10Автозомно доминантно-osteogenesis imperfect a ,Marfan

* **Автозомно доминантно** **(локусът на гена е върху автозомна хромозома като само един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа)**

Класически критерии за автозомно доминантно унаследяване

* **Всяко засегнато дете има поне един болен родител**
* **Рискът за болният хетерозигот да предаде патологичния белег в поколението е 50%**
* **Фено- и генотипно здравите индивиди създават здраво потомство**
* **В еднаква степен се засяга както женския, така и мъжкия пол**
* **Както засегнатите жени, така и засегнатите мъже предават белега на своето потомство**

**Характеристика на доминантните мутантни гени**

* **1Вариабилна експресивност**
* **2Късно начало**
* **3Нови мутации**
* **4Непълна пенетрантност**

**1ВАРИАБИЛНА ЕКСПРЕСИВНОСТ**

Синдром на **MARFAN**

**Симптоми:**

* скелетни (arachnodactyly)
* очни (ectopia lentis)
* кардиоваскуларни (dissecting aneurysm)

***Честота***

* **1 / 10,000** (вероятно 1 / 3000-5000)

***Раса /Пол***

* Без предилекционно засягане

***Възраст***

* Синдромът наMarfan може да бъде диагностициран пренатално, при раждането или на по-късен етап, като някои белези се проявяват в напреднала възраст

**Синдромът на Marfan е наследствено заболяване на съединителната тъкан**

* Автозомно доминантен тип на унаследяване
* Пълна пенетрантност със забележителна вариабилност в клиничната картина в рамките на една фамилия и между отделните засегнати фамилии
* Около ¾ от пациентите имат засегнат родител като в останалите случаи се касае за нова мутация
* Молекулярен дефект – фибрилинов ген (FBN1)
* Фибрилинът е структурна единица на микрофибрилите, които изграждат структурните компоненти на лигаментарния апарат на лещата и са субстрат за синтеза на еластина в аортата и съединителната тъкан.
* Синтезата на абнормни fibrillin-1 мономери нарушава полимеризацията и формирането на микрофибрили

**Клинични белези**

**Диагнозата синдром на Marfan се поставя с помощта на диагностични критерии, базирани на фамилната история, молекулярните изследвания и клиничните данни от изследването на шест органа и системи.**

* **Берлински критерии – необходимо е засягане на скелетната система и две други системи с поне 1 голям критерии (ектопия на лещата, аортна дилатация или дисекация, дурална ектазия).**

**Ghent критерии (1995) – големи и малки диагностични критерии, въз основа на клинично изследване на различни органи и системи и проучване на фамилната исто**

***Големи критерии***

***٭ръст*** – високи и слаби;

***٭крайници****-*диспропорционално дълги (dolichostenomelia)

***٭намалено*** съотношение *горен-долен* сегмент на тялото(0.85 vs 0.93)

***٭съотношение дължина на ръцете-височина-*** по-голямо от 1.05

***Положитлен симптом на Walker***

Дисталните фаланги на първи и пети пръст на едната ръка се припокриват при обхващане на китката на другата ръка

**Положителен симптом на *Steinberg***

***Малки критерии***

* + - * + Pectus excavatum - умерена степен
        + Сколиоза по-малка от 20°
        + Торакална лордоза
        + Ставна хипермобилност
        + Високо небце

Нарушено подреждане на зъбите

**Необходими са 2 големи или 1 голям и два малки критерия, за да се приеме засягането на скелета.**

**Зрителен анализатор**

***Големи критерии*** – ектопия на лещата

В около 50% от пациентите се открива

дислокация на лещата, която може да бъде

представена при раждането или да се развие по

късно по време на детството или юношеството

***Малки критерии* –** плоска корнея**,** катаркта или

глаукома

При пациенти под 50 годишна възраст –

късогледство, отлепяне на ретината

***Необходимо е да бъдат установени поне два***

***малки критерия***

**Сърдечно-съдова система**

**Големи критерии**

* Дилатация на аортния корен (синуси на Valsalva) –70-80% от случаите
* Дисекация на aorta ascendens

**Малки критерии**

* Митрален пролапс (честота 55-69%)
* Дилатация на абдоминалната или десцендиращата гръдна аорта

**Други органи и системи**

* + Бял дроб – спонтанен пневмоторакс (5%)
  + Кожа – атрофични стрии
  + Дурална ектазия (потвърдена с КТ или ЯМР) – разширение на дуралния сак често в асоциация с херниране на нервните коренчета. Дуралната ектазия засяга предимно лумбосакралния отдел на гръбначния мозък

**ДНК анализ**

* До 1998 са намерени общо 137 мутации на *FBN1* гена
* Голяма част от мутациите са **missense мутации**, малки делеции или инсерции, променящи една аминoкиселина
* Mутационният анализ може да идентифицира точната мутация във фибрилиновия ген, а анализът за скаченост може да проследи унаследяването на абнормния ген в семейството

**Генетично консултиране**

* Рискът за повторение е 50% ако е засегнат единия родител. При здрави родители рискът за повторение е нисък

В процеса на консултиране трябва да се оцени вариабилността на болестната изява като детето може да по-тежко или по-леко засегнато от болния родител

**OSTEOG**ENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta (OI) е състояние, което възниква в резултат от нарушения в синтезата на колаген тип 1 като най – често се манифестира с патологична костна чупливост.

**Патофизиология**

Колаген тип 1 се открива в костите, органните капсули, фасциите, сухожилията, роговиците, склерите, менингите и дермата.

Структурно колаген тип 1 се състои от две pro-α1 and pro-α2 вериги

Tип I – 1 : 30,000 живородени

Tип II – 1 : 60,000 живородени

Tип III – 1: 70,000 живородени

Tип IV - рядко

**Tип I с автозомно доминантно унаследяване – леко протичане**

**Tип II е автозомно доминантен, нова мутация – летална форма**

**Tип III е автозомно доминантен, нова мутация – тежко протичане Рядко се наблюдават и рецесивни форми**

**Tип IV с автозомно доминантно унаследяване – умерено тежко протичане**

**Tип V с автозомно доминантно унаследяване – умерено тежко протичане**

**Tип VI с неизвестен тип на унаследяване – умерено тежко протичане**

**Tип VII е автозомно рецесивен – умерено тежко протичане**

**Физикалната находка може да варира в зависимост от типа на OI**

* Костна чупливост и деформации
* Нисък ръст
* Сини склери
* Загуба на слуха
* Нарушена дентиция
* Синьото оцветяване на склерите е резултат от прозиращата membrana choroidea под абнормно прозрачните склери