular detectabil la heterozigoți.

Penetranța completă (100%) este atunci când toți purtătorii unui genotip particular manifestă fenotipic trăsătura, prin urmare, toți homoziții în ereditatea recesivă și toți heterozigoții în ereditatea dominantă prezintă fenotipul respectiv.

Penetranța incompletă sau penetranța redusă este atunci când o categorie de indivizi cu un genotip particular nu pot să exprime fenotipic trăsătura.

Expresivitatea variabilă este gradul de realizare fenotipică a unei mutații, este intensitatea manifestărilor clinice ale unei boli date.

II. Ereditatea autozomal-recesivă.

- un individ afectat are ambii părinți sănătoși clinic;
- tulburarea apare într-o singură generație;
- trăsătura este independentă de sex;
- sunt boli mai severe decât cele autozomal-dominante;
- consangvinitatea crește frecvența patologiei, multe trăsături recesive sunt descoperite în populații izolate;
- riscul de recurență este 25% pentru fiecare dintre descendenți în familia cu doi părinți purtători heterozigoți;
- exemple: fenilcetonuria, albinismul, galactozemia, mucoviscidoza, hemoglobinopatiile, ihtioza.

Ereditatea gonosomală

Din punct de vedere genetic, cromozomul X conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, cca 2 500–3 000 de gene pentru trăsături somatice,

în timp ce cromozomul Y conține, pe lângă gena diferențierii sexuale, foarte puține gene somatice.

Mutațiile pe cromozomul X se manifestă diferit la cele 2 sexe.

La fete, cu 2 cromozomi X omologi, o mutație își manifestă efectul în funcție de natura alelei, dominantă sau recesivă, exact ca în transmiterea autozomal-dominantă sau recesivă; la băieți, cu un singur cromozom X, orice mutație pe acest cromozom își manifestă efectul fenotipic, indiferent dacă gena este dominantă sau recesivă, deoarece cromozomul Y nu are genele omoloage cromozomului X.

III. *Ereditatea X-lincată dominantă*

1. Un individ afectat are cel puțin un părinte afectat.
2. Transmiterea se efectuează de la o generație la alta prin continuitate.
3. Tatăl afectat transmite mutația tuturor fiicelor sale și ele vor fi afectate.
4. Mama afectată are 50% din băieți și 50% din fete afectați.
5. Riscul de recurență este dependent de sexul părintelui afectat.

Exemple: rahitismul vitaminei-D rezistent (hipofosfemia familială); sindromul oro-facio-digital, incontinența pigmenti, sindromul Goltz etc.

IV. *Ereditatea X-lincată recesivă*

1. Femeile sunt, de regulă, heterozigote, purtătoare;
2. Afectiunea se manifestă la băieții care moștenesc gena recesivă X-lincată, în doză unică; fenomenul poartă denumirea de hemizigoție; este o formă particulară de „heterozigoție” la băieți, atunci când alela mutantă este localizată pe cromozomul X, fără a avea o alelă corespondentă pe cromozomul Y.
3. Băieții afectați sunt totdeauna fiii unor mame purtătoare sau afectate.
4. Transmiterea se face prin discontinuitate, se „sar” generații.
5. Femeile afectate provin din tată afectat căsătorit cu femei purtătoare sau afectate.

V. *Ereditatea Y-lincată (holandrică)*

1. Este foarte rară.
2. Există câteva caractere somatice legate de cromozomul Y.

Exemple: hipertrihoza urechilor, unele forme de alopecie.

3. Tipul obișnuit de căsătorie este între tatăl afectat și mama normală.
4. Este caracteristică „continuitatea în generații”.
5. Sunt afectați doar băieții.
6. bărbatul afectat are toți feciorii afectați și fiicele normale.

Urmărirea transmiterii caracterului normal sau patologic în succesiunea generațiilor, se realizează utilizând datele anchetei familiale sau istoricul familial și alcătuirea arborelui genealogic sau pedigree-ului probandului.

Criterii de alcătuire și interpretare a arborelui genealogic sau pedigree-ului:

1. Aprecierea modului de transmitere a caracterului ereditar sau a patologiei: 50% din trăsăturile curent descrise sunt moștenite după modelul dominant, cca 30% după modelul recesiv, iar cca 10% după modelul X-lincat.

2. Aprecierea stării de heterozigoție sau homozigoție, urmărindu-se:

- dacă trăsătura este transmisă de la o generație la alta sau se sar generații;
- dacă părinții care transmit trăsătura sunt afectați sau neafecțați;
- rata de segregare;
- severitatea manifestărilor clinice la diferite persoane ale aceleiași familii;
- dacă există consangvinizare în familie;
- vârsta de manifestare a bolii.

3. Diferențierea modului de transmitere: autozomal sau gonozomal, aprecierea criteriului gender;

Pentru aceasta se vor urmări:

- dacă persoanele afectate sunt de același sex sau sunt de ambele sexe;
- dacă sexul părintelui (sau părinților) care transmite trăsătura este identic sau diferit de cel al persoanelor afectate.

Bolile monogenice reprezintă afecțiuni genetice, cauzate în special de mutații ale unei singure gene.

Clasificarea Bolilor monogenice:

• După modul de transmitere:

1. Autozomal-dominant – coreea Huntington, sindromul Marfan, neurofibromatoza Recklinghausen, acondroplazia, retinoblastomul, hipercolesterolemia familială, boala polichistică renală a adultului, osteogeneza imperfecta etc.

2. Autozomal-recesiv – fenilcetonuria, mucoviscidoza, maladia Willson, sindromul adrenogenital, hemoglobinopatiile, beta-talasemia, galactozemia etc.

3. X lincat-dominant – rahitismul rezistent la vit. D sau hipofosfate-mia familială, incontinenția pigmenti, sindromul Goltz, sindromul or-facio-digital, displazia smalțului dentar etc.

4. X lincat-recesiv – hemofilia A și B, daltonismul, distrofia mus-culară progresivă Duchenne/Becker, albinismul oculo-cutanat etc.

5. Y lincat (holandric) – hipertrichoza pavilionului urechii, unele forme de alopecie.

• În funcție de clasa din care face parte proteina anormală sau mutantă:

1. Boli enzimatice (erori înnăscute de metabolism) – care afectea-ză funcționarea normală a unor căi metabolice prin: absența produsului final (pigmentul melanic în albinism), acumularea de precursori (galac-tozemia, mucopolizaharidozele), cantitatea crescută a unui metabolit (sindromul adrenogenital datorat producției excesive de androgeni prin absența 21-hidroxilazei) sau devierea unei căi metabolice (ex. produce-rea de acid fenilpiruvic în fenilcetonurie).

2. Boli produse prin anomalii ale proteinelor de transport – ex. proteina canalului ionilor de clor în fibroza chistică.

3. Boli prin anomalii ale proteinelor structurale – ex. distrofia musculară Duchenne (afectarea distrofinei), sindromul Marfan (afecta-rea fibrilinei), osteogeneza imperfecta (afectarea colagenului de tip I și II), microsferocitoza ereditară (afectarea spectrinei); sindromul Ehlers-Dan-los (afectarea colagenului de tip I).

4. Boli prin anomalii ale proteinelor implicate în comunicarea în-tracelulară și controlul dezvoltării – ex. hipercolesterolemia familială, neurofibromatozele, boala polichistică renală autozomal-dominantă.

5. Boli ale proteinelor implicate în controlul homeostaziei extrace-lulare și prin absența unor proteine de importanță vitală – ex. imunoglo-

bulinele în agamaglobulinemie, factorul VIII al coagulării în hemofilia A, factorul IX al coagulării în hemofilia B, hormonul somatotrop în nismul hipofizar etc..

6. Boli prin anomalii ale receptorilor – ex. testiculul feminizant (receptor anormal pentru androgeni), rahitismul rezistent la vitamina D (receptor anormal pentru vitamina D).

3.1. Boli monogenice autozomal-dominante

Coreea Huntington

Boala neurologică degenerativă, progresivă, caracterizată printr-un sindrom extrapiramidal, însoțit de tulburări psihice ce evoluează spre demență.

Este determinată de mutații dinamice ale genei HD (coreei Huntington (*Huntington disease*)) pentru proteina *huntingtina*. Frecvența bolii este de 1:20 000. Modul de transmitere – autozomal-dominant.

Coreea (din greacă „*horea*”=dans). Coreea Huntington este prima maladie, studiată prin screening-ul sistematic al înlănțuirii unor markeri genotipici polimorfici. După testarea a 12 markeri polimorfici, cu sonda D8 a fost identificat un polimorfism al enzimei de restricție HindIII, ce produce pentru locusul D4S10 4 alele diferite asociate genei HD. Locusul detectat de sonda G8 e situat la o distanță de 3-5 cM de la gena HD, situată pe crs 4p16.3 (lângă regiunea telomerică 4p), având o lungime de circa 1000 kb. În 1972 Wallace & Hall au înaintat ipoteza existenței a două alele diferite ale genei HD, responsabile de debutul precoce sau tardiv al bolii. Nu există corelații dintre numărul de repetiții și alte trăsături ale bolii, în afara de vârsta debutului.

Patogenia. Gena HD codează proteina *huntingtina* cu funcții puțin elucidate. Se presupune, că această proteină este implicată în: a) acetilarea histonelor (în celulele bolnavilor HD a fost identificată dereglarea acetilării histonelor H3 și H4); b) producerea receptorilor pentru serotonina (la bolnavii HD numărul receptorilor de serotonină în nucleii caudați diminuează cu 50%); c) apoptoza neuronilor, ceea ce duce la degenerarea lor.

Expansiunea CAG sau expansiunea tractului poliglutamic din structura huntingtinei reprezintă o mutație cu câștig de funcție. Huntingtina mutantă conduce la acumulări ale unor agregate în citoplasma și nucleii

neuronilor, ce implică modificarea neuroreceptorilor și are ca rezultat moartea neuronală. Sunt afectați preponderent nucleii bazali, putamenul, cortexul. Mecanismul exact al acțiunii huntingtinei nu se cunoaște.

Simptomatologie:

- manifestări neurologice motorii (mișcări forțate (coreice), începând cu fața și predominând la nivelul mâinilor; rigiditate, akinezie, uneori epilepsie), dereglări extrapiramidale;
- tulburări cognitive și de personalitate (impulsivitate, agresivitate, depresia, deficiență intelectuală);

În stadiile avansate – tulburări motorii severe, afectând și mersul, cașexia, tulburări de somn, demență și mutism.

La nivel anatomic se atestă atrofia nucleului caudat, afecțiunile cortexului cerebral, dereglarea funcțiilor neuromediatorilor.

Fenomenul de anticipație. Transmiterea mutațiilor dinamice, din care face parte și cauza HD, în succesiunea generațiilor se însoțește cu un risc de amplificare a numărului de repetiții trinucleotidice, ceea ce determină fenomenul de anticipație – agravarea simptomelor din generație în generație. Este mai mare, în cazul genei HD, în gametogeneza masculină, ceea ce explică efectul patern (indivizii ce moștenesc alela mutantă de la tata au un risc mai mare de a dezvolta forme de boală cu debut juvenil (80% de cazuri severe).

Heterogenitatea de locus. În cazul HD se atestă efectele heterogenității de locus – sunt prezente bolile cu simptomatologia asemănătoare celei ale HD (HDL=Huntington disease like): HDL1 (cauzată de repetarea a 8 octapeptizi de pe crs 20p12-pter); HDL2 (50 de repetiții CAG/GTG); HDL3 (legată de aberațiile genei de pe crs 4p15.3).

Prognosticul. De obicei, decesul survine peste 10–17–30 de ani (vârsta medie a decedaților – 55 de ani). Boala manifestă penetranță dependentă de vârstă. În medie, primele semne apar la 25–45 (după altă sursă: 37–40) de ani. Există variații considerabile ale simptomatologiei HD. Astfel, Scwach (1994), efectuând studiul asupra 110 pacienți, a atestat: depresia – la 39%; schizofrenia – la 20%; schimbări ale personalității – la 92%.

Tratamentul. În prezent nu există niciun tratament curativ, se utilizează numai cel de suport și ameliorarea tulburărilor neurologice și comportamentale (vitamine B6, B1, C, gimnastica curativă etc.). Recent au fost încercate metode operatorii.

Cercetări. CoQ10; Molecula C2-8; Cisteamina; tratamentul chirurgical, celule-stem – rezultate insuficiente.

Sfat genetic: probabilitatea mare de transmitere la descendenți; riscul de transmitere a mutației complete este de 50%; purtătorii de pre-mutații în cazul meiozei masculine au riscul de expansiune de circa 3%.

Sindromul Marfan

Sindromul Marfan reprezintă o afecțiune genetică cu mod de transmitere autozomal-dominant, cu afectare preponderentă a țesutului conjunctiv, având o mare variabilitate clinică și manifestări pleiotrope.

De-a lungul istoriei au existat multe persoane celebre, care se pare că au fost afectate de această maladie: Iulius Cezar, Maria Stuart, violonistul Nicolo Paganini, Abraham Lincoln, Serghei Rachmaninoff, Charles de Gaulle.

Prevalența bolii în populația generală este de 1/10 000 (1/3 000–1/5 000).

Genetica

Sindromul Marfan este cauzat de mutații în gena FBN1 localizată pe cromozomul 15 banda 15q 21.1, care codifică glicoproteina numită fibrilina 1, esențială pentru formarea corespunzătoare a matricei extracelulare, incluzând biogeneza și menținerea fibrelor elastice din structura normală a țesutului conjunctiv. În matrice moleculele fibrilinei 1 și ale altor proteine formează microfibrilii, aceștia din urmă devenind o parte a fibrelor elastice, care penetrează în piele, ligamente și vasele sangvine.

Manifestări clinice

1. Manifestări scheletale:

- *Arahnodactilia* – degete lungi „de păianjen”;
- *Membrele* extrem de lungi, având o lungime mai mare decât înălțimea și, de obicei, au degetele lungi și subțiri;
- *Articulațiile* sunt laxe, permițând mișcări dincolo de limitele normale (hipermobilitate);
- *Facies caracteristic*, poate fi, de asemenea, lungă și îngustă;
- *Deformări ale coloanei vertebrale* (cifoza toracală sau lombară, scolioză, spondilolistezis);
- *Pectus excavatum* (stern înfundat, putând duce la tulburări de respirație);
- *Pectus carinatum* (stern împins spre exterior).

2. *Manifestari cardiovasculare:*

- dilatația aortică;
- prolapsul de valvă mitrală;
- endocardita infecțioasă;
- anevrism de aortă.

3. *Manifestări oculare* (luxație de cristalin, corneea aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă, glaucom).

Investigații paraclinice: Investigațiile imagistice pot fi utile pentru susținerea diagnosticului:

- *Radiografiile standard* evidențiază modificările scheletice.
- *Examenul computer tomografic* poate arăta protruzia acetabulară.
- Studiile de *rezonanță magnetică* sunt utile pentru ectazia durală și protruzia acetabulară.
- Prin *ultrasonografia oculară* se pot măsura axele globului ocular.
- *Electrocardiograma* este investigația de primă intenție pentru evidențierea anomaliilor cardiace, putând arăta inversarea undelor T (în prolapsul de valvă mitrală), anomaliile de conducere, aritmii, deviere axială stângă (în caz de cardiomegalie).

Criteriile de la Ghent de diagnostic al sindromului Marfan

Criterii minore:

- Pectus excavatum de severitate moderată
- Scolioză mai mică de 20 grade
- Lordoză toracică
- Hipermobilitate articulară
- Modificări faciale/dentare/la nivelul palatului

Istoricul familial și studiile moleculare reprezintă criterii majore:

- Rudă de gradul I care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru sindromul Marfan
- Prezența unei mutații FBN 1 cunoscută drept cauză a sindromului Marfan
- Alt membru al familiei cu afectare a două organe/sisteme din care cel puțin una este majoră

Afectare scheletică (minim 2 criterii majore sau 1 major + 2 minore).

Criterii majore:

- Pectus excavatum ce necesită corectare chirurgicală sau pectus carinatum
- Arahnodactilie (semnul Walker – al încheieturii mâinii, semnul Steinberg – al policelului)
- Reducerea raportului între partea superioară a corpului și cea inferioară sau creșterea raportului dintre amplitudinea brațelor/talie
- Scolioză mai mare de 20 de grade
- Deplasarea medială a maleolelor interne și pes planus
- Protruzie acetabulară (indiferent de gradul de severitate)
- Extensie redusă a coatelor (<170 grade).

Manifestări oculare (minim 1 criteriu major sau 2 criterii minore):

- Singurul criteriu major este ectopia lentis (subluxație de cristalin)
- Criteriile minore includ: cornee aplatizată, lungime axială crescută a globului ocular, cataractă sau glaucom (la pacienți sub 50 de ani), iris hipoplazic, dezlipire de retină etc.

Manifestări cardiovasculare (minim un criteriu major).

Criterii majore:

- Dilatarea aortei ascendente, implicând și sinusurile Valsalva
- Disecție a aortei ascendente

Criterii minore:

- Prolaps de valvă mitrală
- Dilatarea trunchiului arterei pulmonare în absența altor cauze
- Calcificarea inelului mitral (pacienți < 40 de ani)
- Dilatarea aortei ascendente

Manifestări pulmonare (doar criterii minore):

- Pneumotorax spontan
- Vezicule apicale pe radiografia toracică

Manifestări cutanate (doar criterii minore):

- Striuri atroifice în absența reducerii ponderale marcate, a sarcinii (striurile apar, de obicei, la nivelul umerilor sau coapselor)
- Hernie recurentă

Manifestări durale (doar criteriul major):

- Ectazia durală, confirmată CT/RMN. Ectazia durală are o frecvență de 65–92% la pacienții cu sindrom Marfan; apare, de obicei, la nivel lombosacrat.

Diagnosticul diferențial. O serie de alte afecțiuni autozomal-dominante, asociate cu mutații în gena *FBN1*, au fenotip similar sindromului Marfan și trebuie considerate în diagnosticul diferențial:

- sindromul de prolaps de valvă mitrală (cu sau fără modificări scheletice);
- fenotipul MASS – miopie, prolaps de valvă mitrală, dilatare aortică moderată și nonprogresivă, modificări scheletice nespecificice; modificări scheletice tipice sindromului Marfan, dar izolate;
- ectopia de cristalin familială;
- sindromul Shprintzen Goldberg – modificări scheletice și cardiace tipice sindromului Marfan asociate cu craniostenoză.

Tratamentul

Simptomatic: pentru a reduce stresul asupra aparatului valvular aortic și mitral, se folosesc β -blocante și medicamente care scad sarcina (de exemplu, nitroprusiatul). Mai nou se studiază efectul blocanților canalelor de calciu (de exemplu, Verapamilul).

Chirurgical: prognosticul pacienților cu sindrom Marfan s-a îmbunătățit remarcabil în ultimii ani datorită posibilităților de diagnostic precoce și datorită aplicării unor tehnici chirurgicale și farmacologice moderne.

Neurofibromatoza Recklinghausen

Maladia Recklinghausen sau NF de tip I (NF1) este cea mai frecventă dintre facomatoze (boală neuroectodermală), fiind cauzată de o anomalie a cromozomului 17 cu debutul manifestărilor clinice cel mai frecvent în adolescență.

NF de tip II (NF2) (neurofibromatoza centrală sau sindromul de neurinom acustic bilateral) este o facomatoză foarte rară, care este provocată de mutații la nivelul cromozomului 22.

Istoricul: În 1882, F. D. von Recklinghausen a descris pentru prima dată caracteristicile acestei boli, denumind-o neurofibromatoză.

Genetica:

Modul de transmitere: Neurofibromatoza de tip 1 este o boală autozomal-dominantă care se poate transmite la fiecare din copii cu risc de 50%, indiferent de sex. Circa 30–50% dintre pacienți prezintă manifestări neurologice. Variabilitatea fenotipică a NF1 poate face necunoscută prezența antecedentelor.

Gena NF1 identificată în 1990 la om este localizată la nivelul regiunii pericentromerice a brațului lung ale cromozomului 17: 17q11.2. Gena NF1 are lungimea de 350 kb de ADN genomic. Este formată din 60 de exoni separați prin introni cu lungimea ce variază între 60–40 000 de perechi de baze azotate.

Rolul biologic al neurofibrominei: Gena NF1 codifică neurofibromina, o proteină citoplasmatică care controlează proliferarea celulară și acționează ca factor supresor tumoral. Ea înglobează alte 3 gene: EVI2A, EVI2B și OMGP (Oligodendrocyte Myelin GlycoProtein), care sunt localizate în intron 27b și care sunt transcrise în sensul invers al genei NF1. O pseudogenă AK3 (Adenylate Kinase 3), situată în intronul 37, este orientată în același sens ca și NF1.

Rolul tumoral al genei NF1: Gena NF1 este o genă supresoare a tumorilor. Indivizii care posedă mutații la nivelul NF1 au predispunere la dezvoltarea tumorilor.

Frecvența: NF1 afectează 1,5 milioane de persoane (1:3 000), NF-2 – 1:50-100 000.

Vârsta și debutul: NF1 corespunde unei maladii în evoluție, unele semne clinice sunt prezente la naștere, iar altele apar progresiv odată cu vârsta.

Sexul: Bărbații și femeile sunt afectate în proporție egală.

Neurofibromatoza se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice, iar gravitatea bolii poate varia: de la câteva pete „café au lait”, neurofibroame mici, scolioză, retard mental – până la tumori cerebrale și neurofibroame gigantice.

Principalele manifestări clinice sunt:

1) Manifestări cutanate – *petele „café-au-lait”* sunt repartizate pe suprafața corpului și orientează precoce diagnosticul. Pentru a diagnostica boala Recklinghausen: a) la adulți – dimensiunea petelor mai mare de 1,5 cm, b) la copii – 0,5 cm. Numărul – mai mult de 6 pete. Sunt prezente în 99% din cazuri, și pot să aibă dimensiuni variabile de la 1 mm

la 50 cm. La biopsia acestor pete se evidențiază densitatea crescută a celulelor ce conțin pigmentul melanina. Numărul melanocitelor este normal.

2) **Neurofibroamele** sunt de 4 tipuri: a) cutanate; b) subcutanate; c) nevromul plexiform; d) neurofibroame plexiforme difuze.

3) **Manifestări neurologice:** retard mental de diferit grad; cefalee; prurit; dureri abdominale; simptome de focar; simptome de afectare a nervilor cranieni etc.

4) **Manifestări oculare:**

a) **Uveea: nodulii Sakurai-Lisch** – semn patognomonic al afecțiunii și corespunde melanocitelor grupate cu celulele gliale. Depistate în 95% din cazuri.

b) **Nevrom plexiform al pleoapei superioare:** această tumoare pe rebordul palpebral provoacă ptoza.

c) **Gliomul nervului optic:** tumoare prezentă pe nervul optic ce cauzează pierderea vederii la ochiul afectat.

d) **Alte patologii:** îngroșarea nervului intracorneean, unghiul irido-corneean patologic, hemangiom retinian.

Criterii de diagnostic:

- Minim șase pete „café-au-lait” de minim 5 mm diametru pentru pacienții cu vârsta sub 10 ani și minim 15 mm în diametru pentru pacienții mai mari de 10 ani
- Două sau mai multe neurofibroame de orice tip sau un neurofibrom plexiform
- Pete freckling în regiunea axilară și inghinală
- Gliom optic
- Doi sau mai mulți noduli Lisch (hamartoame iriene)
- Leziuni osoase distincte-displazie sfenoidă, pseudoartroză tibială
- Rudă de grad I afectată de neurofibromatoză periferică
- Diagnosticul clinic pozitiv trebuie urmat de evaluări seriate: istoricul familial, urmărind atent trăsături de NF1; radiografiile de torace, craniu, coloană vertebrală; evaluarea oftalmologică; examinarea neuropsihologică; examinarea RMN a orbitei și cerebrale; electroencefalogramă; audiogramă.

Tratamentul: Nu există un tratament specific pentru această patologie, ci doar pentru ameliorarea complicațiilor: distrucția neurofibroamelor cutanate cu laser-coagulare; înlăturarea pe cale chirurgicală a

neurofibroamelor plexiforme dacă devin masive și jenante; corecția deformațiilor coloanei vertebrale; operarea glaucomului depistat; tratamentul complicațiilor implică o decizie multidisciplinară, ținând cont de specificitatea patologiei.

3.2. Boli monogenice autozomal-recesive

Fibroza chistică

Fibroză chistică sau mucoviscidoza reprezintă o afecțiune monogenică, autozomal-recesivă cu evoluție cronică, progresivă, determinată de producerea unor secreții anormale, vâscoase ale glandelor cu secreție exocrină și caracterizată prin pneumopatie cronică obstructivă, diaree cronică, sindrom de malabsorbție și malnutriție.

Incidența. Frecvența FC variază în funcție de originea etnică a unei populații. Astfel, patologia apare la aproximativ 1 din 3 000 de nou-născuți vii la populația caucaziană din America de Nord și nordul Europei, la 1 din 17 000 nou-născuți vii americani de origine africană și la 1 din 90 000 de nou-născuți vii la populația asiatică, iar în Republica Moldova – la 1:2 000–2 500 de nou-născuți vii.

FC este cea mai frecventă boală monogenică a populației de origine caucaziană, cu evoluție cronică progresivă, potențial letală, traducându-se din punct de vedere fiziopatologic prin alterarea transportului clorurilor la nivelul glandelor mucoase și seroase.

Aspecte genetice. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 7q31, codifică proteina CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) și se transmite autozomal-recesiv. Sunt cunoscute peste 1 300 de mutații ale acestei gene. Mutația DF508 este predominantă (67–75%), mai frecventă în nordul Europei. Consecința anomaliilor genetice o reprezintă blocarea sau funcționarea defectuoasă a canalelor de clor la nivel celular și implicit circulația defectuoasă a clorurii de sodiu și apei. Ca rezultat, secrețiile de la nivelul majorității organelor și sistemelor vor fi cu un conținut sărac de apă, vâscoase, aderente la epiteliile canaliculelor excretorii, greu de eliminat spre exterior. Acumularea acestora determină în timp alterarea funcțiilor organelor și distrucția acestora (plămâni, pancreas, ficat, intestin, organe de reproducere). La nivelul tegumentelor determină o secreție sudorală cu concentrație foarte crescută de sare.

Starea de homozigot al mutației F508del este responsabilă de formele cele mai severe de boală, heterozigoții F508del și alte mutații – în 30% din cazuri determină evoluții mai ușoare ale maladiei.

Manifestări clinice. Afecțiunea se manifestă multisistemic, cu interesarea organelor exocrine (aparatură respiratorie, digestivă și tractul reproductiv masculin), ceea ce face ca tabloul clinic al acestei afecțiuni să fie complex și polimorf. Semnele clinice majore sunt:

- suferința respiratorie cronică (pneumopatia cronică obstructivă);
- insuficiență pancreatică și intestinală – diareea cronică cu steatoree;
- falimentul creșterii;
- hiperconcentrația electrolitică a sudorii.

1. *Manifestări pulmonare:* tuse cronică, pneumopatii recidivante, hiperinflamație precoce și persistentă, atelectazie cu caracter recidivant la nou-născut, infecții respiratorii repetate și trenante (în special cu *Stafilococ Aureus* și *Pseudomonas*), polipoză nazală, sinuzite recidivante. În faza tardivă, ca semn de prognostic nefavorabil se produc complicații grave: cord pulmonar cronic, hemoptizii, pneumotorax, abcese pulmonare, fibroză.

2. *Manifestări digestive:* ileus meconial, icter colestatic neonatal, diaree cronică cu steatoree, prolaps rectal recidivant, vărsături inexplicabile, sindrom dureros abdominal recurent (sindrom de obstrucție intestinală distală), pancreatită recurentă, ciroză și hipertensiune portală, apendicite mucoid infiltrate, invaginație intestinală recurentă sau la vârstă necaracteristică.

3. *Alte manifestări:* gustul sărat al sudorii, cristale de sare pe tegumente, staționare ponderală sau creștere lentă, sindrom de pierdere de sare, șoc de căldură, diateză hemoragică, hipoprotrombinemie neonatală (deficiență de vit. K), edeme (hipoproteinemie), anemie hemolitică (deficiența de vit. E), fontanelă bombată, icter prelungit, cecitate nocturnă (deficiența de vit. A), calcificări scrotale, azoospermie obstructivă, pubertate întârziată, hipocratism digital.

Mucoviscidoza, în decursul evoluției, poate duce la suferință cardiacă, diabet zaharat, afectarea funcției de reproducere.

Diagnosticul mucoviscidozei presupune asocierea metodelor clasice (testul sudorii), cu efectuarea testelor genetice.

Testul sudorii – efectuat prin metoda ionoforezei pilocarpinice, evaluează concentrația de clor și sodiu în sudoare. Rămâne în conti-

nuare standardul „de aur” pentru diagnosticul mucoviscidozei.

Diagnosticul genetic – identificarea ambelor alele patologice constituie confirmarea absolută a diagnosticului. Abordarea metodologiei de diagnostic genetic are mai multe fațete, aplicabile în funcție de posibilitățile economico-financiare, respectiv diagnostic genetic postnatal și prenatal.

Diagnosticul genetic postnatal – este recomandat să se realizeze la toți bolnavii, dar absolut obligatoriu în următoarele circumstanțe: tablou clinic caracteristic, dar cu testul sudorii la limită sau normal și tablou clinic necaracteristic, dar cu testul sudorii pozitiv.

Diagnostic prenatal – trebuie subliniat că diagnosticul genetic prenatal pentru mucoviscidoză nu este un test screening. Este obligatorie cunoașterea alelelor patologice ale ambilor genitori. De aceea, această modalitate de diagnostic se adresează familiilor care au sau au avut copii cu mucoviscidoză și doresc să mai procreeze. Se efectuează din lichid amniotic obținut prin puncție în săptămâna 16–18 de sarcină.

Sfat genetic. Riscul de recurență pentru descendenții unui cuplu având un copil afectat sau pentru cel al părinților purtători (stabiliți prin studiu molecular) este de $\frac{1}{4}$. Probabilitatea de a fi heterozigot (purtător clinic sănătos al genei MV) este de $\frac{2}{3}$ pentru frații și surorile bolnavului. Identificarea mutației prezente la aceștia permite precizarea statutului lor și este interesantă doar în cadrul unui proiect de căsătorie, când investigarea trebuie completată cu cea a partenerului. Screening-ul heterozigoșilor reprezintă o modalitate optimă de scădere a morbidității și mortalității prin mucoviscidoză.

Prognosticul. Ameliorarea permanentă a managementului bolii a condus la o creștere progresivă a ratei de supraviețuire, ajungându-se de la o medie actuală de supraviețuire de 32 de ani.

Tratamentul clasic vizează: suferința aparatului respirator, insuficiența pancreatică, managementul nutrițional, suferința hepato-biliară, suferința gastrointestinală, diabetul zaharat asociat mucoviscidozei, afectarea osteoarticulară și vasculita, creșterea, pubertatea și fertilitatea, aspectele psihosociale, îngrijirile terminale.

Tratamentul sindromului digestiv depinde de manifestările clinice: ileus meconial – se impune efectuarea irigoclistmei sau tratamentului chirurgical; diaree cronică – tratament substitutiv enzimatic (fermenți pancreatici) – dietă săracă în lipide, bogată în proteine, glucide, vitamine, minerale, suplimentare de sare în perioadele calde.

Tratamentul sindromului respirator cuprinde: antibioterapie generală; tratament antimicotic; terapie de inhalatie – substanțe mucolitice (N-acetylcisteină), bronhodilatatoare, antibiotice; expectorante; aspirație bronșică și lavaj; kinetoterapie – percuție toracică, gimnastică respiratorie, cure declive; chirurgical.

Tratamentul sindroamelor secundare include tonicardiace, oxigenoterapie.

Fenilcetonuria

Fenilcetonuria reprezintă o afecțiune autozomal-recesivă, cauzată de mutația genei de pe cromozomul 12 (12q22-12q24.1), responsabilă de sinteza enzimei fenilalanin-hidroxilaza, esențială pentru hidroxilarea aminoacidului fenilalanina (Phe) în tirozină (Tyr).

Fenilcetonuria a fost descrisă de Feling în 1934. Forma lejeră a fenilcetonuriei sau hiperfenilalaninemiei benigne este legată de mutația altor gene, care, de asemenea, sunt implicate în metabolismul fenilalaninei.

Fenilcetonuria (PKU) este o eroare genetică a metabolismului aminoacizilor. Insuficiența enzimei duce la dereglarea procesului de hidroxilare a fenilalaninei în tirozină, ceea ce se soldează cu creșterea eliminării acidului fenil-piruvic cu urina, sau cu acumularea fenilalaninei în sânge, dereglarea formării tecii mielinice în jurul axonilor în sistemul nervos central.

Manifestările clinice. Copiii cu fenilcetonurie se nasc sănătoși, dar în primele săptămâni după naștere, în legătură cu pătrunderea fenilalaninei în organism cu laptele matern și cu lipsa totală sau parțială a fenilalanin-hidroxilazei, responsabile de metabolismul Phe, se dezvoltă manifestările clinice precum:

- hiperexcitabilitatea;
- hiperreflexia;
- mărirea tonusului muscular;
- tremorul;
- convulsiile epileptiforme;
- mirosul specific „de șoarece” al urinei;
- comportamentul anormal cu episoade de agitație, legănatul repetat;
- retardul mental, microcefalia secundară;
- retardul creșterii și dezvoltării;
- hipopigmentația tegumentelor, părului, irisului.

Evoluția bolii este progredientă.

La heterozigoți se constată doar hiperfenilalanilemia determinată de o dietă bogată în fenilalanină. Observațiile clinice au dovedit existența indivizilor heterozigoți fără exprimarea clinică a fenilcetonuriei. Diversitatea clinică a maladiei dovedește modificările mutaționale ale moleculei fenilalaninei – 4-hidrohilazei, dar instabilitatea moleculei și insuficiența producerii ei hepatice împiedică apariția mutațiilor la nivelul succesiunii aminoacizilor și a caracterelor fizico-chimice enzimaticice.

Studiul aprofundat al fenilcetonuriei a condus la descoperirea genocopiilor formei clasice, care sunt determinate de mutații genice ale altor formațiuni ce participă la oxidarea fenilalaninei ca: dihidropteridinreductaza și dihidrofolatreductaza. Acești doi fermenți sunt necesari pentru funcționarea normală a cofactorilor necesari BH₂ și BH₄. Insuficiența BH₄ blochează oxidarea fenilalaninei. Prin urmare, se poate aștepta dezvoltarea formelor asemănătoare formei clasice de fenilcetonurie, acestea fiind forme grave, dietorezistente, sensibile numai la tratamentul cu cofactorul BH₄.

Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice și în baza rezultatelor analizelor biochimice ale sângelui sau urinei. Testul de screening neonatal (testul Guthrie) poate depista la naștere copiii afectați cu fenilcetonurie. La a 3-a – a 5-a zi de viață a nou-născutului se înțeapă călcâiul cu un ac steril și două picături de sânge se aplică pe o hârtie specială care va fi testată în laborator pentru concentrația fenilalaninei. Rezultatul pozitiv este trimis părinților în două săptămâni de la naștere. Diagnosticul precoce al fenilcetonuriei și tratamentul profilactic (dieta) stopează evoluția clinică a maladiei. Diagnosticarea prenatală prin testul genetic molecular (identificarea mutației în gena PHA de pe cromozomul 12) este posibilă atunci când se cunoaște mutația la părinți. La 16 săptămâni de sarcină se efectuează amniocenteza (punționarea sacului amniotic) cu extragerea de lichid amniotic care va fi folosit la izolarea ADN-ului fetal. ADN-ul fetal este analizat pentru mutații în genele PHA de pe cei doi cromozomi 12.

Sfat genetic. Fenilcetonuria este o boală monogenică autozomal-recesivă. Părinții unui copil afectat cu fenilcetonurie au un risc de 25% de a mai avea alți copii afectați, indiferent de sexul acestora. O persoană afectată cu fenilcetonurie, care este diagnosticată la naștere și urmează toată viața dieta specifică hipoprotidică, poate avea o viață normală și se

poate reproduce. Riscul acesteia de a avea copii afectați este 0%, dacă partenerul de viață nu este purtătorul aceleiași mutații. Dacă partenerul de viață este purtător, atunci cuplul are un risc de 50% de a avea copii afectați.

Femeile cu PKU care doresc să aibă copii trebuie să urmeze o dietă hipoprotidică preconcepțional și prenatal și să păstreze un nivel al fenilalaninei între 2 și 6 mg/dl. Nivelul crescut de fenilalanină la mame în timpul sarcinii poate duce la nașterea de copii cu microcefalie, masa corpului mică sau malformații congenitale de cord.

Evoluție și prognostic. Dacă este diagnosticată în prima lună de viață și se începe terapia nutrițională adecvată, PKU are o evoluție și un prognostic bun, pacienții având o dezvoltare neuropsihică și motorie normală. Absența diagnosticului precoce și a terapiei nutriționale se asociază cu un prognostic nefavorabil, definit de retardul mental, sever, profund, ireversibil. Diagnosticul după primele 6 luni de viață, urmat de instituirea rapidă a terapiei, poate reduce din progresia leziunilor cerebrale, cu o recuperare parțială a deficitului neurologic și mental.

Tratamentul. În cazul confirmării diagnosticului de fenilcetonurie copilul este trecut la dietă cu conținut redus de fenilalanină, baza căruia este hidrolizatul cazeinei laptelui. Vitaminele și sărurile minerale se introduc sub formă de preparate farmacologice. Cu timpul dieta se lărgiște. Tratamentul cu dietă decurge sub controlul biochimic regulat al concentrației fenilalaninei în sânge: până la vârsta de 1 lună - 2 ori pe săptămână; până la vârsta de 6 luni - 1 dată pe săptămână; 6 luni - 1 an de 2 ori pe lună; după 1 an - 1 dată pe lună. Deși orice lezare a creierului sau a sistemului nervos este ireversibilă, șansele de a dezvolta aceste probleme sunt mai mici dacă tratamentul pentru fenilcetonurie începe până la vârsta de 3 săptămâni. O dietă cu puține proteine trebuie urmată consecvent, toată viața. Pe măsură ce copilul crește dieta este individualizată și ajustată în funcție de nevoile specifice. Nivelul crescut de fenilalanină la adolescenți și adulți afectează în mod negativ IQ (indicele de inteligență) și funcțiile cognitive.

Boala Wilson

Boala Wilson (BW) reprezintă o afecțiune ereditară, progresivă, cu prognostic grav, determinată de tulburări ale metabolismului cuprului, în sensul diminuării excreției hepatice de cupru, provocată de deficitul

de ceruloplasmină, și are ca rezultat acumularea toxică de metal în ficat, creier, cornee, piele, ligamente și rinichi.

Epidemiologie. Patologia are o prevalență relativ constantă în populația generală de 1:30 000. În unele regiuni ale lumii prevalența poate fi de 1:5 000.

Etiopatogeneza. Boala are transmitere autozomal-recesivă. Genă ATP7B, situată pe brațul lung al cromozomului 13 (q14-21), codifică o proteină transportoare a cuprului, care funcționează ca o pompă, folosind ca sursă de energie ATP. S-au descoperit circa 80 de mutații la nivelul acestei gene. Mutațiile masive, care produc o distrucție completă a genei, conduc la forme severe de boală, cu apariția precoce a simptomatologiei, la vârsta de 2–3 ani.

La bolnavii din cadrul aceleiași familii există aceleași mutații. Boala apare în cazul homozigoților (cca 1% din populație), heterozigoții putând prezenta valori scăzute ale ceruloplasminei serice, dar nu dezvoltă boala și nu necesită tratament. Legătura apropiată dintre locusul genei specifice bolii Wilson și alți indicatori cunoscuți pe acest cromozom 13, face posibilă identificarea stării de purtător, permițând diagnosticul prenatal și, în funcție de complexitatea mutațiilor descoperite, putându-se stabili momentul optim pentru inițierea tratamentului și eventual terapia genică.

Defectul metabolic în boala Wilson constă în imposibilitatea menținerii unei balanțe apropiate de zero a cuprului în organism. Excesul de cupru, care în cantități mici este esențial pentru viață, se acumulează din cauza lizozomilor hepatici, care blochează mecanismul de excreție al cuprului în bilă, clivat catabolic de ceruloplasmină. Aceasta poate cauza deficiența ceruloplasminei, in vitro, constatându-se faptul că excesul de cupru inhibă formarea ceruloplasminei din apoceruloplasmină și cupru.

Decesul se poate produce din cauza depunerilor de cupru de la nivelul SNC, provocând necroza neuronilor. În rinichi, depunerile de cupru produc puține modificări structurale și nu alterează în general funcția renală.

Nou-născuții au niveluri scăzute de ceruloplasmină în plasmă și concentrații hepatice crescute de cupru. Fiziologic, în timpul primului an de viață aceste valori tind să se normalizeze, în timp ce la bolnavii cu BW concentrația de cupru hepatic rămâne ridicată. Manifestările clinice

ale excesului de cupru sunt totuși rare, înaintea vârstei de 5–6 ani, iar circa jumătate dintre pacienți rămân asimptomatici până la adolescență.

Tablou clinic. Manifestările de debut al bolii pot fi hepatice (mai frecvente în copilărie), neurologice (debut mai frecvent după 20 ani) și mai rar ambele.

- **Manifestările hepatice:** hepatomegalie însoțită sau nu de splenomegalie; hepatită acută, hepatită fulminantă, hepatită cronică agresivă sau ciroză, HTP, ascită, edeme, sângerări din varice esofagiene, anemie hemolitică.

- **Manifestări extrahepatice:** tulburările neurologice și psihiatrice sunt primele care apar în cadrul debutului tardiv al bolii (după adolescență) și sunt întotdeaunaacompaniate de inelele Kaiser-Fleischer (IKF), rareori de cataractă. Absența IKF (la examenul cu lampa cu fantă) la un pacient cu manifestări neurologice sau psihiatrice exclude diagnosticul de BW.

Diagnostic. Apariția BW poate fi evocată în prezența manifestărilor neurologice menționate anterior, cu evoluție progresivă asociate sau nu cu hepatita acută sau cronică agresivă, cu creșteri persistente și inexplicabile ale AST, cu anemie hemolitică, cu ciroză „criptogenică” sau la orice pacient care are antecedente familiale de BW.

Diagnosticul este confirmat de o scădere a concentrației serice de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și inele Kaiser-Fleischer, sau o concentrație serică de ceruloplasmină sub 20 mg/dl și o concentrație de cupru (la biopsia hepatică) peste de 250 mg/gram de masă uscată.

Majoritatea pacienților simptomatici au o creștere a excreției urinare de cupru (mai mare de 100 mg/zi) și prezintă anomalii specifice la biopsia ficatului.

La circa 5% dintre pacienți poate exista o concentrație serică de ceruloplasmină peste 20 mg/dl, asociată cu nivelul crescut al cuprului hepatic în alte boli hepatice, în special în ciroza biliară primitivă. În aceste cazuri, se poate face un test diagnostic, administrându-se oral 1 g de D-penicilamină la pacienții cu BW, excreția de cupru fiind de 1 200 – 2 000 mg/zi.

Tratament. Tratamentul constă în îndepărtarea și detoxifierea depozitelor de cupru și trebuie instituit odată cu diagnosticarea pacientului, chiar dacă este asimptomatic. Importantă pentru acești bolnavi este dieta, care trebuie menținută pe tot parcursul vieții și care limitează

aportul de cupru la sub 1 mg/zi. Alimentele care trebuie excluse din alimentație sunt nucile, ciocolata; este necesară demineralizarea apei.

Tratamentul medicamentos (Penicilamina, Trientina) constă în principal din chelatori de cupru, care leagă cuprul și cresc excreția lui.

Evoluție și prognostic. Pacienții cu BW netratată decedază din cauza complicațiilor hepatice, neurologice, renale, hematologice.

Pentru bolnavii tratați, evoluția depinde de manifestările clinice de la debutul bolii, de momentul inițierii terapiei și mai ales de complianța bolnavului la tratament. În general, evoluția este satisfăcătoare la bolnavii depistați la timp și la care s-a inițiat precoce tratament dietetic și cu penicilamină. Pentru bolnavii asimptomatici, dar la care se confirmă diagnosticul, obligatoriu se inițiază tratamentul profilactic, confirmându-se prin trialuri clinice faptul că terapia continuă cu D-penicilamină poate preveni pe durata întregii vieți apariția manifestărilor bolii. La membrii familiilor pacienților cu vârsta de peste 3 ani se practică obligatoriu examenul fizic, oftalmologic și monitorizarea funcției hepatice, ca și dozarea ceruloplasminei serice, iar dacă e posibil – și analiza genetică pentru determinarea homozigoților care vor dezvolta boala, în scopul inițierii cât mai precoce a tratamentului.

Sindromul Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos (SED) reprezintă un grup heterogen de boli ereditare ale țesutului conjunctiv, cauzate de mutații ale genelor care specifică diferite tipuri de colagen (I, III, V, etc.), caracterizat prin hiperextensibilitatea pielii, hipermobilitate articulară și fragilitate tisulară.

Istoricul bolii. Sindromul a fost denumit în cinstea lui Edward Ehlers, dermatolog danez (1901), și a lui Henri-Alexandre Danlos, medic francez specializat în patologii dermatologice (1908). Acești medici au descris fenotipul grupului de patologii.

Modul de transmitere. Sunt descrise trei tipuri de transmitere ereditară a SED: autozomal-dominantă, autozomal-recesivă, X-lincată. Incidența patologiei – 1: 5 000 și 1: 50 000.

SED se caracterizează prin: heterogenitate genetică de locus (crs 1, 2, 5, 7, 9, 17, X), heterogenitate alelică (substituții, deleții, inversii etc.), penetranță incompletă, expresivitate variabilă.

Clasificarea Villefranche a sindromului Ehlers-Danlos (a.1997) diferențiază următoarele tipuri:

1. clasic, tip I și II (AD) - COL5A1, COL5A2; 9q34.2-34.3, 2q31
2. hipermobil, tip III - COL3A1
3. vascular, tip IV (AR) - COL3A1, 2q31
4. cifoscoliotic, tip VI (AR) - PLOD1, 1p36.3-36.2
5. artrocalasis, tip VII A/B (AD) - COL1A1, COL1A2, 17q31-22.5, 7q22.1
6. dermatosparaxis, tip VII C (AR) - ADAMTS2, 5q23-24

Formele clasice (tipurile I și II) reprezintă forme transmise autozomal-dominant, determinate de mutații ale colagenului tip V (genele COL5A1 și COL5A2) sau, mai rar, ale colagenului tip I (COL1A1 – numai în tipul I).

Tipul hipermobil (III) este determinat de mutații ale colagenului tip III (COL3A1). Aceeași genă este implicată și în producerea formei vasculare (IV) de boală, dar mutațiile implicate sunt diferite, iar unele dintre ele produc fenotipuri mai severe decât altele.

Tipul V este caracterizat prin transmitere X-linkată, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

Tipul VI (Cifoscoliotic) asociază transmiterea autozomal-recesivă și este consecința mutației genei pentru lizil-hidroxilază (gena PLOD), implicată în modificarea posttranslațională a colagenurilor tip I și III.

Tipurile VIIA și VIIB (Artrocalasis) sunt transmise autozomal-dominant și determinate de mutații ale genelor care codifică colagenul tip I (COL1A1 și COL1A2).

Tipul VIIC (Dermatosparaxis) este transmis autozomal-recesiv și determinat de mutațiile unei procologen proteinaze (gena ADAMTS2).

Tipul VIII (cu periodontit A) este transmis autozomal-dominat, dar defectul molecular al bolii nu a fost încă identificat.

Etiopatogeneza. SED este cauzat de o serie de mutații la nivelul genelor ce controlează sinteza și metabolismul colagenului. Ca urmare a defectelor ereditare, indivizii cu SED prezintă anomalii ale țesutului conjunctiv cu modificarea unor calități precum: rezistența, elasticitatea, proprietățile de regenerare.

Trăsături clinice comune pentru toate formele SED:

1. **Manifestări cutanate:** cutis laxa (hiperextensibilitatea pielii); textură moale și catifelată; escare atrofice; echimoze; hemoragii frecvente; cicatrizarea complicată și îndelungată a plăgilor.
2. **Manifestări osteoarticulare:** hiperlaxitate articulară; luxații și sub-

luxații chiar până la dislocații ale șoldului; entorse; artrocaloze; cifoscolioză; hipotonie musculară; picior plat etc.

3. **Manifestări oculare:** cheratoconus; sclere albastre; subluxație de cristalin; dezlipirea de retină.

Complicații. Tipul vascular al sindromului Ehlers-Danlos (IV) se caracterizează printr-o fragilitate tisulară crescută: fragilitatea vaselor, rupturi vasculare sau un anevrism disecant de aortă; perforații intestinale; rupturi uterine; 25% dintre pacienți suferă de o complicație gravă până la vârsta de 20 de ani, iar 80% până la 40 de ani. Riscul de deces în jurul vârstei de 48 de ani este de cca 50%.

Tratamentul. Se recomandă consumarea vitaminei C, stabilirea unui program special de exerciții pentru întărirea mușchilor și articulațiilor, evitarea efortului fizic exagerat (pentru prevenirea luxațiilor, rupturilor la nivelul vaselor și organelor cavitate), evitarea intervențiilor chirurgicale, în cazul intervențiilor – aplicarea suturilor fine.

Sindromul X-fragil

Sinonime: sindromul Martin-Bell, deficiența mentală X-lincată recesivă.

Definiție. Sindromul *X-fragil* reprezintă o afecțiune ereditară monogenică, transmisă, cel mai frecvent, X-lincat recesiv, însoțită de diferit grad de retard intelectual și tulburări de comportament.

Istoricul. Deficiența mentală cu manifestări clinice nespecifice sau sindromul X-fragil a fost pentru prima dată descrisă de J. Martin și J. Bell în anul 1943. Asocierea dintre sistemul fragil de pe crs X-FRAXA și handicapul mental a fost efectuată de H. Lubs, în anul 1969. În urma unor cercetări citogenetice ale unei familii cu deficiență mentală diagnosticată la mai multe generații, H. Lubs a constatat în culturile de celule a 4 bărbați afectați, pe brațul lung al cromozomului X în poziția Xq 27.3 [fra (X)(q27.3)], o genă mutantă, răspunzătoare de producerea anomaliilor fenotipice care definesc sindromul X-fragil.

Rata prevalenței sindromului X-fragil a fost apreciată prin screening-ul citogenetic și analiza moleculară 0,4–0,8% pentru bărbați și 0,2–0,6% pentru femei.

Incidența. 1:1250 de nou-născuți de sex masculin și 1:2500 – de sex feminin.

Este cea mai frecventă cauză a deficienței mentale ereditari. În ansamblul cauzelor retardului mental, sindromul X-fragil ocupă locul doi, după sindromul Down.

Tipul de transmitere: X-lincat recesiv.

Genetică. Mutația genei FMR 1, localizată pe comozomul Xq27.3, se caracterizează prin amplificarea unei secvențe trinucleotidice CGG, existentă în regiunea netranslată a genei. În mod normal există mai puțin de 60 de repetiții CGG; în cursul ovogenezei, printr-o aliniere eronată a secvențelor CGG, se poate produce creșterea numărului de repetiții la mai mult de 200 de secvențe, cu apariția bolii la descendenți.

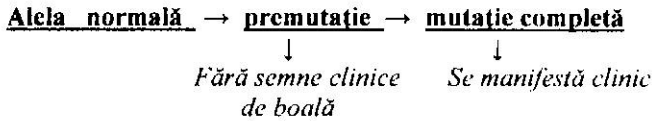


Figura 3.1. Corelația mutațiilor genetice cu manifestările clinice în sindromul X-fragil.

Riscul de recurență depinde de sexul părintelui transmițător și de dimensiunile alelei premutaționale. Crește penetranța în succesiunea generațiilor. Un factor important în determinarea magnitudinii riscului de apariție X-fragil este sexul copilului. Copiii cu mutații complete sunt, mai frecvent, băieții.

Patogenie:

- în cazul penetranței unei amplificări trinucleotidice de 60-200, persoana are o premutație, existând un risc crescut de a avea descendenți anormali;
- prezența a mai mult de 200 de repetiții trinucleotidice determină hipermetilarea citozinei la nivelul regiunii promotor a genei, ceea ce duce la pierderea funcției genei;
- hipermetilarea citozinei modifică replicarea regiunii respective și condensarea cromatinei, ceea ce este corelat cu apariția situsului fragil caracteristic, evidentiat prin cultivarea limfocitelor în mediu sărac în acid folic sau prin introducerea în mediu de cultură a metotrexatului;
- este prezent fenomenul de anticipație, corelat cu creșterea numărului de repetiții CGG în cursul ovogenezei.

Investigarea prin metodele Southern blot și PCR a unor loturi de subiecți normali a permis estimarea frecvenței în populație a premutațiilor la locusul FRAXA. Pierderea stabilității alelei -1:510 crs X, adică 1 bărbat:510 și 1 femeie:255 sunt grevați de riscul de a avea descendenți purtători ai mutației complete – afectați de sindromul *X-fragil*.

Diagnosticul clinic. Spectrul și intensitatea manifestărilor clinice ale sindromului X-fragil diferă în funcție de sex. La femeile heterozigote simptomatologia bolii este mai săracă și mai atenuată ca la bărbații hemizigoți. Ele au doi cromozomi X – unul fiind inactivat prin lyonizare, care are un caracter aleator, deci 50% din celulele cromozomului X activ transcripțional sunt purtătoare ale alelei normale. Cromozomul X compensează parțial deficitul rezultat în urma mutației. Bărbații au un singur cromozom X, de aceea deficitul rămâne necompensat. Starea somatică a copiilor se caracterizează prin diferite dismorfisme slab exprimate. O particularitate semnificativă a stării psihice a subiecților cu s. X-fragil este corelația și simbioza dintre nede dezvoltarea intelectuală, pe de o parte, și gradul de maturizare și diferențiere a sferei emoțional-volitivă, pe de altă parte. La copil afecțiunea este sugerată de întârzierea apariției limbajului, hiperactivitatea cu deficit de atenție sau comportament de tip autist.

Trăsăturile clinice caracteristice sunt:

1) Manifestări cranio-faciale: dismorfism facial, cap mare cu fruntea înaltă și lată, urechi mari și clăpăuge, ovalul feței alungit cu mandibula mare, proeminentă. Nasul, de obicei, are o bază lată și vârful în formă de gheară. Deseori irisul este de culoare deschisă.

2) Măinile și picioarele sunt mari, falangele distale ale degetelor – late.

3) Modificările din partea țesutului conjunctiv întâlnite la 49% dintre copii se manifestă prin: piele hiperplastică, însoțită de vergeturi, ligamente și articulații hipermobile. Dintre malformațiile congenitale de cord mai frecvent se întâlnește prolapsul de valvă mitrală (28% din cazuri).

4) Simptomatologia neurologică este nespecifică și cel mai des este similară celei întâlnite la majoritatea copiilor cu retard mental: hipotonie musculară slab exprimată (47% din cazuri), tulburări de coordonare (34% din cazuri), reflexe osteo-tendinoase ușor majorate (22% din cazuri), mai rar (15% din cazuri) se constată hiperchineză extrapiramidale

manifestate prin grimase stereotipe – încruntarea frunții, sprâncenelor, atetoză etc. Sindromul convulsiv se întâlnește la 8–10% din cazuri.

5) Retardul mental moderat prezent la băieții afectați în 35% din cazuri. Cel mai des subiecții cu sindromul X-fragil prezintă o deficiență mentală ușoară și moderată, mult mai rar – un intelect liminar și retard mental sever. Imaturitatea psihică în 85% din cazuri este însoțită de sindromul de hiperactivitate motorie și de un grad accentuat de labilitate afectivă – 94% din cazuri. De asemenea, 86 % dintre copiii cu s. X-fragil au așa manifestări precum: izolare, timiditate, frică, indiferență, negativism față de anturaj.

6) Tulburările de limbaj sunt întâlnite practic la toți copiii (99% din cazuri) cu s. X-fragil, 38% din cazurile printre copiii de vârstă fragedă se caracterizează printr-un ritm majorat însoțit de numeroase perseverenții, care apar sub aspectul unor fraze sau ale unor cuvinte ce se repetă.

Diagnostic paraclinic: evidențierea prin PCR a numărului de repetiții CAG la descendenții unui individ afectat; evidențierea situsului X-fragil prin tehnici citogenetice clasice.

Prognostic – retard mental moderat.

Tratamentul este simptomatic, neurologic, psihocorecție individualizată.

Osteogeneza imperfectă

Osteogeneza imperfectă reunește un grup de afecțiuni monogenice, cauzate de mutații în genele COL1A1 și COL1A2 (responsabile de sinteza procolagenului tip I), care se manifestă prin: fragilitatea oaselor, sclere albastre, hipoacuzie progresivă, dentiție defectivă și retard al creșterii.

Osteogeneza imperfectă sau boala oaselor fragile este una dintre cele mai frecvente displazii scheletice. Frecvența bolii este de 1:10 000 – 1:20 000.

Modul de transmitere: autozomal-dominant (85-90% din cazuri), autozomal-recesiv.

Genetică. *OI* este determinată de mutații în genele COL1A1, COL1A2, responsabile de sinteza procolagenului tip I. Moleculele de procolagen tip I sunt alcătuite din două lanțuri alfa1(I), codificat de gena COL1A1 de pe cromozomul 17, și un lanț alfa2 (II), codificat de gena COL1A2 de pe cromozomul 7. Alte mutații: LEPRE1 (leprecan), CRTAP (proteina cartilaj asociată).

Heterogenitatea clinică este explicată cel puțin în parte prin heterogenitatea alelică și de locus: fenotipul variază în funcție de tipul de lanț al procolagenului I, care este afectat și de localizarea mutației la nivelul fiecărui locus. Au fost descrise peste 200 de mutații diferite ce afectează genele pentru colagenul I.

Tabloul clinic se caracterizează printr-o expresivitate variabilă a manifestărilor clinice de la decesul intrauterin al fătului până la simptome minime. Se constată:

I. **Manifestări scheletale:** susceptibilitate crescută la fracturi – fragilitate osoasă excesivă cu fracturi nontraumatice; deformații osoase: cifoscolioză, torace „în butoi”, coxa valga, macrocefalie, față „triunghiulară”, platispondilie; nanism disproporțional.

II. **Manifestări extrascheletale:** sclere albastre, dentinogeneză imperfectă, hipoacuzie progresivă, laxitate ligamentară, slăbiciune musculară, insuficiență cardiopulmonară, nefrolitiază.

Clasificarea Sillence (1979, 2002, 2007) descrie 8 tipuri de OI.

Pentru toate tipurile de OI este caracteristică osteopenia și tendința spre o deformare progresivă a oaselor.

- Tipurile 1–5 sunt cauzate de mutații cu mod de transmitere AD.
- Tipul 1 (maladia Lobstein) este cea mai ușoară formă a bolii, fiind, de asemenea, și cea mai frecvent întâlnită. Se caracterizează prin asocierea fragilității osoase cu sclere albastre și eventual surditate prezenilă; deformațiile scheletice sunt absente.
- Tipul 2 reprezintă forma letală, poate duce la deces în primul an de viață sau chiar din perioada intrauterină. Frecvent decesul survine în perioada neonatală, iar manifestările clinice se asociază cu fracturi osoase, deformații scheletice grave și sclere de culoare albastru închis.
- Tipul 3 este o formă gravă. Cei afectați au o speranță de viață scurtă, necesitând deplasarea în scaunul cu roțile. Deseori se constată fracturi prezente la naștere cu deformații osoase progresive, hipostatură, sclere albastre, tulburări ale dentiției și surditate.
- Tipul 4 este de gravitate medie. Bolnavii au o speranță de viață relativ satisfăcătoare. Sclerele au aspect normal, deformațiile osoase sunt ușoare sau moderate, dar persistă susceptibilitatea la fracturi, surditate și anomalii ale dentiției.
- Tipurile 6–8 rezultă ca urmare a mutațiilor AR și sunt de gravitate medie-gravă.

Diagnostic și sfatul genetic. Deși manifestările fenotipice în OI sunt caracteristice, totuși aceasta poate fi uneori dificil de diagnosticat. Formele grave pot fi diagnosticate prenatal prin examen ecografic sau imediat postnatal, datorită fracturilor frecvente. Formele moderate sunt adesea târziu diagnosticate, prin acumularea unui număr mare de fracturi cu deformări evidente ale oaselor și retard statural. Examinările radiografice ale oaselor lungi evidențiază fracturile, calusurile vicioase post-fractură și osteoporoza.

Consultul medico-genetic, testarea genetică (diagnosticarea molecular-genetică), asocierea care există între mutații și tipul de transmitere (dominant sau recesiv) permite o apreciere mai corectă a riscului de recurență a bolii și stabilirea diagnosticului clinic definitiv.

Tratamentul bolii este rezervat și constă, în mare măsură, în corecția chirurgicală a efectelor fracturilor osoase. În prezent se asociază cu succes biofosfonații, o clasă de compuși care reduc resorbția osoasă, crescând densitatea și conținutul mineral al acestora la pacienții cu forme severe de boală.

3.3. Bolile monogenice X-lincate

Miodistrofia Duchenne-Becker

Miodistrofia Duchenne-Becker (MDB) este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, cauzată de mutația genei răspunzătoare de sinteza proteinei *distrofina*. Distrofina este prezentă în cantități mari în sarcolemă, determinând integritatea membranei. Modificările structurale ale sarcolemei conduc la degenerarea componentelor citoplasmatici, mărirea fluxului de R^+ în interiorul celulei, ceea ce duce la moartea miofibrilelor. Miodistrofia Duchenne-Becker se împarte în două forme clinice: Miodistrofia Duchenne și Miodistrofia Becker.

Miodistrofia Duchenne sau distrofia musculară Duchenne (DMD) este cea mai frecventă și gravă formă de distrofie musculară. Incidența este de 1:3 500 nou-născuți de sex masculin. Femeile sunt purtatoare, dar pot prezenta în rare cazuri simptome minime.

În 1986 Kunkel a identificat gena DMD ca fiind localizată la nivelul benzii Xp21 și a confirmat astfel modul X-lincat recesiv a bolii.

Genetica. Gena DYS implicată în distrofia musculară Duchenne (DMD) și Becker (DMB) codifică o proteină-distrofina. O singură proteină implicată cauzează două maladii. Gena DYS este localizată pe bra-

țul scurt al cromozomului X. Aceasta fiind cea mai lungă genă din cele studiate are 2-10⁶ nucleotide (mai mult de 60 de introni), iar lungimea ARNm este de 16 000 de baze nucleotide. În legătură cu particularitatea dată, în această genă au loc des mutații. Proteina distrofina este constituită din:

- **partea I** – asemenea α -acetinei (240a-a). Este o proteină cito-scheletică legată cu alte proteine membranare și este importantă pentru menținerea stabilității distrofinei; deleția ei duce la o formă gravă de *MDB*.

- **partea a II-a** – este ca un pilon; verigă de legătură între partea I și a III-ca. Deleția părții centrale se manifestă asimptomatic, prin porțiuni pericentrice – forma clasică a *MDB*.

- **partea a III-a** – e bogată în cisteină; deleția ei => *MDD*.

- **partea a IV-a** – C terminală are o structură unică. Porțiunea proximală e importantă pentru funcționarea distrofinei, deleția ei duce la *MDD*, la modificarea porțiunii caudale apare forma neprogresivă *MDB*.

Distrofina este legată de un ansamblu de glicoproteine: Dag-ul (distrofina asociată glicoproteinelor) constituie un complex membranar legat de membrana extracelulară a fibrei musculare. Un defect cantitativ sau calitativ al distrofinei antrenează ruptura de această legătură și provoacă o fragilitate a membranei celulare, putând astfel explica eliberarea enzimelor musculare (CPK), al căror procent măsurat în plasmă este crescut.

În distrofia musculară Duchenne, distrofina nu este produsă. În distrofia musculară Becker distrofina produsă este în cantitate insuficientă. Ea nu asigură decât parțial funcția sa.

Manifestări clinice.

Primele semne clinice apar până la 2 ani – copiii încep mai târziu să meargă, nu pot fugi și sări. Iar semnele clinice mai evidențiate apar la 2-3 ani, sub formă de dereglări ale mersului („mers de rață”) și pseudohipertrofie a mușchilor gastrocnemieni.

Procesul de atrofie a mușchilor are un caracter ascendent: mușchii coapsei → mușchii centurii pelviene → mușchii centurii scapulare → mușchii brațului. Pseudohipertrofia poate afecta și mușchii feței, mușchii deltoizi, abdominali și mușchii limbii.

Se poate asocia hiperlordoza și „scapulae alatae”. Procesul atrofic poate afecta miocardul (miocardiopatii), cu dezvoltarea insuficienței cardiace acute, explicând cauza letalității înalte. Apar dereglări motorice

gastrointestinale, modificări ale țesutului osos. Intelectul este scăzut. Nu există o corelație între gradul de afectare a mușchilor și înapoierea mentală. În ultimul stadiu al atrofiei musculare se afectează mușchii mimici, ai laringelui, respiratori.

Prognosticul de viață este rezervat. Bolnavii, de obicei, mor la 20–30 de ani.

Miodistrofia Becker este forma benignă a maladiei neuromusculare. Incidența – 1:20 000 de nou-născuți băieți. Miopatia Becker poate fi descoperită prin semnele caracteristice: crampe musculare după efort sau de o slăbire a ritmului cardiac. Primele semne clinice apar nu mai devreme de 10–15 ani și decurg cu o evoluție mai ușoară. Bolnavii își păstrează capacitatea de muncă. Fertilitatea nu este scăzută. Lipsesc dereglările de intelect și cardiopatii. Activitatea creatininfosfokinazei este mărită într-o măsură mai mică decât în *MDD*.

Forma ușoară a *MDB* se datorește faptului că are loc dereglarea sintezei distrofinei într-o măsură mai mică, aici are loc sinteza unei cantități micșorate de distrofina, sau sinteza unei distrofine anormale.

Diagnostic:

- Biochimic se depistează nivelul ridicat al creatininfosfokinazei (10–100 de ori) în serul sangvin.
- Diagnosticul prenatal: RPL – reacția de polimerizare în lanț, metoda indirectă.
- Diagnosticul postnatal: căutarea directă a delețiilor în gena distrofinei prin metoda RLP complexă; metoda indirectă – testul PLFR după două situri intragenice polimorfe (mai puțin informativă); creatininfosfokinaza în serul sanguin (CFC); electromiografia (EMG); biopsia musculară cu studiul distrofinei.

Hemofilia A și B

Hemofilia este o patologie monogenică cu mod de transmitere X-lincat recesiv, caracterizată prin dereglarea procesului de coagulare datorită lipsei sau prezenței în cantități insuficiente a factorilor VIII și IX ai coagulării, ce determină apariția hemoragiilor și prelungirea timpului de coagulare.

Hemofilia A și B se manifestă preponderent la băieți, datorită mutației genetice localizate pe brațul lung de pe cromozomul X în regiunea Xq28 și Xq27.1-2, corespunzător. Mamele, fiind purtătoare, contribuie întotdeauna cu un cromozom X la moștenirea genetică a copiilor lor.

Incidența hemofiliei A constituie 1: 2 500 de nou-născuți de sex masculin, iar hemofilia B se întâlnește de 10 ori mai rar decât hemofilia A.

Sunt descrise 3 tipuri de hemofilie:

- Hemofilia A sau clasică este cauzată de deficiența FVIII și constituie circa 80% dintre persoanele cu hemofilie,
- Hemofilia B sau boala Christmas – deficiența FIX, se atestă la circa 20 % dintre persoanele cu H.
- Hemofilia C – foarte rară, deficiența de FXI. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Este implicat cromozomul 4.

Hemofiliile A și B au multiple asemănări clinice și în general sunt descrise împreună.

Manifestările clinice.

1. *Sângerarea sau hemoragia* – în perioada imediat după naștere sângerarea nu este atât de comună, însă odată cu apariția dinților pot apărea sângerări bucale la erupția dentară. Uneori se constată sângerarea prelungită după tăierea cordonului ombilical.

- Sângerarea intraarticulară sau intramusculară cauzează dureri și edeme.
- Sângerare anormală după o accidentare sau intervenție chirurgicală.
- Echimoze ușor apărute, epistaxis frecvente.
- Hematurie.
- Sângerare după o intervenție stomatologică.
- Sângerări spontane.
- Sângerări cerebrale.

2. *Simptomele hemartrozei*: căldură locală și prurit în articulații la debutul hemartrozei; edemul și inflamația articulației; ezitarea mișcării brațului sau piciorului într-o articulație afectată.

3. *Simptomele hemoragiei intramusculare*: echimoza, edemul, rigiditatea musculară, sensibilitate, dureri musculare, uneori parestezii, paloarea extremităților.

Diagnosticul este sugestiv în cazul semnelor și simptomelor caracteristice, în contextul unui istoric familial pozitiv.

Testele screening informative: hemoleucograma cu numărarea trombocitelor, timpul de sângerare, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parțial activată (APTT-ul). Valorile lor pot fi indicatori ai afec-

țiunii, conducând la teste mai amănunțite pentru identificarea tipului afecțiunii sau realizarea diagnosticului diferențial.

Diagnosticul prenatal. În cazul familiilor din grupul de risc consultul medico-genetic prenatal este foarte important. În timpul sarcinii se pot efectua o serie de teste (amniocenteza cu cercetarea molecular-genetică), prin care se analizează ADN-ul copilului și dacă acesta prezintă gena afecțiunii sau nu. În unele cazuri se poate recurge doar la aprecierea sexului copilului, iar în cazuri mai complicate, se poate lua decizia de a întrerupe sarcina.

Sfatul genetic. Riscul apariției hemofiliei la un copil depinde de materialul genetic al părinților. Aproape toți pacienții afectați sunt de sex masculin. Un bărbat afectat nu transmite niciodată boala copiilor săi de sex masculin. Toți copiii de sex feminin ai unui tată cu hemofilie vor fi purtători, în cazul în care mama nu este purtătoare sau nu manifestă hemofilie. Dacă mama este purtătoare, afecțiunea va fi transmisă în 50% din cazuri fiilor ei. Nici o fiică a unei mame purtătoare (cu tatăl neafectat) nu va manifesta afecțiunea, dar probabilitatea de a fi purtătoare este de 50%.

Tratamentul. Hemofilia este o afecțiune complexă în termeni de diagnostic și tratament. Tratamentul hemofiliei se stabilește în funcție de severitatea bolii. Tratamentul vizează prevenirea și tratamentul sângerării, îngrijirea pe termen lung a leziunilor articulare/musculare și prevenirea sechelelor, tratamentul complicațiilor secundare.

Tratamentul de bază în hemofilie îl reprezintă terapia cu factori VIII și IX înlocuitori – concentrate de FVIII și FIX. Aceștia pot fi derivați din plasmă sau realizați pe baza tehnologiei recombinării ADN-ului. Factorii de coagulare recombinanți sunt eficienți în controlul sângerării la persoanele cu hemofilie. Acești factori înlocuitori se administrează cel mai frecvent pacienților cu boală severă, copiilor hemofilici foarte activi și în scop profilactic înainte de intervenții chirurgicale.

Tratamentul medicamentos poate fi folosit pentru a crește sinteza factorilor de coagulare. Acesta este eficient doar în formele ușoare de boală. De exemplu, desmopresina – un hormon de sinteză, care are acțiuni mimetice cu vasopresina, hormonul antidiuretic produs de organism, are rolul de a crește nivelul de factor von Willebrand și factor VIII; agenții antifibrinolitici – acidul epsilon aminocaproic și acidul tranexamic etc.

Subiecte de control:

1. Caracterizați principalele trăsături ale diferitor etape de dezvoltare a Geneticii Medicale.
2. Treceți în revistă particularitățile de bază ale bolilor genetice.
3. Descrieți clasificarea bolilor genetice.
4. Caracterizați anomaliile cromozomiale.
5. Specificați particularitățile clinice și citogenetice ale celor mai frecvente boli cromozomiale.
6. Faceți o analiză a anomaliilor cromozomiale numerice.
7. Descrieți aspectele cele mai relevante ale anomaliilor cromozomiale structurale.
8. Caracterizați sindroamele submicroscopice.
9. Treceți în revistă principalele caracteristici ale bolilor ereditare monogenice.
10. Descrieți aspectele clinice și particularitățile genetice ale celor mai frecvente boli monogenice.
11. Caracterizați bolile monogenice autozomal-dominante.
12. Specificați aspecte fundamentale ale bolilor monogenice autozomal-recesive.
13. Analizați bolile monogenice X-lincate.
14. Caracterizați principiile de bază ale diagnosticului bolilor monogenice.
15. Analizați cele mai importante aspecte și principii ale profilaxiei bolilor monogenice.

Bibliografie selectivă

1. Bembca M. *Genetică Medicală și clinică*. Oradea: Editura Universității, 2001, 239 p.
2. Covic M. *Genetica Medicală*. Iași, 1988, 478 p.
3. Gorduza E. V. *Compendiu de genetică umană și medicală* / Eusebiu Vlad Gorduza. Iași, 2007, 437 p.
4. Groppa St. *Heredodegenerescente progresive cerebrale* / Stanislav Groppa. Chișinău, 2006, 210 p.
5. Groppa St. *Distrofiile musculare progresive* / Stanislav Groppa, Eremei Zota, Victoria Sacară. Chișinău, 2004, 186 p.
6. Groppa St. *Fenilcetonuria* / Stanislav Groppa, Angela Gavriluc, Diana Coropceanu. Chișinău, 2006, 148 p.
7. Maximilian C., Ioan D. M. *Genetica Medicală*. București, 1986. 521 p.
8. Raicu P. *Genetica generală și umană*. București, 1997, 320 p.
9. Stratulat P., Moșin V., Strătilă M., Barbova N., Sprincean M. et. al. *Malformațiile congenitale / sub red. Stratulat P.* Chișinău, 2011, 128 p.
10. Ștefănescu D. *Genetica Medicală. Progrese recente*. București, 1998, 238 p.
11. Бочков, Н.П. *Клиническая генетика* / Н.П. Бочков. Москва, 2006, 480 с.
12. Вахарловский, В.Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. *Генетика в практике педиатра* // Руководство для врачей. Санкт-Петербург, 2009, 288 с.
13. Джонс К. *Наследственные синдромы по Дэвиду Смуту*. Атлас-справочник. Пер с англ. Москва, 2011, 1024 с.
14. Козлова С., Демикова Н. *Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование*. Атлас-справочник. Изд. 3-е дополн. Москва, 2007, 448 с.
15. Маринчева Г., Гаврилов В. *Умственная отсталость при наследственных болезнях*. Москва, 1988, 256 с.
16. *Основы пренатальной диагностики* / под ред. Юдиной Е.В., Медведева М.В. Москва, 2002, 184 с.
17. *Планирование семьи и репродуктивное здоровье* / Под редакцией Е. В. Гладун и В. Н. Мошин. Кишинэу, 2002, 352 с.
18. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней* / Под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – 2-е изд. Москва, 2007, 416 с.