



MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI

Casi Clinici

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia AOU Federico II

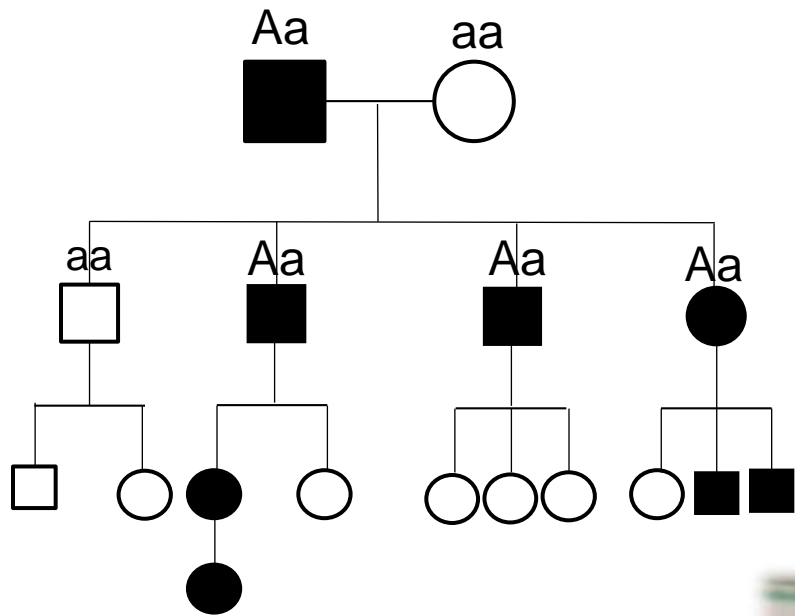
UOC Genetica Medica

Prof. Achille Iolascon

Dr.ssa Camilla Sarli



Ereditarietà semplice o complessa?



Il carattere si manifesta negli **eterozigoti** e segrega regolarmente insieme all'allele A, in ambedue i sessi, con trasmissione verticale.

Ogni individuo affetto ha il **50%** di possibilità di trasmettere questo carattere alla prole (ogni volta).

Albero genealogico di una famiglia in cui segrega il carattere "brachidattilia" in tutte le generazioni



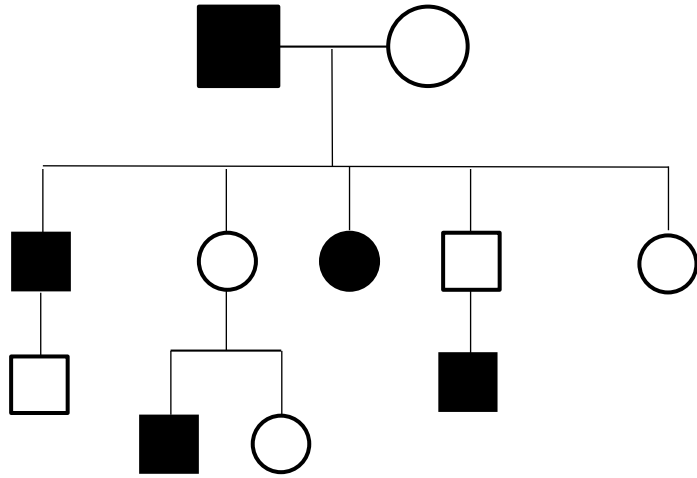
Quadrato di Punnet

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

...ma non è sempre così!



..che tipo di ereditarietà è?



Albero genealogico di famiglia in cui segrega carattere “ectrodattilia” passaggi *irregolari* con apparenti salti generazionali per difetto di penetranza



AUTOSOMICA DOMINANTE

con irregolarità di trasmissione, dovute a vari fenomeni caratteristici di questo tipo di ereditarietà:

- Difetto di penetranza
- Espressività variabile del gene
- Semi-dominanza
- Mutazioni *de novo*





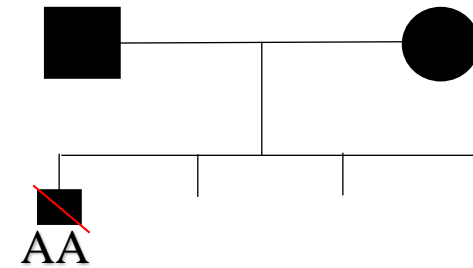
Irregolarità della trasmissione AD

- **La penetranza** indica la presenza/assenza di manifestazioni fenotipiche e viene definita come la proporzione di individui eterozigoti che manifestano almeno un segno clinico della malattia.
- **L'espressività** è la gravità con la quale un genotipo si manifesta nel fenotipo. Può variare tra individui di famiglie diverse o della stessa, rendendo difficile la previsione di gravità clinica nella prole degli affetti.
- **Mutazioni *de novo***: una proporzione variabile di affetti non ha ereditato il gene mutato ma insorge *de novo* durante la gametogenesi o nel corso delle prime mitosi. La proporzione di casi *de novo* è inversamente proporzionale alla *fitness* (ossia il successo riproduttivo).
- **Semi-dominanza**



Caso Clinico 1

- Coppia affetta da **Acondroplasia** giunge in consulenza per conoscere i rischi di ricorrenza della condizione
- Primo figlio deceduto poche ore dopo la nascita per ipoplasia toracica severa ed insufficienza respiratoria.
- All'esame istologico riscontro di entrambe le mutazioni ereditate dai genitori in **omozigosi-semi dominanza**: il fenotipo omozigote (AA) è più grave.



Acondroplasia



- È una forma di displasia ossea che risulta in bassa statura disarmonica, per maggior coinvolgimento degli arti rispetto al tronco, senza disabilità intellettiva.
- La *fitness* è diminuita ma non pari a zero.
- Ereditarietà autosomica dominante a penetranza completa.
- Mutazioni del gene *FGFR3* (recettore del fattore crescita dei fibroblasti)
- La proteina mutata determina attivazione costitutiva del recettore in assenza di ligando, con maturazione ossea precoce.
- Prevalenza stimata da 1:10.000 a 1:50.000 nati vivi



Acondroplasia

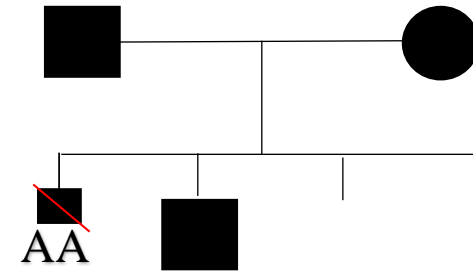
Caratteristiche cliniche principali:

- ✓ Arti rizomelici e con lieve curvatura
- ✓ Brachidattilia
- ✓ Lordosi lombare
- ✓ Macrocefalia e bozze frontali.
- ✓ Ipoplasia medio-facciale, ponte nasale piatto e mandibola larga
- ✓ Problematiche ortopediche e polmonari a lungo termine



Caso Clinico 1

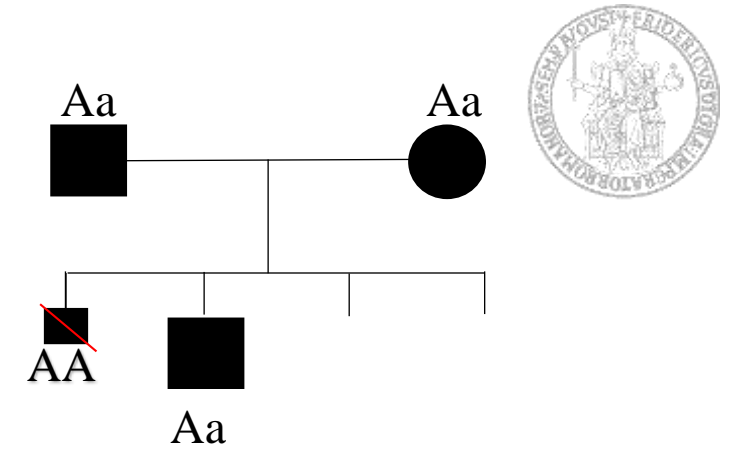
- Seconda gravidanza normo-condotta, durante la quale decidono di effettuare Amniocentesi.
- Analisi molecolare positiva per mutazione in eterozigosi del gene **FGFR-3**
- Decidono di portare a termine la gravidanza, con taglio cesareo e fenomeni perinatali nella norma.



Caso Clinico 1

Esame obiettivo:

- Macro-crania, con bozze frontali
- Ipoplasia medio-facciale
- Arti rizomelici
- Varismo ginocchia bilaterale
- Lieve ipotonia



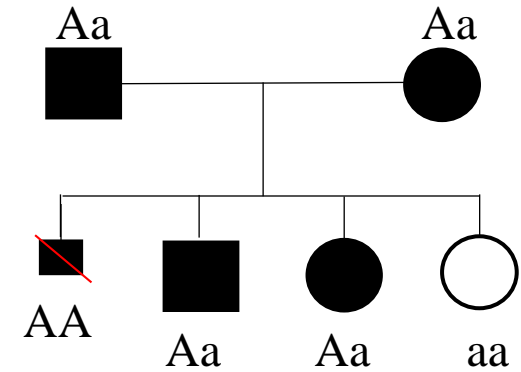
Anamnesi personale:

- Nato a termine da TC
- Oriti ricorrenti ed intervento di adeno-tonsillectomia
- Tappe dello sviluppo psicomotorio nella norma, con lieve ritardo motorio.



Caso Clinico 1

- Abbiamo spiegato alla coppia il loro rischio di trasmettere il carattere dominante in ogni futura gravidanza
- La coppia porterà a termine altre due gravidanze..
- ...scegliendo di non effettuare monitoraggio invasivo.
- Con il consiglio di proseguire nei controlli ginecologici di *routine* e di far nascere il neonato in struttura dotata di Terapia Intensiva Neonatale (TIN)



Ogni genitore (genotipo Aa), ad ogni gravidanza, avrà il 50% di probabilità di trasmettere il carattere (A).

Le probabilità di prole affetta sono:

- ❖ 50% affetta in eterozigosi (Aa)
- ❖ 25% affetta in omozigosi (AA)
- ❖ 25% sana (aa)





Probabilità di trasmissione

Punnet Square

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

- 25% sano
 - 25% omozigosi fenotipo **grave**
 - 50% affetto in eterozigosi
-
- 50% affetto in eterozigosi
 - 50% sano

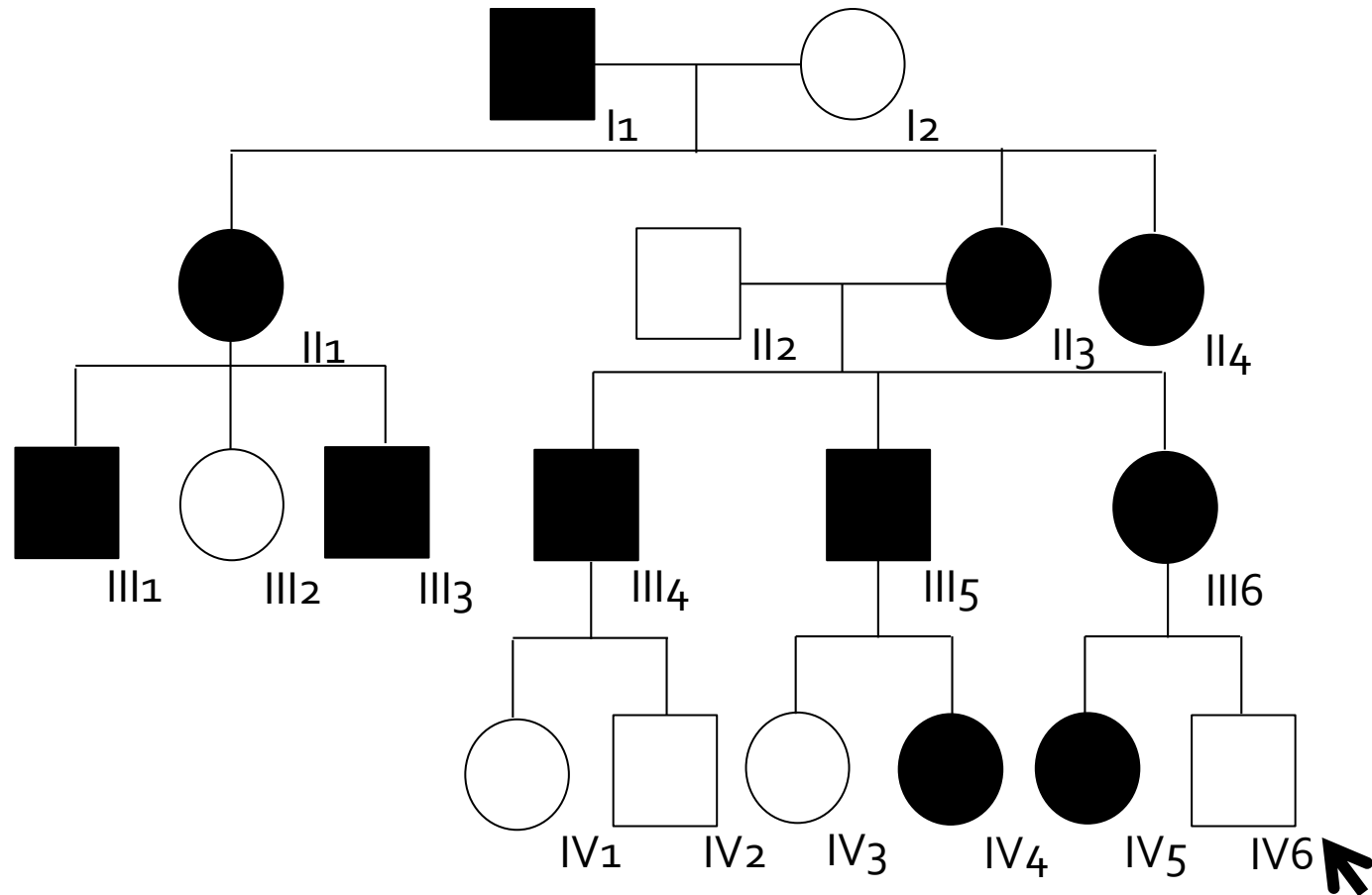




Caso Clinico 2



Caso Clinico: *Unbreakable/Glass*



- **Osteogenesi Imperfetta**



Osteogenesi Imperfetta



- Malattia genetica non legata al sesso
- È causata da mutazioni a carico del gene **COL1A1** (cromosoma 17) e/o **COL1A2** (cromosoma 7)
- Questi geni regolano la normale produzione del collagene di tipo I, responsabile della **resistenza ossea**.

Determina:

- fragilità ossea e tendenza alle fratture;
- Sclere blu, grigie o porpora;
- Deformità ossee;
- Fragilità dentale, calo/perdita udito..

Il trattamento è sintomatico.



Osteogenesi Imperfetta

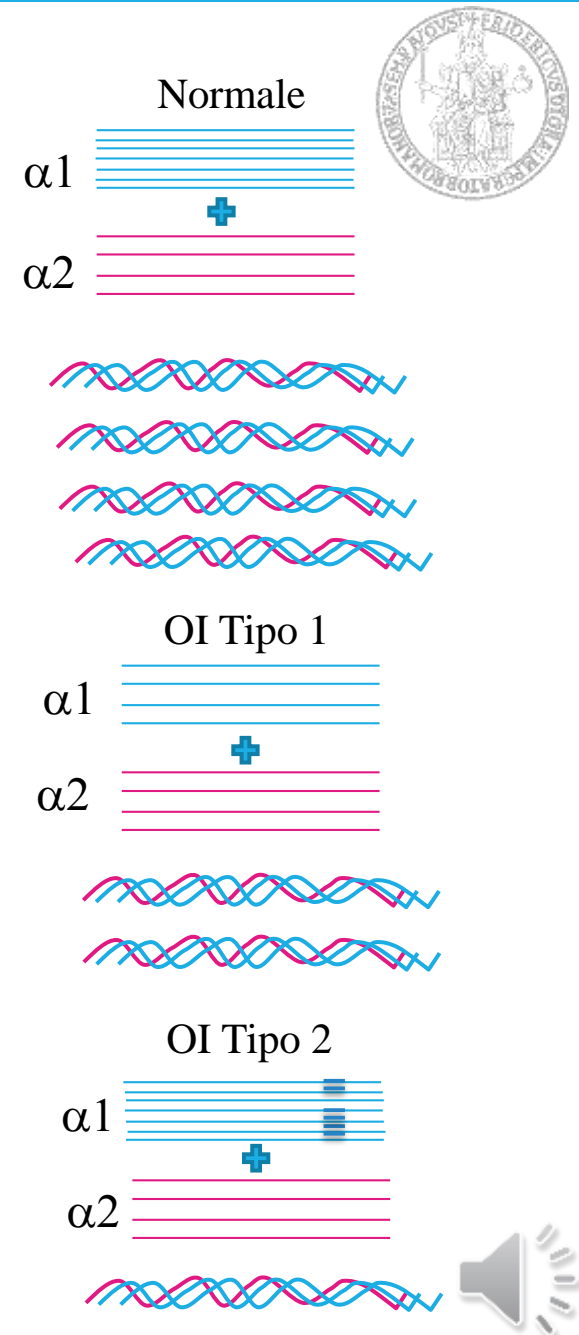
- **Tipo 1:** più comune, la proteina strutturale del collagene è ridotta al 50%.

Clinica: fratture soprattutto prima della pubertà; un'altezza solitamente normale; problemi alle articolazioni e debolezza muscolare; sclera blu, porpora o grigia; viso triangolare e anomalie alla colonna vertebrale; deformità ossee sono minime; può causare fragilità dentale e/o perdita dell'udito di solito in età adulta.

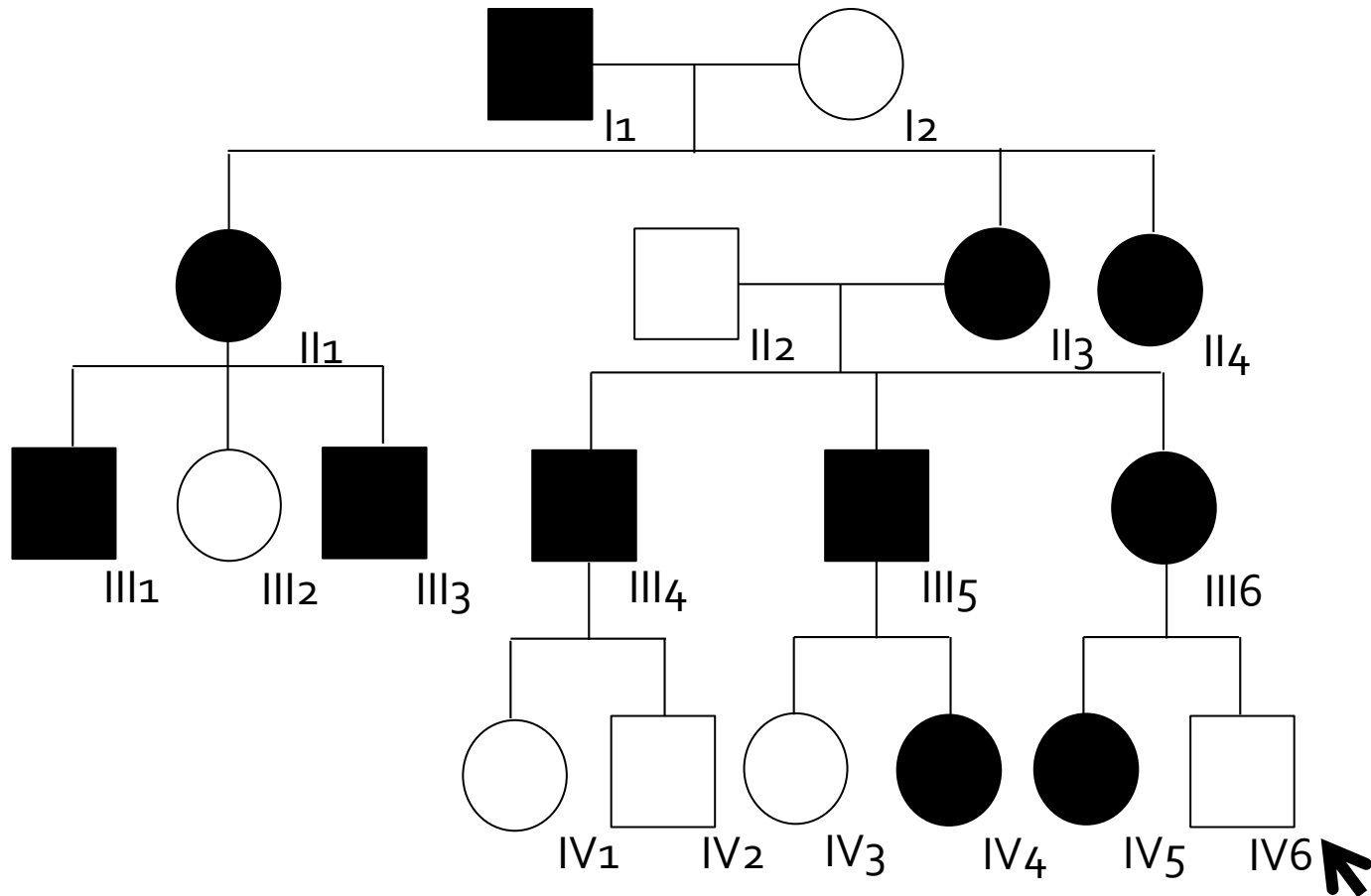
- **Tipo 2:** è più grave con grave mancanza proteina collagene normale.

Clinica: esito anche fatale entro i primi mesi, i piccoli nascono già con numero considerevole di fratture in tutto lo scheletro, bassa statura e polmoni sottosviluppati.

- **Tipo 3:** intermedia tra le precedenti.



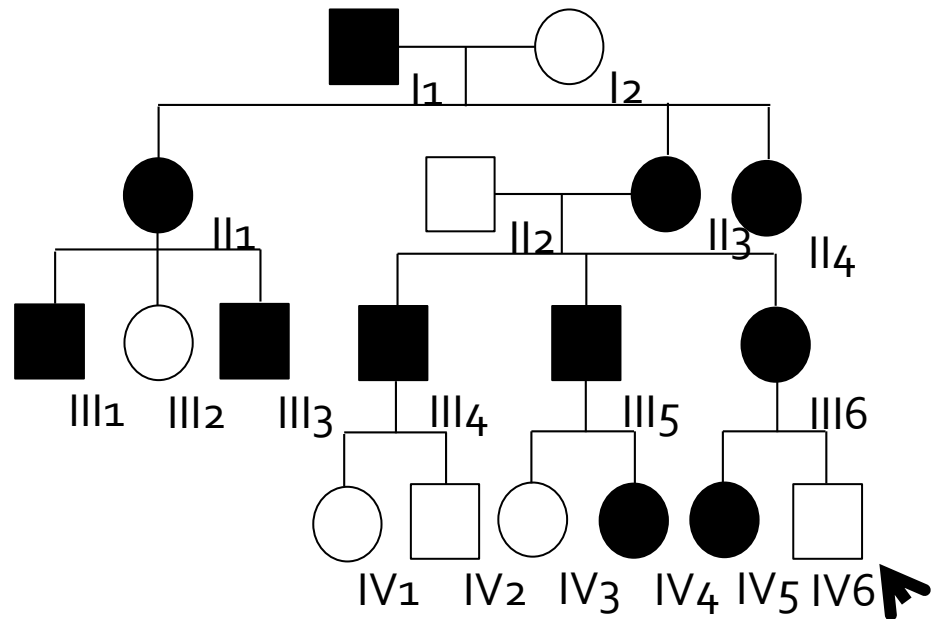
Caso Clinico: *Unbreakable/Glass*



- Familiarità per osteogenesi imperfetta nella linea materna per mutazione **c.1821+1G>A**, in eterozigosi nell'introne 26 del gene **COL1A1**



Caso Clinico: *Unbreakable/Glass*



- Nato a termine da TC
- Fenomeni peri-infantili normoevoluti
- Tappe dello sviluppo psico-motorio in epoca
- All'età di 2 anni frattura tibia per lieve trauma

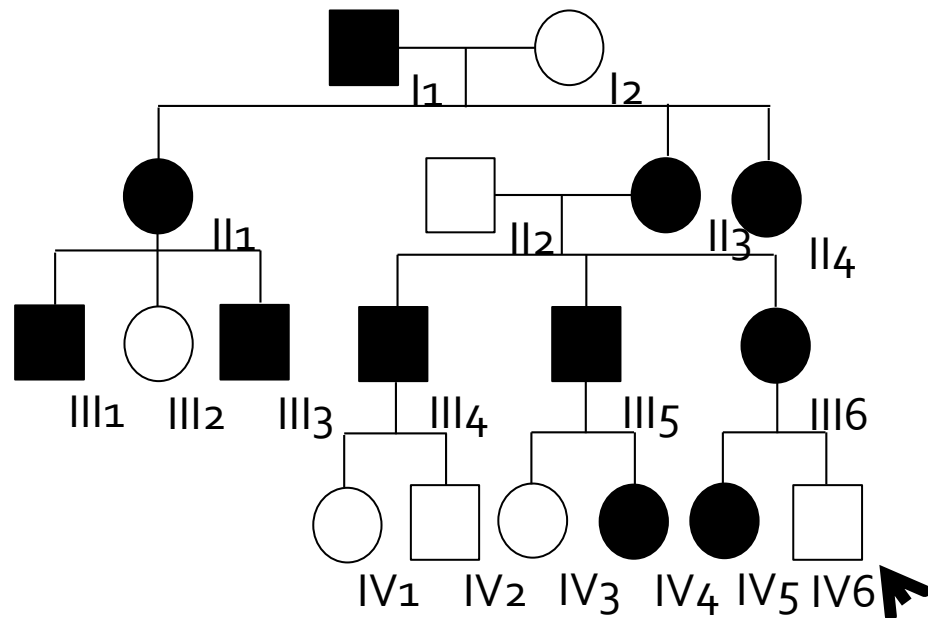
❖ Consulenza genetica per approfondimento clinico/diagnostico molecolare



© Ruaridh Connellan / Barcroft Images



Caso Clinico: *Unbreakable/Glass*



Esame obiettivo:

- Frattura tibia gamba destra
- Sclere blu
- Lieve sindattilia II e III dito del piede



❖ Ricerca della mutazione familiare con esito positivo: il piccolo è affetto da **Osteogenesi imperfetta di tipo 1** (variante **c.1821+1G>A** del gene COLA1)



Si consiglia:

- Visita fisiatrica per valutazione eventuale terapia con Bifosfonati
- Visita odontoiatrica a 2-3 anni
- Visita ORL con eventuale audiometria o ABR all'età di 5 anni (o prima se necessario), da ripetere ogni 3-5 anni a discrezione dello specialista curante
- Evitare pratiche sportive di contatto
- Dieta con adeguato introito di calcio e vitamina D





Conclusioni



Una **malattia autosomica dominante** è causata dalla forma allelica dominante di un gene difettoso, che giace su un autosoma. È necessaria una singola copia dell'allele mutato per far sì che essa si esprima, con le caratteristiche seguenti:

- 1) Un individuo affetto ha almeno un genitore affetto (se non è *de novo*)
- 2) Il figlio di un individuo affetto ha la probabilità di 1/2 di essere affetto
- 3) Penetranza incompleta, espressività variabile e semi-dominanza
- 4) Alto tasso di mutazioni *de novo* (in uno dei gameti parentali).

