

Malattie autosomiche recessive

Casi clinici

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia AOU Federico II

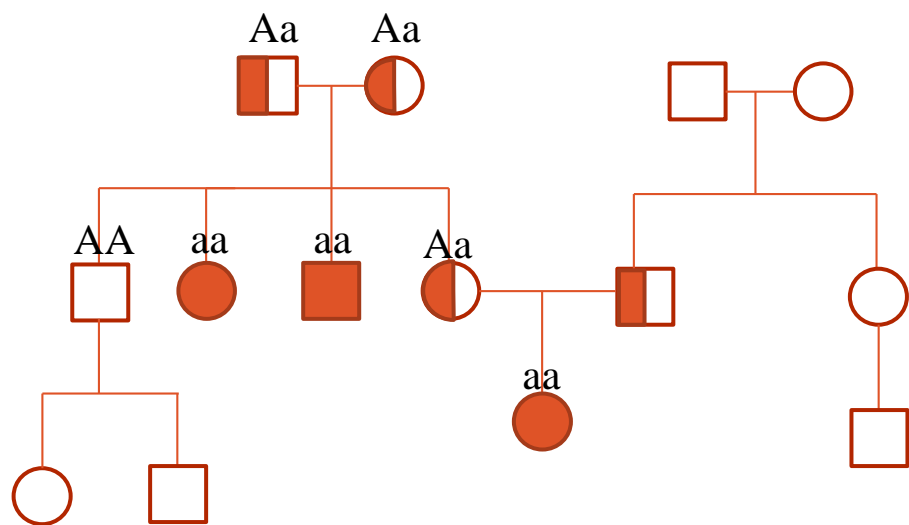
UOC Genetica Medica

Prof. Achille Iolascon

Dr.ssa Camilla Sarli



La trasmissione del carattere recessivo



Albero genealogico di una famiglia portatrice di “Albinismo”

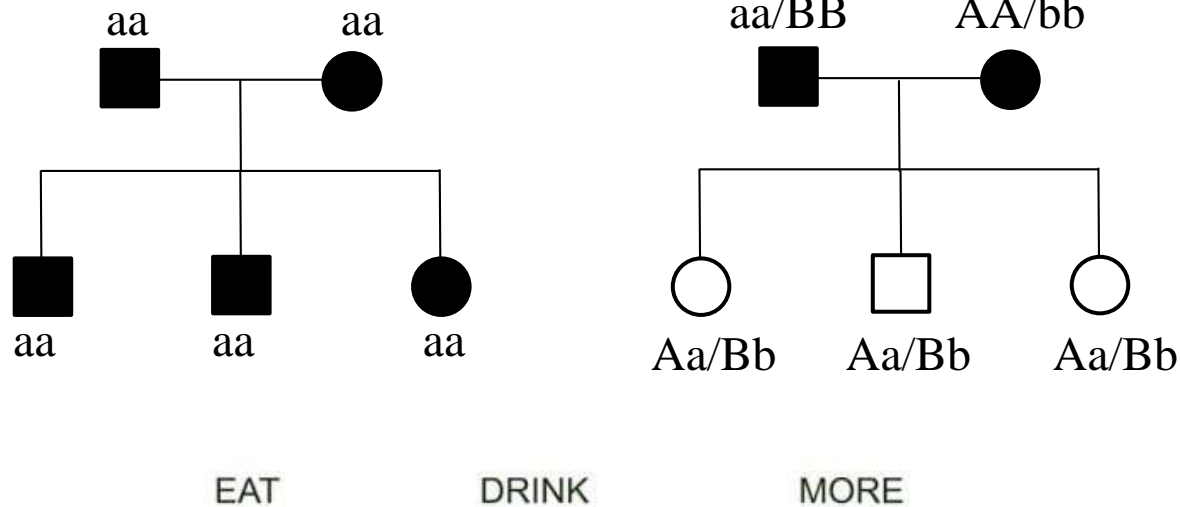
I genitori degli individui affetti sono portatori obbligati

- Il carattere si manifesta in genotipi **omozigoti** (*consanguineità*) o **eterozigoti composti** e segrega, in ambedue i sessi, con trasmissione orizzontale (salti generazionali).
- Tasso di mutazione è estremamente basso (*rare de novo*)
- La proporzione di prole affetta in una coppia di eterozigoti (portatori) è il **25%**, con 50% eterozigoti (portatori sani) e 25% sani



Due casi a confronto

Sordomutismo:



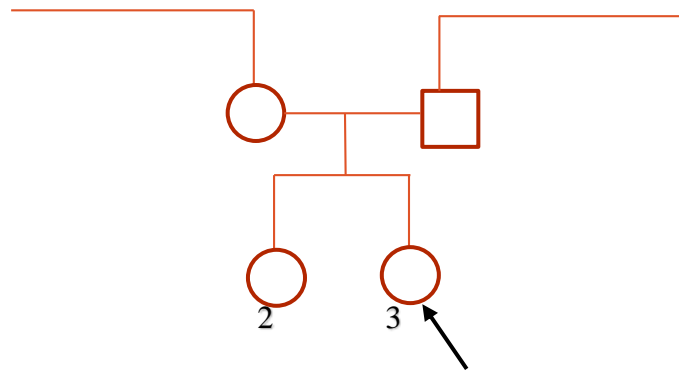
- Due individui affetti (come nel primo albero) hanno il 100% di figli affetti.
- Nel secondo albero, la situazione genitoriale, apparentemente identica, è differente: i genitori affetti, lo sono per mutazioni in diversi *loci*, da cui deriva la complementazione in eterozigosi nella prole, non affetta.

Fenomeno della complementazione genica

Caso Clinico: *A un metro da te*

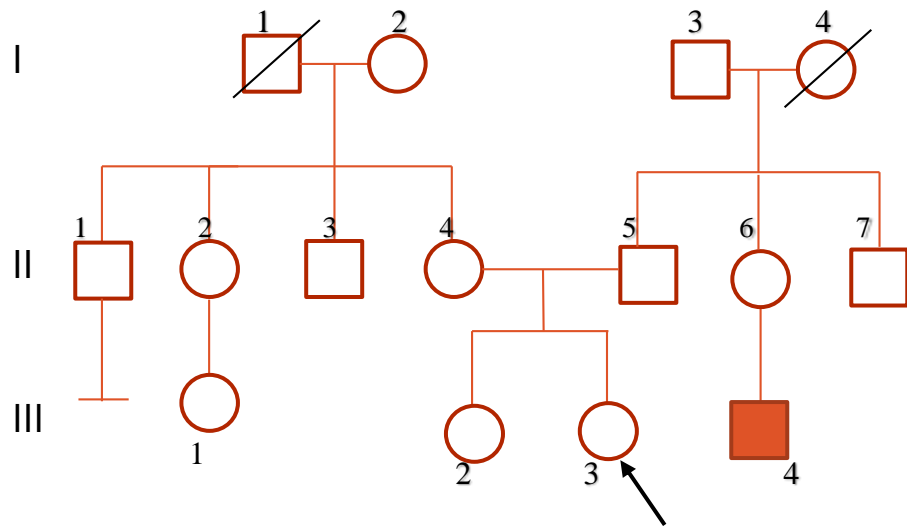


Giunge in consulenza, accompagnata dai genitori, la piccola A. per approfondimento clinico-diagnostico..



..iniziamo dall'Anamnesi Familiare e studio dell'albero genealogico per inquadramento storico-clinico di patologie correlate al quadro in sospetto diagnostico (familiarità), per studio di correlazione con altre patologie e per individuare e definire rischi aumentati di patologie più frequentemente riscontrate nel gentilizio o con carattere noto di predisposizione familiare..

Caso Clinico: *A un metro da te*



[Lontana consanguineità non meglio precisata]

Anamnesi familiare

- I₁ Cirrosi epatica e diabete I
- I₄ Osteoporosi
- II₁ in pre-PMA
- II₅ Coliche biliari ricorrenti
- II₇ problematiche respiratorie
- III₂ in abs

- III₄ -Ileo da meconio
-*screening* neonatale +
-scarsa crescita staturo-ponderale

Diagnosi Fibrosi Cistica

Test del sudore +

Test del Sudore

- Test indolore: applico sulla cute (avambraccio/coscia) dischetti imbevuti di **pilocarpina** (sostanza in grado di stimolare ghiandole sudoripare) → favorisce con bassissimo stimolo (=elettrodi 5mA) **iontoforesi** (assorbimento cutaneo della sostanza).



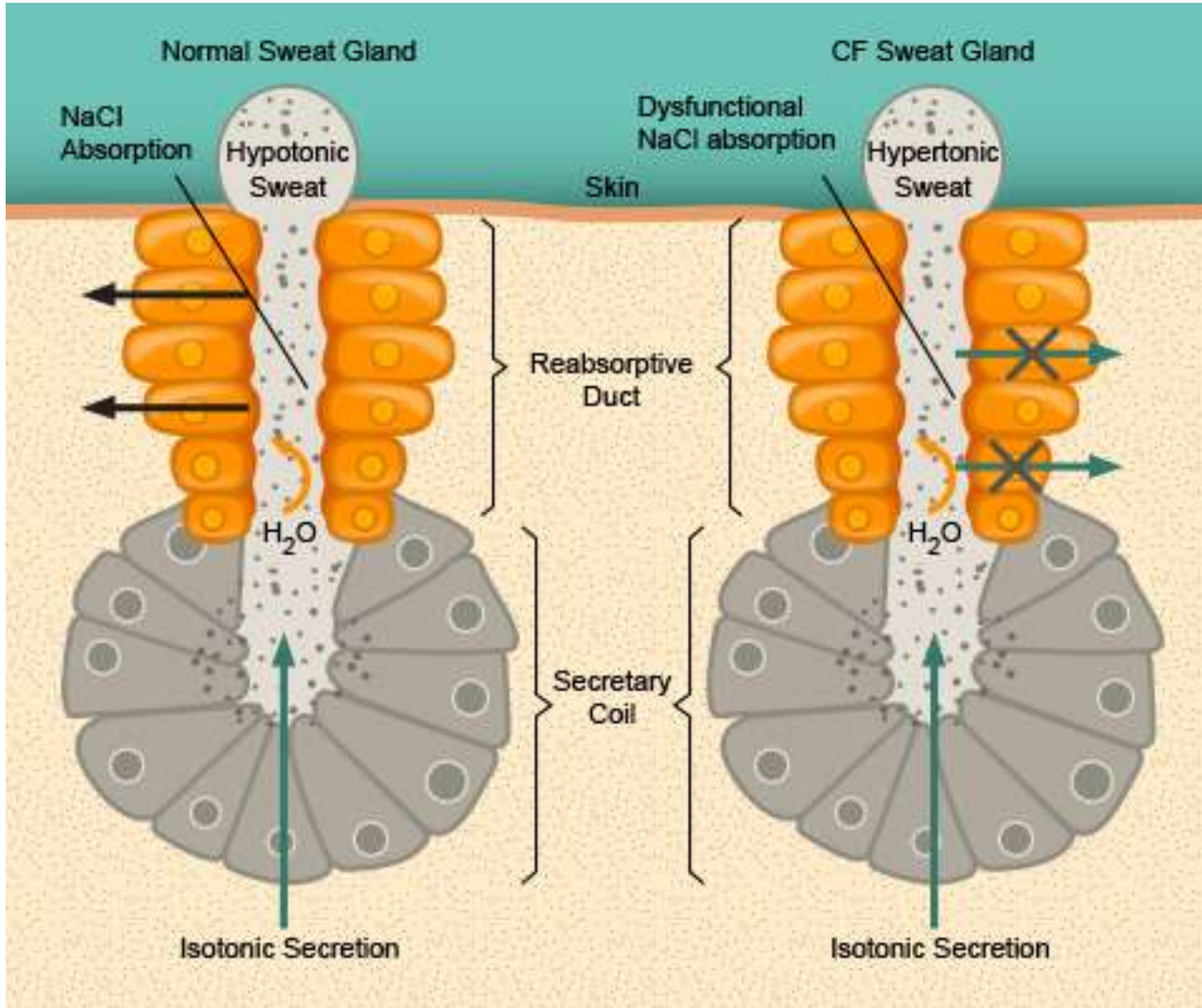
- Rimuovo dischetti ed elettrodo: l'area stimolata comincia a produrre sudore
- **Sudore** raccolto in apposita **garza** posizionata su zona di stimolo, avvolta da cellofan.
- Tempo di raccolta **20-30 min**
- Durante il test è utile favorire **idratazione** del paziente ma non assunzione di cibo
- Il laboratorio eseguirà sulla garza il **dosaggio del cloro**



È il test fondamentale per la diagnosi

La conferma diagnostica richiede sempre la ricerca delle mutazioni del gene CFTR

Nel caso di positività del test del sudore ma ricerca di mutazioni **negativa**, si indirizza lo studio verso la ricerca di mutazioni più rare.



Il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (**CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**) svolge funzioni tessuto specifiche perciò anche l'impatto della mutazione è tessuto specifico.

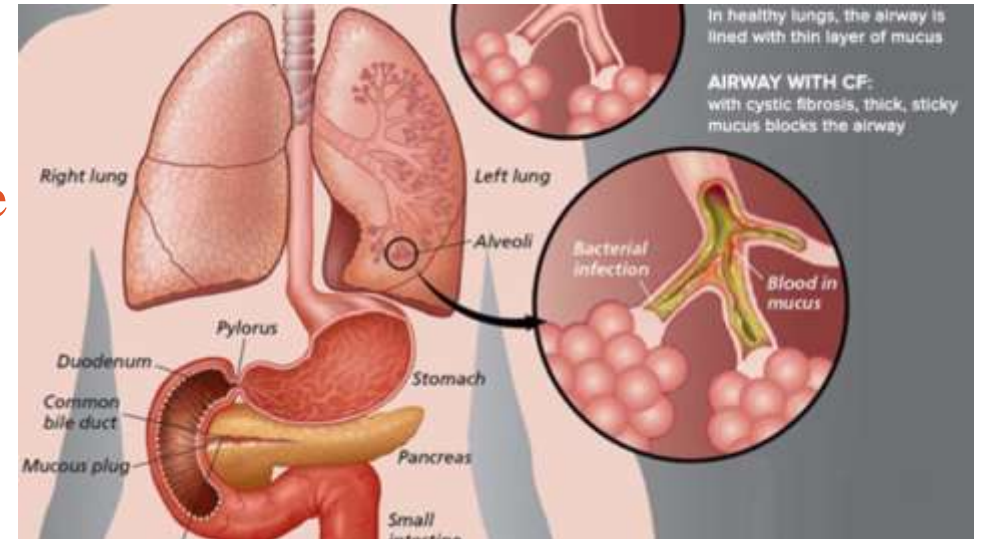
A livello dei dotti delle ghiandole sudoripare infatti la normale funzione svolta da *CFTR* consiste nel riassorbimento di ioni cloruro dal lume ghiandolare e in un aumento del riassorbimento del sodio.

Pertanto la perdita di funzione di questo gene, condurrà ad un decremento del riassorbimento del cloruro di sodio ed alla produzione di **sudore ipertonico**.

Il gene *CFTR* e la Fibrosi Cistica

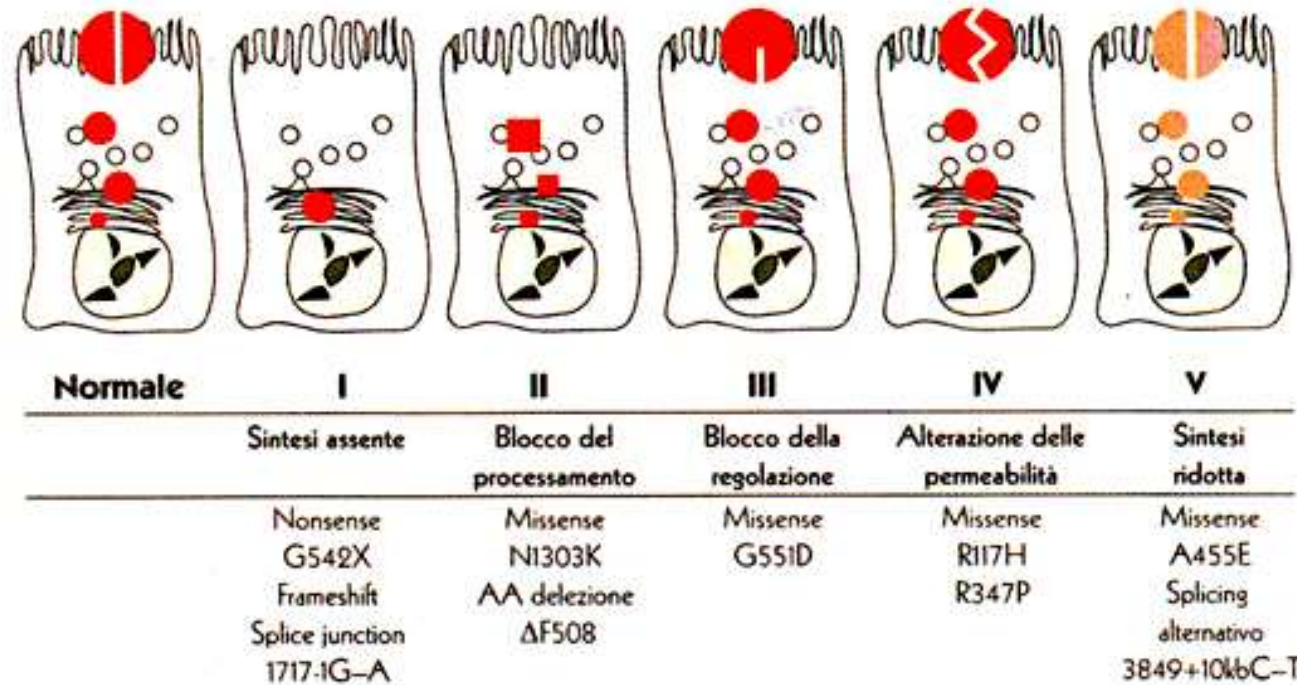


- Il gene *CFTR* codifica per proteina canale del cloro ed è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 7
- La mutazione più frequentemente riscontrata è la delezione tri-nucleotidica deltaF508 nel gene *CFTR*.
- Omozigosi $\Delta F508/\Delta F508$ è associato alla forma Classica della malattia
- Vi sono ulteriori 1500 mutazioni correlate (correlazione genotipo-fenotipo)
- Patologia a trasmissione Autosomica Recessiva
- Alterato flusso di ioni tessuto-specifica: deficit fluidificazione con secrezioni disidrate più dense e ostruzione dotti; a livello delle ghiandole sudoripare invece **sudore ipertonico**.



Coppia di mutazioni	Frequenza
$\Delta F508 - \Delta F508$	50 %
$\Delta F508 - \text{altre mut}$	40 %
altre mut- altre mut	10 %

Fibrosi Cistica-Classi di mutazioni CFTR



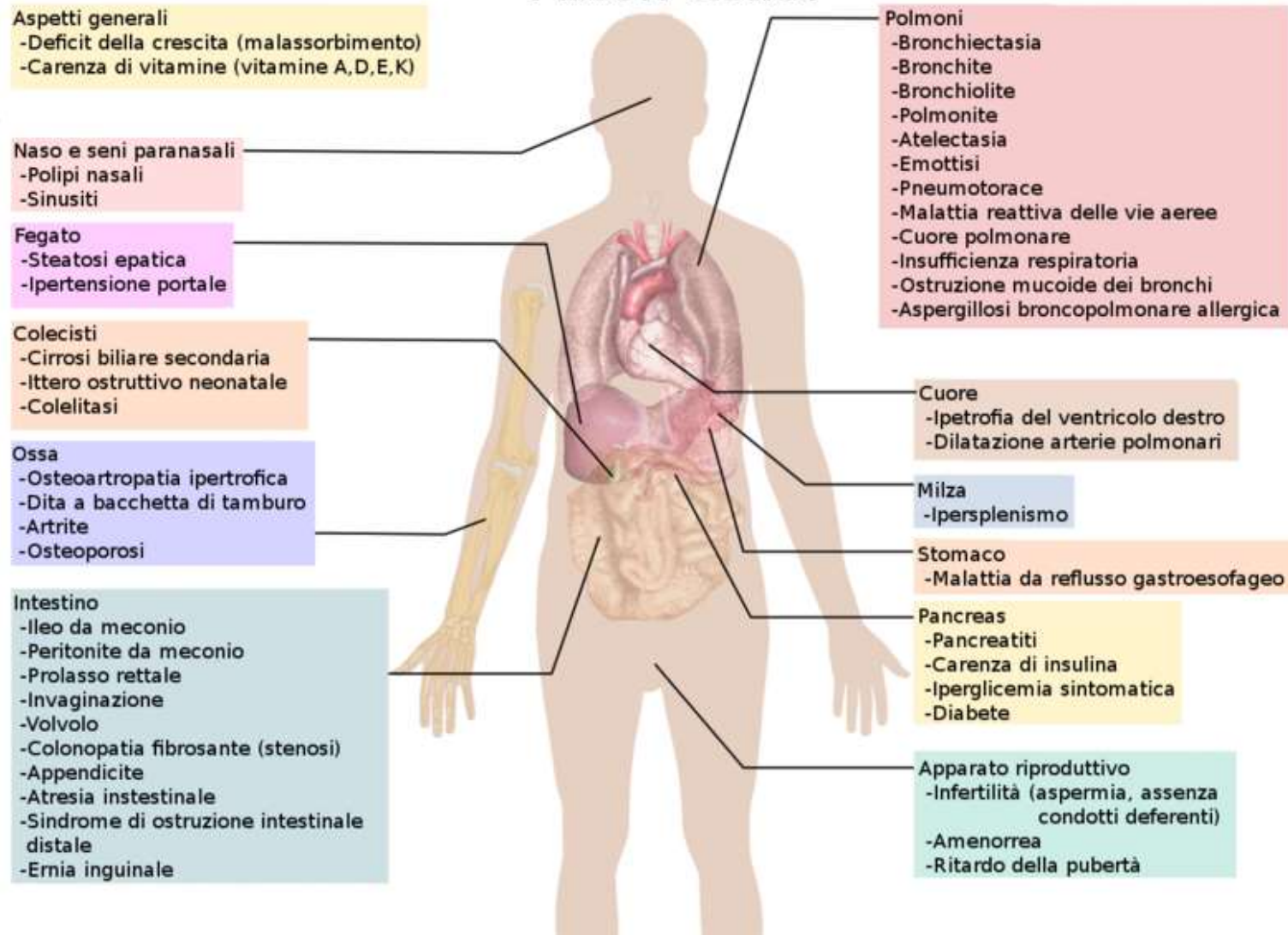
Missense: sostituzione di una base nel filamento dell'acido nucleico, che determina l'inserimento nella proteina di un amminoacido diverso da quello di partenza.

Nonsense: una **mutazione** ad un nucleotide determina la trasformazione di un codone codificante un amminoacido in un codone di stop.

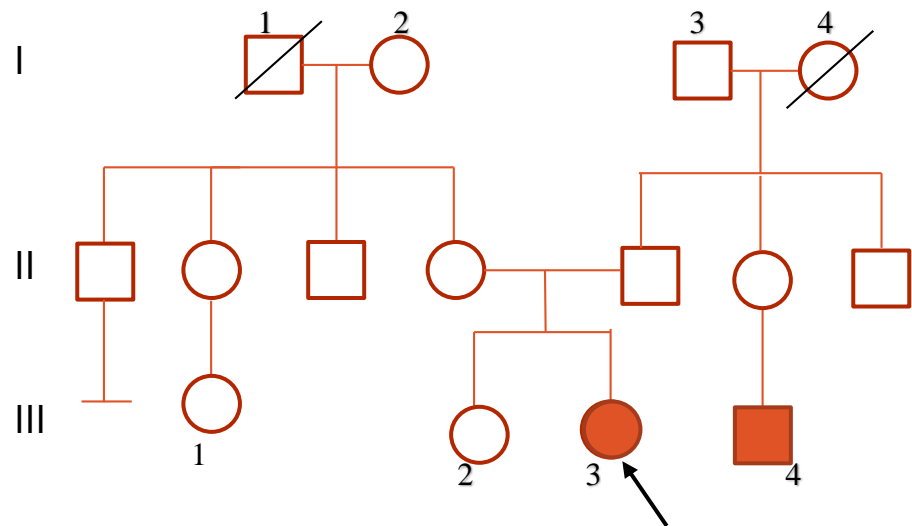
Fibrosi Cistica



Segni e sintomi della Fibrosi Cistica



Caso Clinico: *A un metro da te*

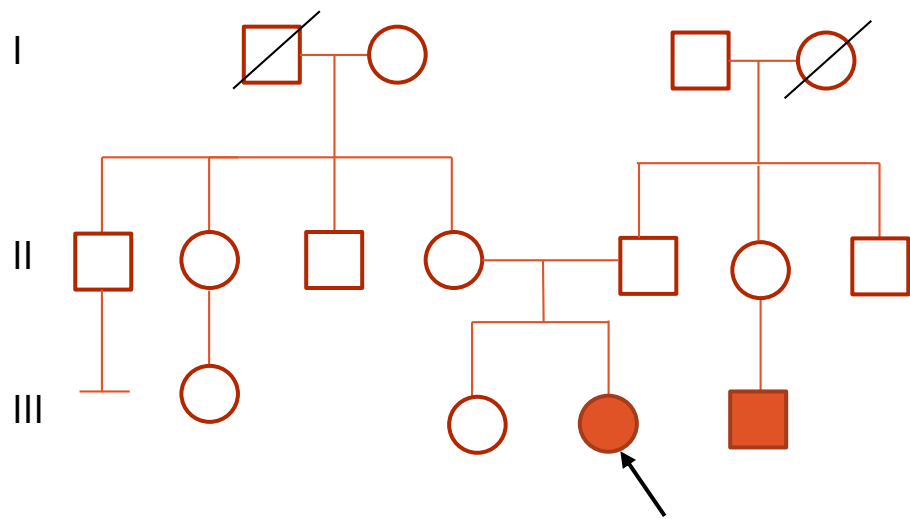


❖ Consulenza genetica per approfondimento clinico/diagnostico molecolare

Anamnesi Personale

- La probanda ha 16 mesi
- Non pronuncia ancora paroline
- Alla nascita espulsione parziale di meconio
- Sospetta intolleranza latte vaccino
- Ricovero a 3 mesi per sospetta Sindrome da Malassorbimento
- Calo della crescita staturο-ponderale
- Riscontro di insufficienza pancreatica
- Presenta bronchioliti ricorrenti
- (*Screening* neonatale?)
- Test del sudore +

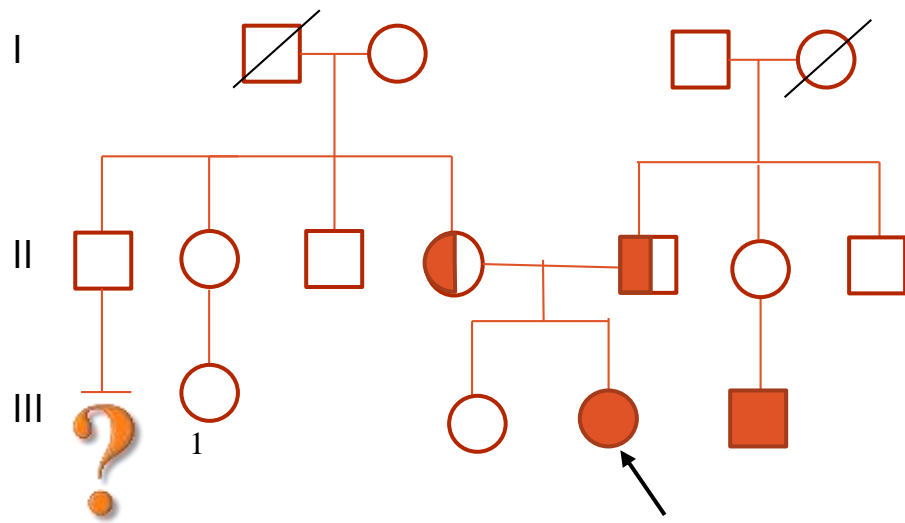
Caso Clinico: *A un metro da te*



- Riscontrata mutazione del gene *CFTR* in omozigosi $\Delta F508/\Delta F508$ all'indagine molecolare prescritta.

Diagnosi Fibrosi Cistica

Caso Clinico: *A un metro da te*



- I genitori saranno portatori-sani obbligati!
- Lo zio materno...atipica?



Fibrosi Cistica Atipica

- I pazienti affetti da una forma atipica di Fibrosi Cistica generalmente hanno una **sufficienza pancreatica**, spesso sono **diagnosticati tardivamente**:
- **test del sudore** < 60 mEq/l di cloro o normale
- Malattia polmonare cronica ad inizio tardivo e lieve
- Poliposi nasale a cellule giganti recidivante;
- Cirrosi biliare con ipertensione portale;
- Pancreatite cronica o ricorrente idiopatica;
- Assenza congenita bilaterale dei vasi deferenti;
- Disidratazione ipocloremica.

Queste forme possono essere identificate **solo** con lo **studio completo del gene.**



Le probabilità di trasmissione

	A	A
A	AA	AA
a	Aa	Aa

100% sani (50% portatori sani)

	A	A
a	Aa	Aa
a	Aa	Aa

100% portatori sani

La probabilità di prole affetta da unione di non consanguinei dipende dalla frequenza dell'allele nella popolazione generale

1/25

(Punnet Square)

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

25% di prole affetta

	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

50% di prole affetta

La segregazione del carattere appare come dominante=PSEUDODOMINANZA

Fibrosi Cistica: Terapia classica e genica



- Aerosolterapia con fisiologica e broncodilatatori mattina/pomeriggio/sera
- Lavaggi nasali con fisiologica
- Estratti di enzimi pancreatici
- Dieta equilibrata ricca di sali
- Antibiotici per le infezioni respiratorie
- Nuovi approcci farmacologici e terapia genica → farmaci **correttori** (per I e II classe di mutazione) e **potenziatori** (III-IV-V classe) del funzionamento della proteina.



L'approccio multidisciplinare, gli screening neonatale e questi nuovi trattamenti, hanno significativamente migliorato la prognosi ed il decorso della malattia.