# 12. Автозомно рецесивно унаследяване – генеалогични критерии, закономерности, особености.Муковиацедоза, Спинална мускулна атрофия , Адреногенитален синдром

* **Автозомно рецесивно (локусът е върху автозомна хромозома, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа)**

**Критерии за автозомно рецесивно унаследяване:**

* **Заболяването се проследява в едно поколение (“хоризонтално” унаследяване)**
* **Белегът може да прескача в поколенията**
* **Еднакво се засягат и двата пола**
* **Родителите са хетерозиготи (носители на мутантния алел)**
* **Рискът в поколението на двама хетерозиготи да се роди болно дете е 25%**
* **Рискът здравите сибси на засегнат индивид да бъдат носители на патологичния алел е 2/3**
* **Потомците на засегнатите индивиди са здрави хетерозиготи, ако другият родител не е носител на мутантния алел**

**Автозомно рецесивно унаследяване – кръвно родство**

**Автозомно рецесивно унаследяване – псевдодоминантност**

* **Локусна хетерогенност – мутации в различни гени и локуси водят до появата на едно и също заболяване (АР глухота)**

**двоен хетерозигот – индивид, който е хетерозигот по гени в два различни локуса**

* **Алелна хетерогенност – различни мутации в даден локус са причина за появата на дадено състояние**

**compound хетерозигот – индивид, при които са идентифицирани две различни мутации в един и същи локус**

Муковисцидоза**-Честота**

* **CF е най-често срещаното АР унаследяващо се заболяване сред бялата раса – 1: 2 500 новородени.**
* **Честотата на CF варира от 1 на 620 в Холандия до 1 на 90 000 В Азия.**
* **В България: 1: 3 600**

**\*Хетерозиготи 1: 33 в Б-я**

**Смъртност/Морбидност**

* **Понастоящем средната преживяемост е 30 години, като тя е сигнификантно по-висока при мъжете.**
* **Клиничното протичане, възрастта, на която се диагностицира заболяването, тежестта на клиничните симптоми и прогресията на органните увреди варират значително.**

**CF е заболяване на жлезите с външна секреция, засягащо множество органи:**

* **бял дроб - хронични инфекции;**
* **панкреасна ензимна недостатъчност;**
* **гастроинтестинален тракт;**
* **потни жлези;**
* **черен дроб.**

**Засягане на белия дроб се среща при 90% от пациентите, преживели неонаталния период. Главната причина за летален изход е белодробната болест.**

**Други усложнения са забавяне на пубертета и проблеми с фертилитета; повечето мъже са с азооспермия поради агенеза на vas deferens.**

* **ПАНКРЕАС-90-95% панкреасна ензимна недостатъчност с храносмилателни проблеми и хипотрофия в ранна детска възраст;**
* **Чести изхождания – лошо миришещи, с мастни капки; флатуленция и колики след хранене**
* **Лоша абсорбция на мастно-разтворими вит. A, D, E, K**
* **Панкреатит**
* **Pancreas, cystic fibrosis : натрупването на мукус в епителните клетки води до формиранe на раздути крипти**

**Интестинален тракт   
 Черен дроб**

* **meconium ileus при новородени;**
* **Синдром на интестинална обструкция в дисталните отдели в по-късна възраст.**
* **Обструкция на билиарните пътища; цироза; варици на хранопровода; спленомегалия; хиперспленизъм;**
* **Чернодробна стеатоза;**
* **Жлъчно-каменна болест - при 15% of CF пациентите.**
* **CF е резултат от дефект в ген регулатор на трансмембранната проводимост (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR), който кодира протеин, функциониращ като канал на хлорните йони и се регулира от цАМФ. Мутациите в CFTR гена водят до нарушения в транспорта на хлорните йони през мембраната на епителните клетки и като следствие нарушение в транспорта на водата. Това от своя страна води до формиране на гъст, жилав секрет в бронхиалното дърво, панкреаса, гастроинтестиналния тракт, потните жлези и други тъкани с екзокринна функция.**
* **Потен тест-Стойности на хлоридите под 40 mmoles/l пот се отчитат като нормални.**
* **Стойности на хлоридите над 60 mmoles/l пот при проведени поне 2 потни теста извеждат клинична диагноза CF**

**Стойности на хлоридите между 40 и 60 mmoles/l пот са неинформативни и тестът трябва да се повтори**

**Генетика-CFTR генътсе състои от**

**27 екзона на хромозома 7**

**(7q31)**

# Спинална мускулна атрофия

* Невромускулно заболяване, което се характеризира с прогресивна мускулна слабост, резултат от дегенерацията и загубата на клетки в предните рога на гръбначния мозък и ядрата на мозъчния ствол
* Унаследяване - АР
* Честота – около 1/10 000
* SMN1и SMN2 гени – 5q12
* Класификация – базира се на началото на клиничната картина и степента на засягане
  + - **Пренатална форма**
    - **SMA type I (Werdnig – Hoffman)**
    - **SMA type II**
    - **SMA type III (Kugelberg – Welander)**
    - **SMA IV (adult type)**
* Пренатална форма-Намалена вътреутробнаактивност
* Полихидрамнион
* Летален изход в рамките на месец след раждането в резултат на дихателна недостатъчност

SMA I

* Начало на клиничната картина – до 6 месеца след раждането
* Тежка мускулна слабост (проксимално и симетрично засягане)
* Липса на моторно развитие (невъзможност за поддържане на седнала позиция, затруднения при храненето)
* Летален изход в рамките на първите две години от живота

SMA II

* Начало на клин. симптоми – 6мес. до 1 год.

SMA III (juvenile spinal muscular atrophy; Kugelberg-Welander)

* Начало на клиничната картина – след едногодишна възраст
* Долните крайници са по-тежко засегнати от горните
* Прогнозата корелира с достигнатите нива на моторно развитие като някои индивиди могат да запазят способността си да ходят до 30-40 годишна възраст

SMA IV

* Началото на клиничната картина – 20-30 годишна възраст

Усложнения в протичането на заболяването:

* + - Затруднено наддаване на тегло
    - Нарушения на съня
    - Чести инфекции на дихателните пътища
    - Сколиоза
    - Ставни контрактури

Генетика-Със спиналната мускулна атрофия се асоциирани два гена: SMN1 и SMN2, които са съседни. Броят копия, с които е представен SMN2 варира от нула до пет. Двата гена се различават само по 5 базови двойки. SMN1 произвежда пълен транскрипт докато при SMN2 транскриптът липсва екзон 7

* + - SMN1 (survival motor neuron) e основният ген ангажиран със заболяването. Най-честите мутации са делеции на екзон 7 и 8
    - SMN2 – наличието на три или повече копия на гена корелира с по-лека фенотипна изява
    - При 95-98% от пациентите с клинична диагноза SMA се открива хомозиготна делеция на екзон 7 на SMN1 гена
    - ~ 2-5% от пациентите са компаунд хетерозиготи за екзон 7 делеция и друга мутация в SMN1 гена
    - SMA carrier test (SMA gene dosage analysis) – базира се на определяне на броя копия на SMN1 гена, като съществува възможност за грешно интерпретиране на резулта, в случай че и двете копия са на една хромозома (~4% от популацията)

Генетично консултиране

* + - ~ 98% от родителите на засегнато дете са хетерозиготи
    - ~ 2% са случаите на de novo мутация при един от родителите. Възможен е гонаден мозаицизъм

# Адреногенитален синдром

Вродената надбъбре4на хиперплазия се нар. Адреногенитален синдром

Това е група ав.рец.заболявания поради специфичен ензимен дефицит на едно от петте ензимни нива във синтезата на кортизола от надбъб. Кора . най често сресхтаната е формата с дефицит на 21хидроксилазата (90%) , 11б-хидроксилазата, 3б-хидроксистероиддехидрогенатазата и по рядко на 12-алфа-хидроксилазата и холестеролдезмолазата.

А)Локализация-21-хидроксилазата се кодира от 2 разли4ни гена локализирани в HLA-клас 3 в късото рамо на 6-та хромозома.Единия ген е активенCYP21, а другия CYP21P е неактивен псевдоген.Двата гена имат 98% иденти4на последователност.

Б)Генни мутации-повечето от тях се носят нормално от псевдогена и вероятно рекомбинантни явления между двата гена водят до трансфер на мутации от псевдогена във функ. ген две трети от случаите се дължат на точкови мутации.

Патогенеза: дифицита на ензима участващ при превръщането на 11дезоксикортизола в кортизол предизвиква абсолутна или частична кортизолова недостатъчност,която стимулира продукцията на АКТХ, а тои от своя страна повишен синтез на стероиди. При най тезката форма – вирилизация със загуба на сол се остановява понижена алдостеронова секреция за разлика от простатат вирилиация .

Тип на онаследяване автозм.рецисив. честота на кл форма 1:14000 – 1:10000 .

Киника : А-Най тежката форма протича със загуба на сол и вирилизация поради дефицит а алдостерон , интерсексуалитет пубертас прекокс .Б –средна по тежест С тежка вирилизация интерсексуални състояния и пубертос прекокс .В- наи лека некласическа – с прояви на хиперандрогенизам , като рзотизъ брарекокс акне наруше ния в мензиса и понжертилност .

Хетерозиготите се откриват трудно използва се тест за стимулация на АКТХ . И се отчита повишен отговор на 17-ОН прогестерон .на 10 и 30 минута.

Диагноза – родословен анализ и пренатален ДНК анализн на материал от хорионни въси в 10 12 седмица от бременоостта чрез ДНК анализ и Алел специфична ПСР . И постнатален ДНК анализ ПСР.. ССЦП

Лечение – прекъсване на бременноста или лечение с дексаметазон по време на бременността