**13.Х - свързано унаследяване – генеалогични критерии, закономерности, особености. Заболявания с Х – свързан тип на унаследяване**

**Полово свързани гени**

* **Гените, локализирани върху X или Y хромозомата се наричат полово свързани гени**
* **Мъжете са хемизиготи по отношение на гените върху Х – хромозомата**
* **Жените унаследяват по една Х – хромозома от всеки родител**
* **Синовете и дъщерите на жените хетерозиготи за Х – свързан ген могат да унаследят патологичния алел с вероятност 50%**
* **Директно предаване на Х – свързания белег от баща на син не може да се осъществи**

**X – рецесивно унаследяване**

* **Eкспресия на мутантния алел в женския пол в хомозиготно състояние**
* **Патологичният алел винаги се експресира в мъжкия пол**
* **Белегът се предава от клинично здрави жени носителки на някои от синовете им**
* **Жените хомозиготи предават белега на всички свои синове**

**Критерии за Х – рецесивно унаследяване**

* **Засегнат е предимно мъжкия пол**
* **Бащите не предават белега на своите синове**
* **Дъщерите на засегнатите мъже са облигатни хетерозиготи**
* **1/2 от синовете на жените носителки ще бъдат засегнати**
* **1/2 от дъщерите на жените носителки ще бъдат също носителки**
* **В мъжкия пол белегът винаги се експресира**
* **Жените хомозиготи проявяват клиничния фенотип за разлика от хетерозиготите**
* **Засегнатите мъже унаследяват белега от клинично здрави жени**
* **Засегнатите жени унаследяват заболяването от болен баща и болна майка или майка хетерозигот**

# Мускулна дистрофия Duchenne/Becker

**Абривиатура: DMD**

**Ген: DYS**

**Генен продукт: dystrophin**

**Локус: Xp21.2**

* DMD е най-честата мускулна дистрофия в детската възраст, **1 / 3300 момчета**
* Мускулна дистрофия тип Becker 24 / 1 000 000
* В една трета от случаите се касае за спонтанна мутация, в останалите случаи заболяването се унаследява **X-рецесивно**. В около 20% от новопоявилите се случаи се касае за гонаден мозаицизъм.
* **Дистрофинът в своя N-край се свързва с цитоплазмения актин, а в С-края се свързва с дистрогликани в дистрофин асоциирани протеинни (DAP) комплекси на цитоплазмената мембрана. Дистрофинът стабилизира клетъчната мембрана и цитоскелета. При DMD липсата на дистрофин води до намаляване и на DAP комплекса.**
* **Клинични прояви – мускулна слабост (начало 3-5 год. възраст )**
  + *Разпространение* 
    - Проксимално > Dистално
    - Симетрично
    - Горни и долни крайници
    - Adductor magnus – най-силно засегнатият мускул на долните крайници
    - Относително пощадени мускули - Gracilis & Sartorius
  + *Клиничен ход* 
    - Намаляване на моторната функция в първите 2-3г. от началото на КК
    - Постоянен регрес на мускулната сила

*Белег на* [*Gower*](http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/maltbrain.html) *:* Изправяне с помощта на ръцете

*Нарушения в   
походката*:   
9 – 13г. **Псевдохипертрофия на подбедриците**

* Мускулна хипертрофияПредимно засягане на подбедриците
* Мускулната хипертрофия може да бъде генерализирана
* Прогресиращ характер
* Най-често в резултат на мускулна фиброза
* **Други скелетномускулни прояви**

Контрактури

Сколиоза

* **Други клинични белези**

Кардиомиопатия: След 15год. възраст

Умствено изоставане: IQ ~ 88

* **Летален изход на заболяването**

Между 15 – 25год. възраст поради слабост на дихателната и сърдечната мускулатура

* **Диагностика Серумни проби** 
  + **CK (креатин киназа) ↑↑↑**
  + **Troponin I ↑**
  + **Чернодробни ензими - ↑ AST & ALT**
* **Мускулна биопсия**

Фиброза

Дегенерация на мускулните фибрили

Dystrophin – липсва оцветяване

Други мембранни протеини

* + Саркогликани ↓
  + Аквапорин 4 ↓
  + **Мускулна дистрофия Duchenne96% - frameshift**

**мутации**

* + **30% от случаите са резултат от нова мутация**

**-10% до 20% oт случаите на “нови мутации” са резултат от гонаден мозаицизъм**

* **Мутациите или делециите, които значимо намаляват дължината или увреждат критични сегменти от дистрофиновия ген водят до фенотипната появата на DMD. Най-значимите мутации засягат големи интрони както и актин свързващия край на дистрофиновата молекула.**
* **Мускулната дистрофия Becker корелира с точкови мутации, които запазват рамката на четене или делеции, причиняващи малки структурни промени**

# Хемофилия

* Хемофилия A и B са наследствени нарушения на кръвосъсирването. Те съставляват 90-95% от тежките вродени нарушения на коагулацията. Двете заболявания се разглеждат заедно поради сходство в клиничната картина и тип на унаследяване

хемофилия A

* Понижение в нивата на фактор VIII
* Честотата на хемофилия A е около

1/ 5000 – 10 000 момчета

**Генетика**

* **Генът за фактор VIII (*F8C*) заема около 0.1% от Х-хромозомата - 186 kb от ДНК**
* **Мутации –nonsense, missense, делеции (5%)**
* **В 45% от фамилиите с тежка форма на заболяването се установява инверсия**
* **Висока честота на новите мутации – 1/3 от случаите са спорадични**

***Клинични и лабораторни находки***

* **Спонтанно кървене от ранна детска възраст**
* **Хемартрози**
* **Ставни деформации**
* **Удължено APTT**
* **Понижени нива на фактор VIII**

**Тежка двустранна хемофилна артропатия и мускулна хипотрофия**

**Тежък хроничен артрит, фузия, загуба на хрущял и деформации**

# Синдром на чуплива Х хромозома(Синдром на Martin Bell)

* + - Популационна честота

**1 / 4000** мъже

**1 / 8 000 жени**

* + - По**-**ниската степенна пенетрантност в женския пол, вариабилната експресивност и Х-инактивацията повлияват ефекта на нормалната Х-хромозома

**Клинични белези**

* + - *Лек лицев дисморфизъм:*

широко чело

дълго лице

големи щръкнали ушни миди

проминираща брадичка

* + - Голям тестикуларен обем в постпубертетния период
    - Припадъци
    - Аутизъм в над 20% от засегнатите мъже. Аутистично поведение може да се наблюдава и при засегнатите жени.
    - Умерено до тежко УИ

**Лабораторна диагностика**

* + - Мутацията засяга нестабилен триплет  **(CGG)n**
    - **Пълна мутация – над 200 повторения**
    - **Премутация (60-200 повторения) –** здрави носители