



# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek

## I., II.

**Prof. Dr. Kiss András,  
Ph.D., D.Sc.**

**Semmelweis Egyetem, Budapest  
Általános Orvostudományi Kar  
II. Patológiai Intézet**

**2018 Október**



## **Genomika – Genetika**

**Domináns és recesszív öröklődés**

**X-hez kötött öröklődés**

**(Tárolási betegségek)**

**Kromoszómális defektusok**

**Környezeti tényezők,  
multifaktoriális öröklésmenet**

**Többszörös fejlődési  
rendellenességek**

**Diagnosztika, therápia ?**





**AD REINHARDT (1913 – 1967)**

Schwarz auf schwarz Nr. 8

*Black on black no. 8*

1953

Öl auf Leinwand

Oil on canvas

---

Albertina – Leihgabe E. Pöhl

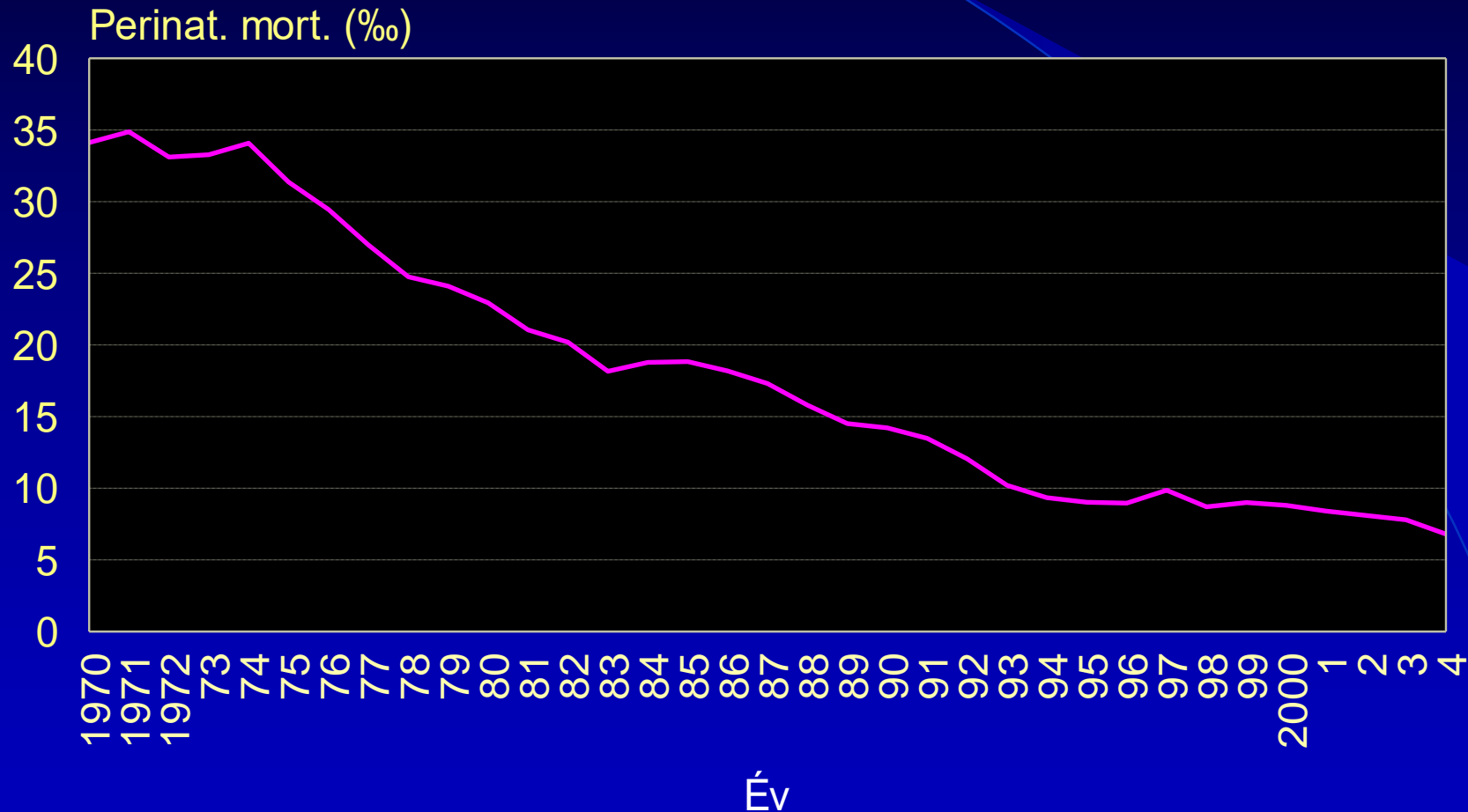


# Jelentőség

- **Fejlődési rendellenességek felelősek a spontán abortuszok több mint feléért**
- **Fejlődési rendellenességre vezethető vissza a csecsemőhalálások 25%-a és a gyermekhalálások 10%-a**
- **A felnőttkori rokkantság és szellemi visszamaradottság gyakran fejlődési rendellenesség következménye**
- ◆ **1 000 élveszületésből 30 gyerekek van súlyos fejlődési rendellenessége (3%).**



# Perinatális mortalitás Magyarországon 1970 és 2004 között ( ‰ )



Prof. Dr. Paulin Ferenc és Dr. Valent Sándor anyaga

# A koraszülés népbetegség !

Magyarországon a kissúlyú újszülöttek gyakorisága 8-8,5 % (8.000-8.500 újszülött/év) !

Közülük kerül ki:

- a halálozás (perinat. mortalitás) 80 %-a,
- a megbetegedések (perinat. morbiditás) 70 %-a !

Az igen kissúlyú újszülöttek gyakorisága 1,5 %  
a perinatális mortalitás 40-45 %-át adják !

Maradandóan károsodott gyermekek zömét adják  
(vakság, süketség, cerebral palsy, inordinált mozgás, tanulási nehézség, hyperaktiv gyermek !)

# Koraszülés és egészségügyi költségek

**Magyarországon jelenleg évente 1.200-1.500 igen kissúlyú koraszülött születik.**

Közvetlen ellátási költség: 2,0-3,0 mFt/fő

Becsült költség: 3,0 - 4,5 milliárd Ft/év

**További 6.500 koraszülött:** közvetlen ellátás 0,6-1,0 mFt/fő.

Becsült költség: 5,0 milliárd Ft/év

Jelenleg az összes közvetlen költség: 9-10 milliárd Ft/év-re tehető.

Tartós ellátás költsége nagyságrenddel nagyobb !!

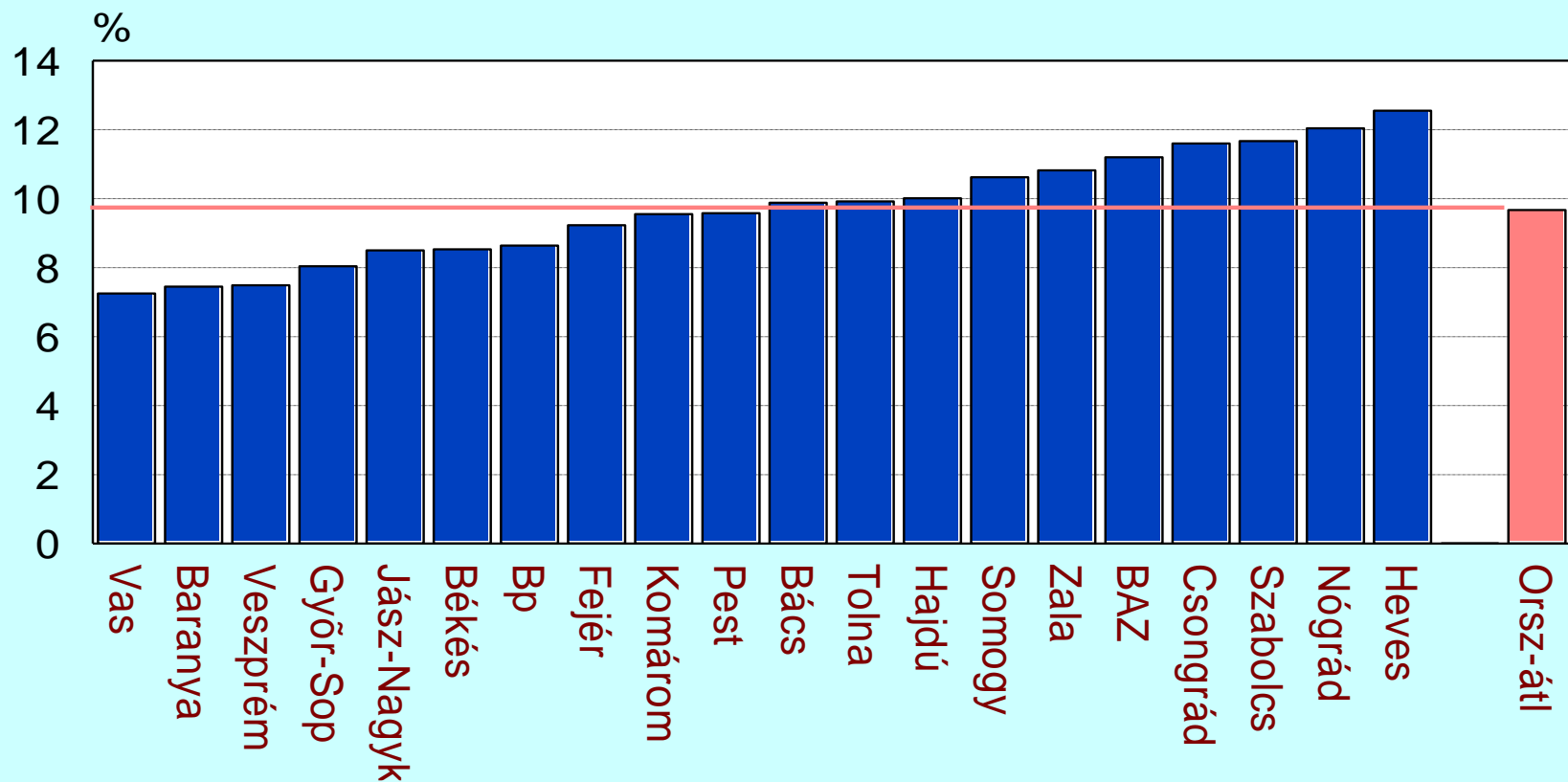
Az egyén és a család életminősége !!!

20 %-os csökkentés évente 2 milliárd Ft közvetlen és 10-15 milliárd Ft tartós költség megtakarítását jelentené !!!

Prof. Dr. Paulin Ferenc és Dr. Valent Sándor anyaga



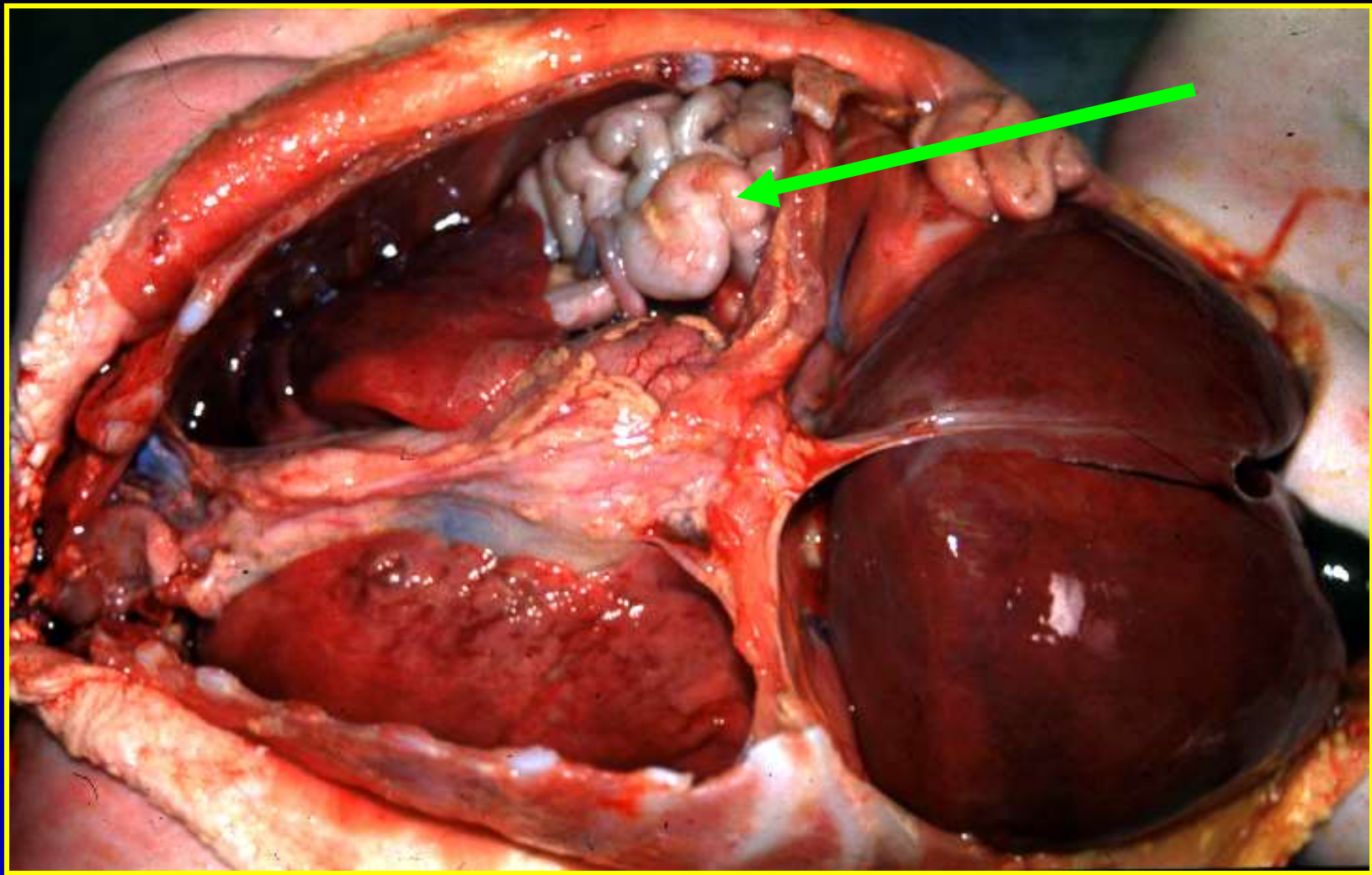
## Kissúlyú újszülöttek (<2.500 g) gyakorisága Magyarországon 2005-ben



# Fejlődési rendellenességek létrejötte

---

- Genetikai betegségek
  - Génmutációk
  - Kromoszóma rendellenességek
  - Mitochondriális DNS eltérések
  - Multifaktoriális kórképek
- Környezeti ártalmak
  - Teratogenesis, torzképződés







## Fetus-in-fetu: imaging and pathologic findings

Junjie Sun, Soulithon VongPhet, Zhichong Zhang, Jiacong Mo

Department of Pediatric Surgery, The First Affiliated Hospital, University of Sun Yat-Sen, No. 58 Zhongshan 2nd Road, Guangzhou 510080, China

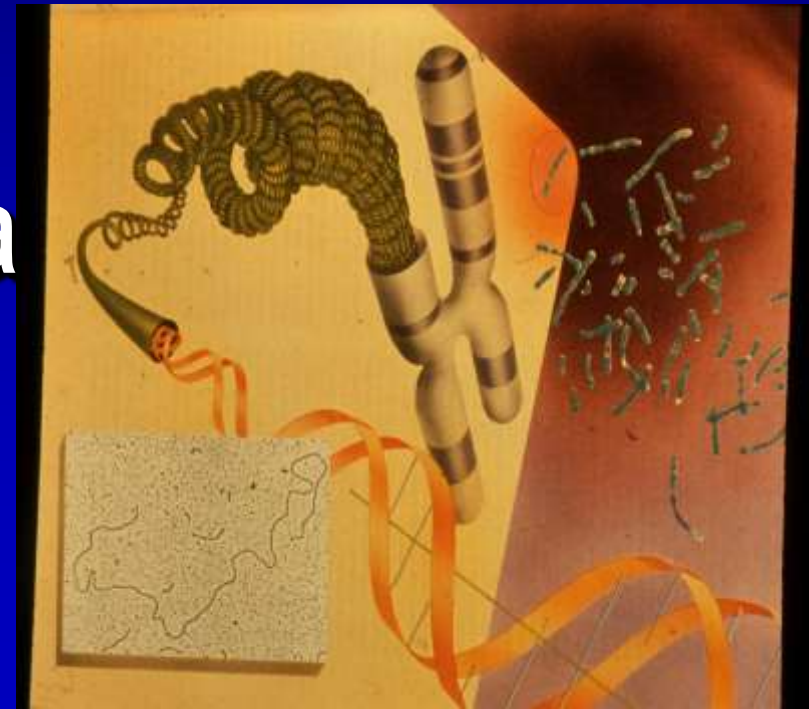
# Fogalmak I.

---

- Öröklődő (**congenitalis**) betegség
  - genetikailag meghatározott, öröklődő kórkép
- Veleszületett (**connatalis**) betegség
  - környezeti tényezők (fertőzés, teratogén anyagok) által létrehozott nem öröklődő betegség

# Az emberi genom

- Sejtenként 1,5 méter DNS szál
- 6 milliárd bázispár
- 25-30 000 gén - ~ 100 000 fehérje
- 23 pár chromosoma





# Human Genome Project

- ( bejelentés: Bill Clinton és Tony Blair

2000 Június 27. !)

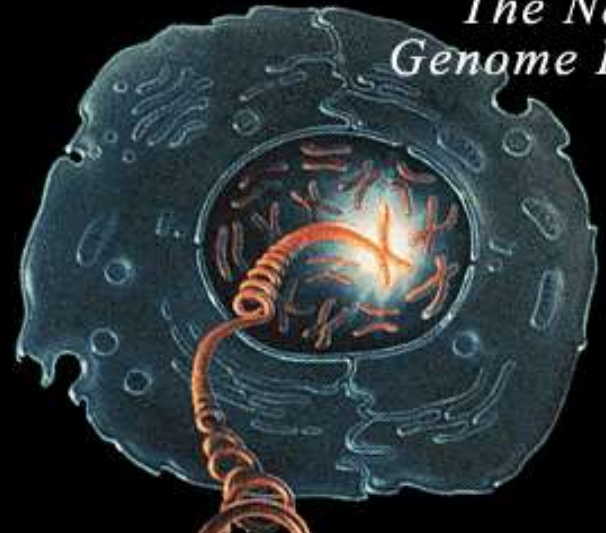
Craig Ventner és

Sam Broder – Celera

Biotech Co. !

Francis Collins -

HGRI



*The National Human Genome Research Institute*

About NHGRI
The Human Genome Project
Grant Information
Intramural Research
Center for Inherited Disease Research (CIDR)
Ethical, Legal and Social Implications (ELSI)
Policy, Planning and Communications
Genomic & Genetic Resources
Workshops & Conferences
Glossary Of Genetic Terms
In The News
Genome Hub
Search

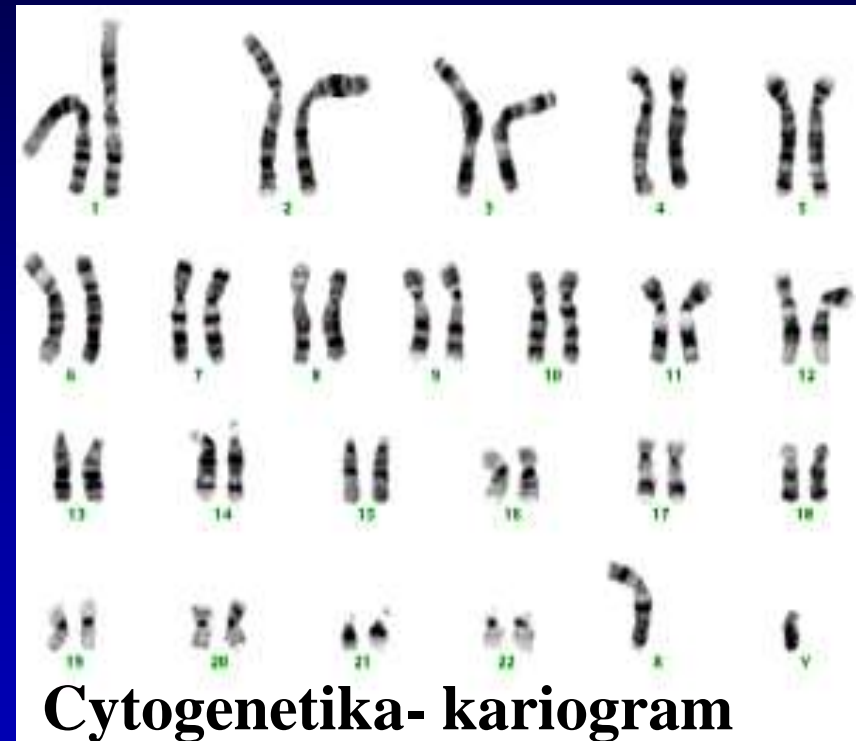
**Celera computer facility: terrabytes of memory**

National Institutes of Health



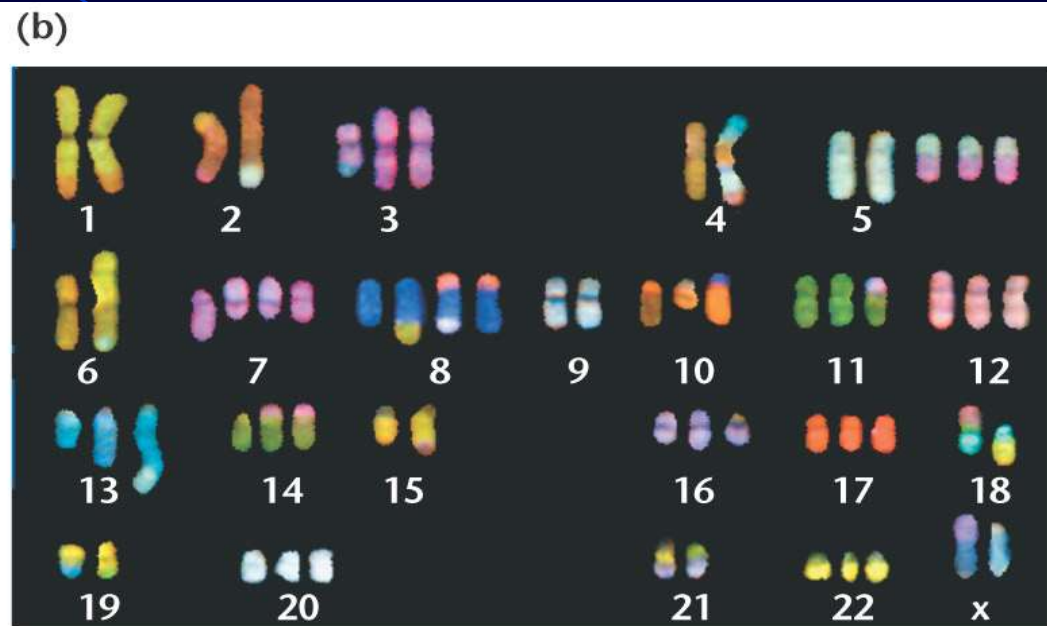
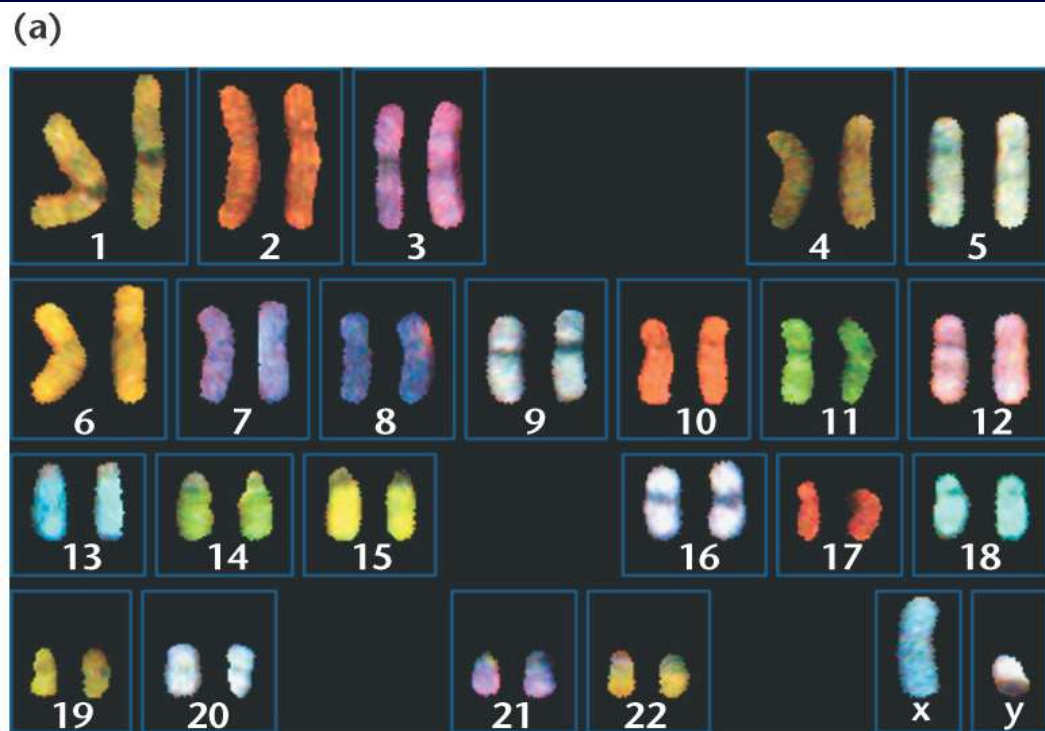
# MOLEKULÁRIS MEDICINA

## Cytogenetika





# Normál sejt és Daganatos sejt Karyotípusok



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

- Teljes kromoszóma festés
- (a) normál sejt, (b) számos kromoszóma átrendeződést mutató daganatos sejt





# 53056\_BONC



# 53056\_BONC



# 53056\_BONC

3 éves fiú,  
frontális lebeny  
holoprosencephalia,  
az oldalkamrák  
egybenyílnak.







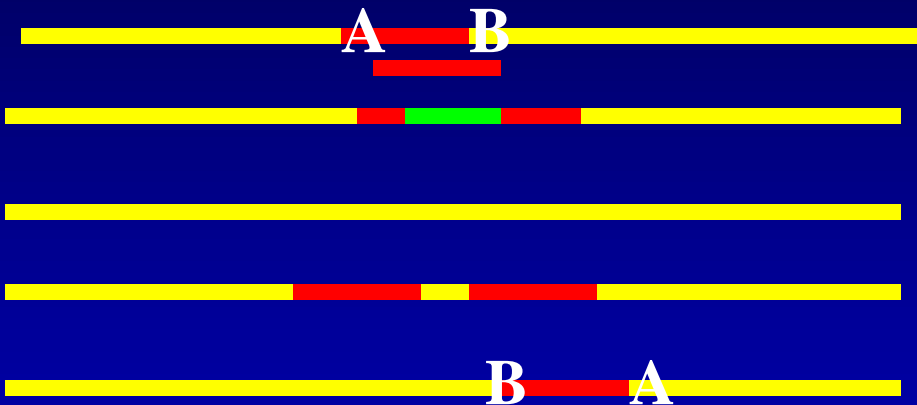
- 
- Mendeli öröklődésű betegségek
  - Chromosomalis rendellenességek
  - Poligénes öröklődésű betegségek
  - Mitochondriális DNS asszociált betegségek

# Mendeli öröklődésű betegségek

---

- Enzimdefektusok
- Receptor defektusok
- Transzportfehérje defektusok
- Nem enzimtermészetű  
fehérjék mennyiségi,  
functionalis eltérése

# Génmutációk

- Pontmutációk
    - téves értelmű (missense) mutációk
    - értelmetlen (nonsense) mutációk
  - Frameshift mutációk
    - insertio
    - deletio
    - duplicatio
    - inversio
  - Trinucleotid repeat mutációk
  - Nem kódoló szekvenciák mutációi
  - **Okai:** spontán, ionizáló sugárzás, mutagén vegyületek, vírusok
- 

# Fogalmak II.

- Öröklődés módja
  - Autosomalis
  - Nemi kromoszómához kötött
  - Domináns
  - Recesszív
  - Kodomináns
- Penetrancia és expresszivitás !!!
- Imprinting !!
  - Prader-Willie syndroma (izomhipotonia, areflexia, ment. károsodás, elhízás, viselkedési zavarok, **az apai gén hiánya a 15. kromoszómán**)
  - Angelman syndroma (marionett bábu mozgás, hypotonia, pszichom. zav., **psychom. disorders, mental disability, tendency to jerky movement, caused by the a normál esetben ott levő anyai gén hiánya a 15. kromoszómán**)



- **Prader-Willi syndrome** is caused by the loss of genes in a specific region of chromosome 15. People normally inherit one copy of this chromosome from each parent. Some genes are turned on (active) only on the copy that is inherited from a person's father (the paternal copy).
- Most cases of Prader-Willi syndrome (about 70 percent) occur when a segment of the paternal chromosome 15 is deleted in each cell. In another 25 percent of cases, a person with Prader-Willi syndrome has two copies of chromosome 15 inherited from his or her mother (maternal copies) instead of one copy from each parent. This phenomenon is called maternal uniparental disomy.
- In infancy, this condition is characterized by weak muscle tone (hypotonia), feeding difficulties, poor growth, and delayed development. Beginning in childhood, some affected individuals develop an insatiable appetite, which leads to chronic overeating (hyperphagia) and obesity. Some people with Prader-Willi syndrome, particularly those with obesity, also develop **type 2 diabetes mellitus**



- **Angelman syndrome:** maternal deletion in chromosomal region 15q11-13 causing an absence of *UBE3A* expression in the paternally imprinted brain regions. *UBE3A* codes for an E6-AP ubiquitin ligase
- "happy puppet syndrome", developmental delay, functionally severe speech impairment,
- Movement or balance disorder, usually ataxia of gait and/or tremulous movement of limbs
- Behavioral uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with hand flapping movements; hypermotoric behavior; short attention span
- Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (absolute or relative) by age 2
- Seizures, onset usually < 3 years of age
- Strabismus, hypopigmented skin and eyes



# Autosomalis domináns öröklésmenet

---

- **Nők és férfiak egyformán érintettek**
- **Minden generációban megjelenik**
- **Heterozygota genotípusban  
(penetranciától függően)  
megjelenik**
- **Heterozygota szülő 50% eséllyel  
örökíti gyermekének**

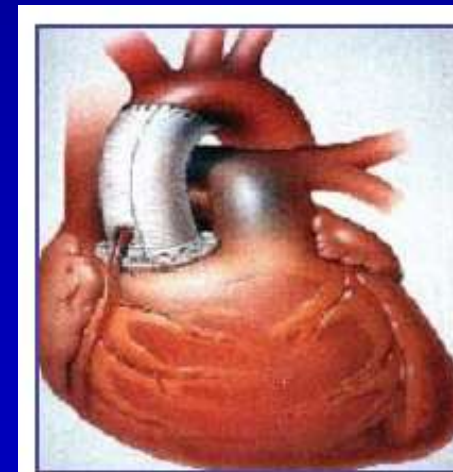
# Autosomalis domináns betegségek

- **Marfan syndroma (\*)**
- **Ehlers-Danlos syndroma (\*)**
- **Huntington chorea**
- **Neurofibromatosis (\*)**
- **Sclerosis tuberosa (Bourneville)**
- **Polycystás betegség**
- **Osteogenesis imperfecta (\*)**
- **Familiaris hypercholesterinaemia**
- **von Willebrand betegség**
- **Familiáris hypercholesterinaemia - LDL receptor**
- **acut intermittáló porphiria - preuroporfirinogén szintáz aktivitás csökken, köv.: aminoklevunilát szintáz aktivitás nő**



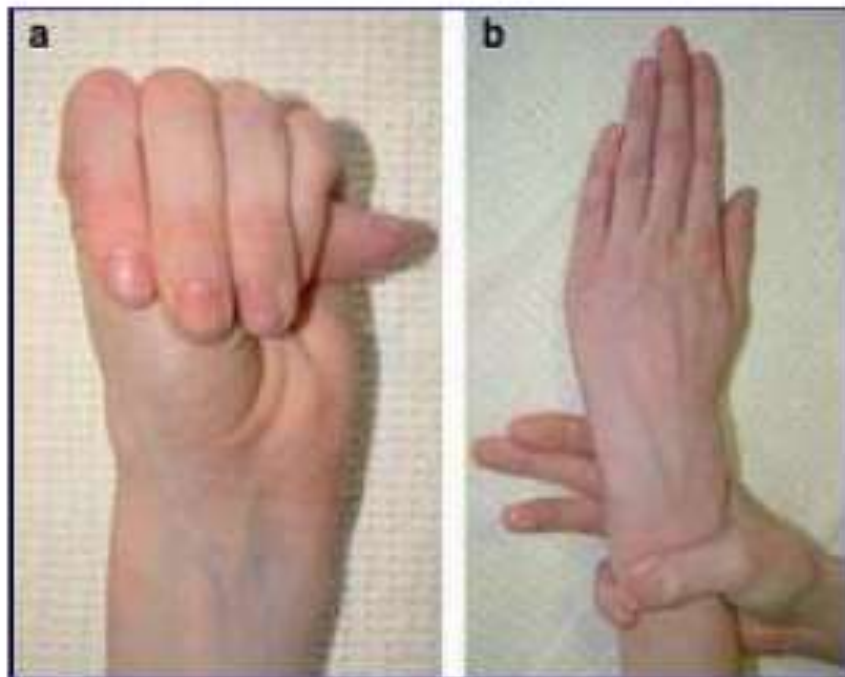
# Marfan syndroma

- Mutáció a 15q21 területen
  - fibrillin (extracellularis matrix protein) defektusa: *'cutis hyperelastica'*
- Előfordulása 1 : 10000 - 1 : 20000
- **Megjelenése:**
  - magas, vékony testalkat, hosszú végtagok
  - arachnodactyia
  - hyperflexibilis ízületek
  - mitralis prolapsus
  - Erdheim féle cysticus medianecrosis
  - dissecáló aorta aneurysma



3. ábra – Bentall-műtét során a kóros aortabillentyű és a tágult felszálló aorta helyére billentyűs érprotézis (composit graft) kerül, melynek műér részébe szájaztatják a coronariákat.

A páciens fizikális vizsgálata során javasolt három, Marfan-szindrómára jellemző tünet megfigyelése. Az első jellegzetesség, hogy a karok fesztávolsága nagyobb, mint a testmagasság:  $\text{kartávolság (cm)} / \text{testmagasság (cm)} > 1,05$ . A második típusos tünet, hogy ökölbe szorításkor a hüvelykujj distalis phalanxa teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris szélén (*Steinberg-hüvelykujjtűnet*). Végül pedig a hüvelykujj és a kisujj fedik egymást a csukló körbefogásakor (*Walker-Murdoch-csuklótűnet*).



2. ábra – *Arachnodactylia*: (a) *Steinberg-hüvelykujjtűnet*, (b) *Walker-Murdoch-csuklótűnet*



1. ábra – *Marfan-szindrómás család*

### A Marfan szindróma diagnózisa negatív családi anamnézis esetén

Amennyiben a beteg családjában még nem fordult elő a tünetegyüttes (index case), a módosított Ghent kritériumok értelmében a Marfan szindróma akkor diagnosztizálható, ha a tünetek alábbi négy mintázatának egyike érvényes a vizsgált egyénre:

- (1) Az aorta érintettsége ÉS *ectopia lentis* jelenléte.
- (2) Az aorta érintettsége ÉS nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó *fibrillin-1* mutáció megléte.
- (3) Az aorta érintettsége ÉS megfelelő szisztémás pontszám alapján megállapított szisztémás érintettség.
- (4) *Ectopia lentis* ÉS a *fibrillin-1* bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációjának megléte.



# Abraham Lincoln

## Marfan -syndroma

### Marfan-szindróma biobankjának létrehozása

A Marfan-szindróma a szervezet kötőszöveti állományát érintő örökletes betegség, amely Magyarországon hozzávetőleg 2-3000 személyt érint. A betegség manifesztációi multisisztémásak, ezért a kórismézés sokszor nehézségekbe ütközik. Az "Országos Marfan Regiszter" jelenleg közel 250 Marfan-szindrómában szenvedő beteg adatait tartalmazza, s ez a szám dinamikusan növekszik.

Marfan-szindróma, Marfan Regiszter, biobank, DNS, genetika |  
Orvosi Hetilap 2012 ;153(8):296-302 Markusovszky Lajos Alapítvány  
2012-03-05 07:40:03 | Ágota, A.; Ágg, B.; Benke, K.; Joó, J. G.;  
Langmár, Z.; Marosi, K.; Lelelovics, Zs.; Deé, K.; Nagy, P.; Köles, B.;  
Horváth, E.; Crespo, Zs.; Szabolcs, Z.; B. Nagy, Zs. | Marfan-szindróma,  
Marfan Regiszter, biobank, DNS, genetika





# Ehlers-Danlos syndroma

Paganini

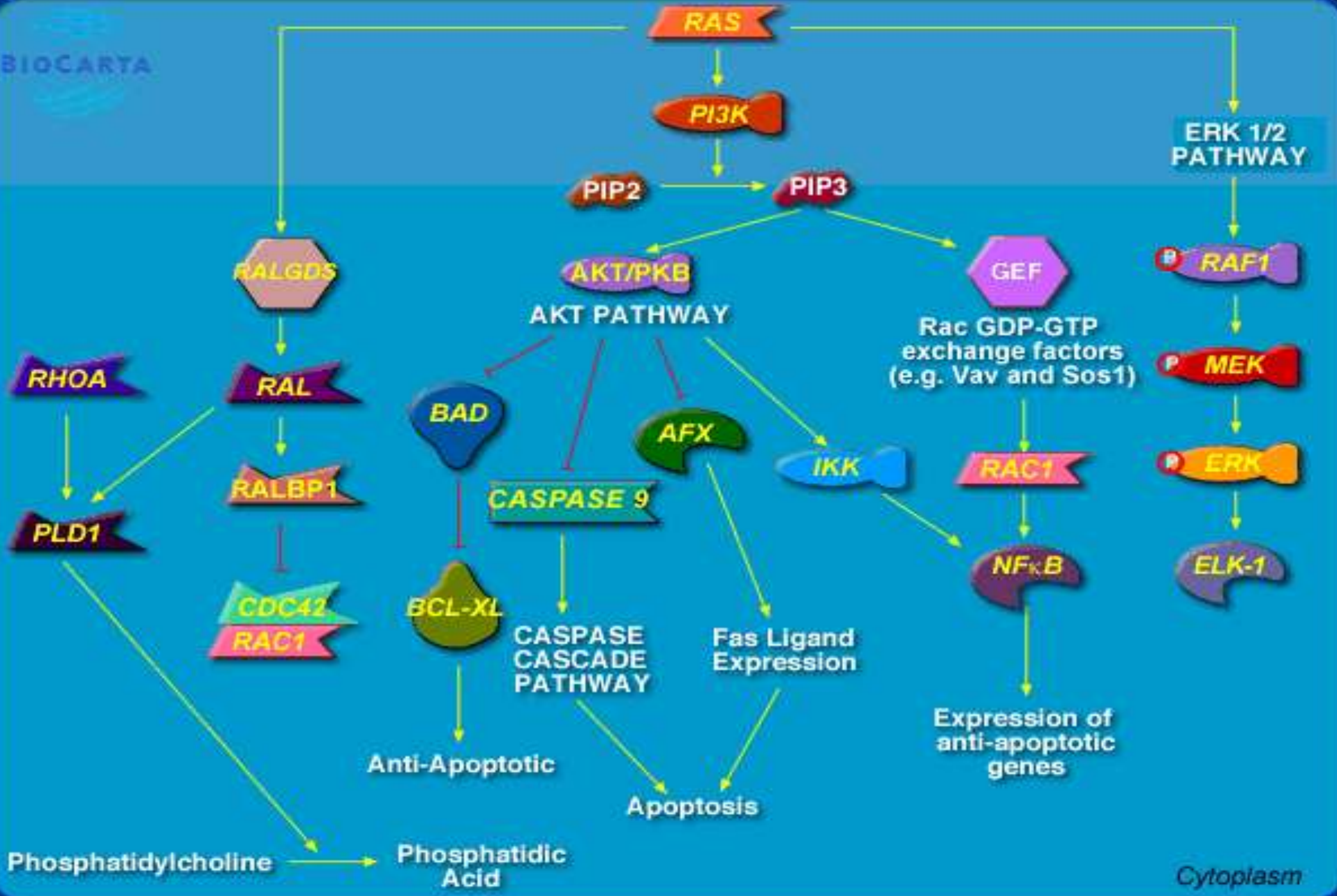
- klinikailag és genetikailag heterogén (I.-X.)
  - mindhárom mendeli öröklődésmenet lehet
- kollagén szintézis zavara
- **Megjelenése: kollagénben gazdag szövetek:**  
bőr, szalagok, ízületek
  - bőr sérülékeny, nyújtható
  - ízületi hajlékonyság (hyperflexibilis ízületek)  
(kígyóemberek, Paganini !! )
  - nagyartériák rupturája, colon ruptura, cornea ruptura, hernia diaphragmatica
  - (egyéb kollagén zavar: osteogenesis imperfecta , epidermolysis bullosa)

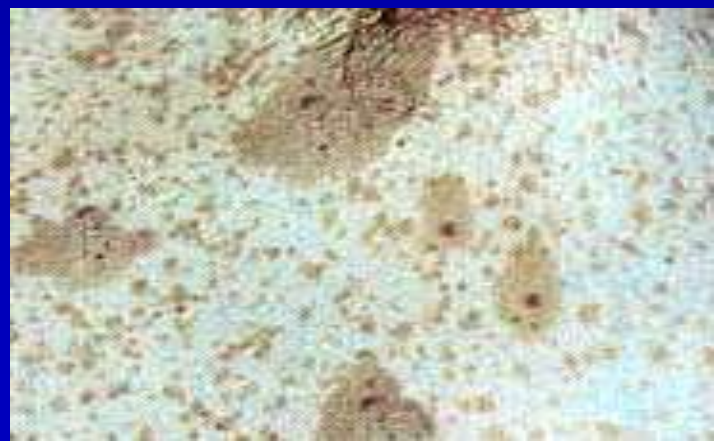




# Neurofibromatosis (Recklinghausen betegség)

- **Előfordulása 1:3000**
- Neurofibromin: a RAS jelátviteli utat szabályozza.
- **Formái:**
  - NF1: testszerte neurofibromák, opticus gliomák, café au lait foltok
  - NF2: bilateralis acusticus neurinómák (hallóideg schwannoma) , submucosus neurofibromák, schwannomák





# Polycystás betegség

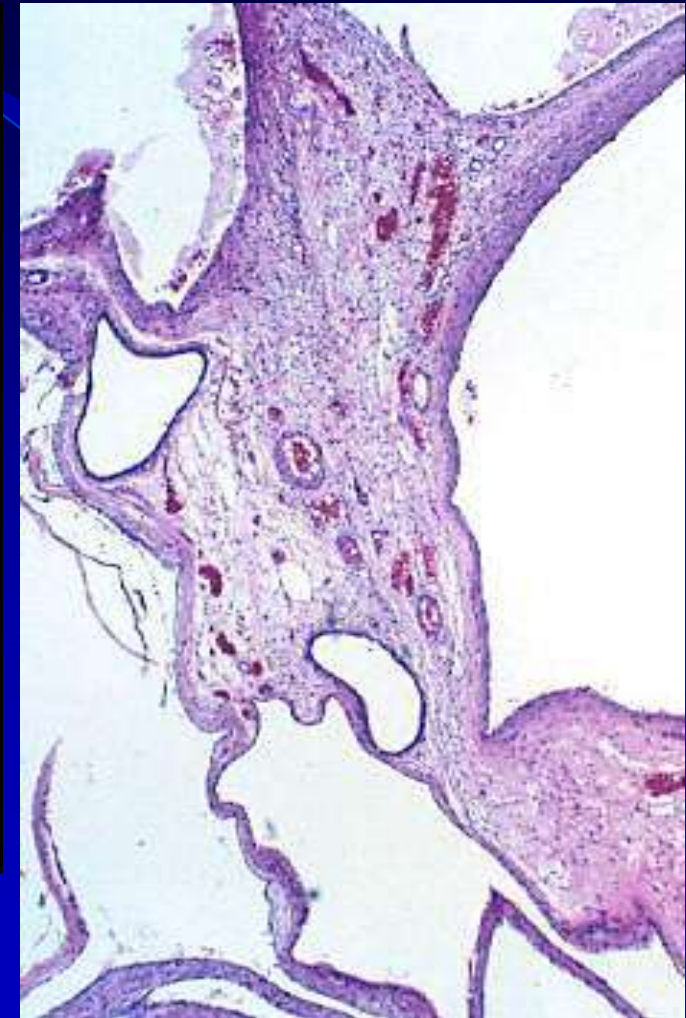
---

- Felnőtt típusú polycystás vese
- Polycystás máj
- Polycystás tüdő
- Agyalapi artériás aneurysma





## Autosomal Domináns (felnőőtkori)

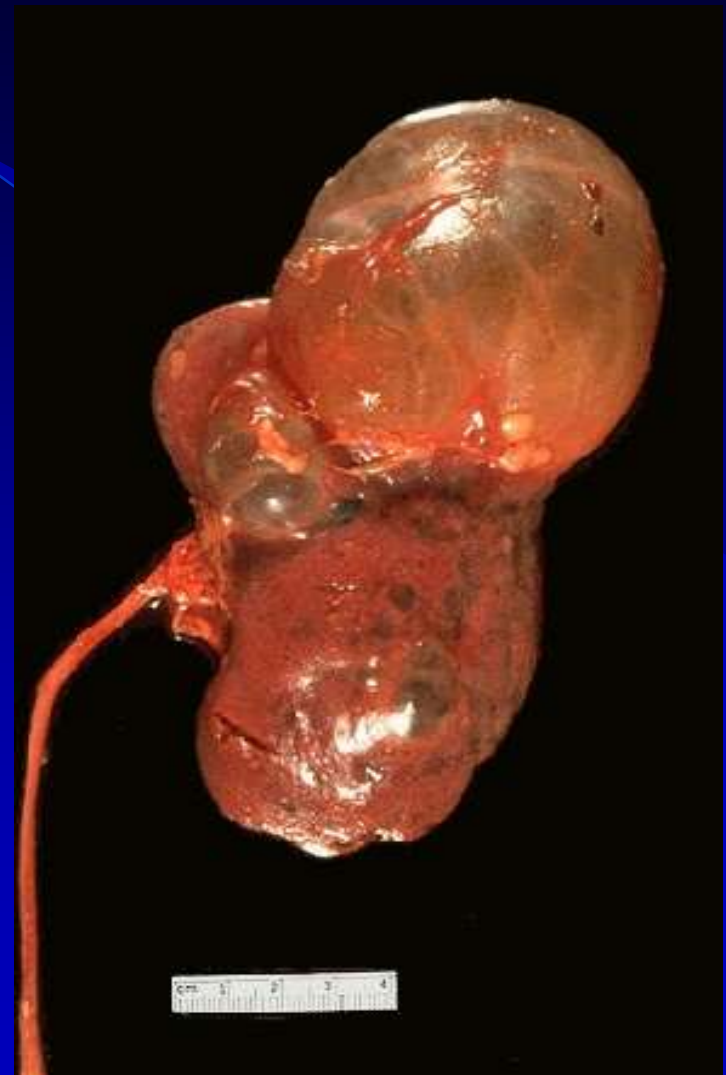




## Gyermekkori (Infantilis typus) Polyzystas (IPKD)



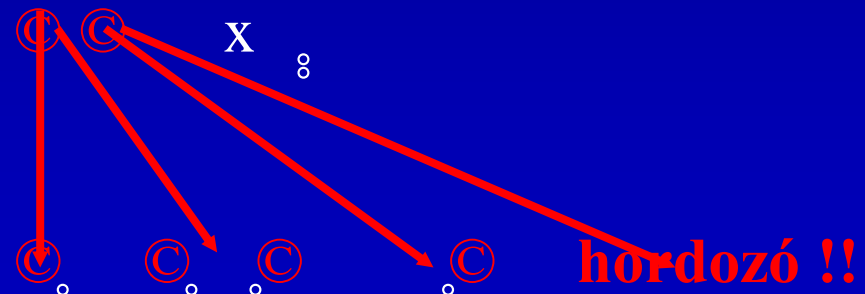
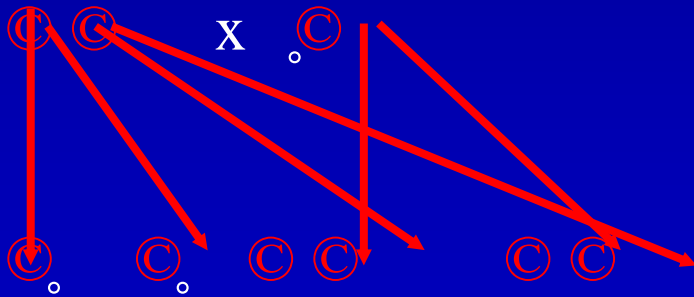
# Egyszerű cysta





# Autosomalis recesszív öröklésmenet

- Férfiak és nők egyenlő arányban érintettek
- A betegség generációkat ugrik
- A beteg mindig homozygota
- A beteg gyermekei mind hordozók

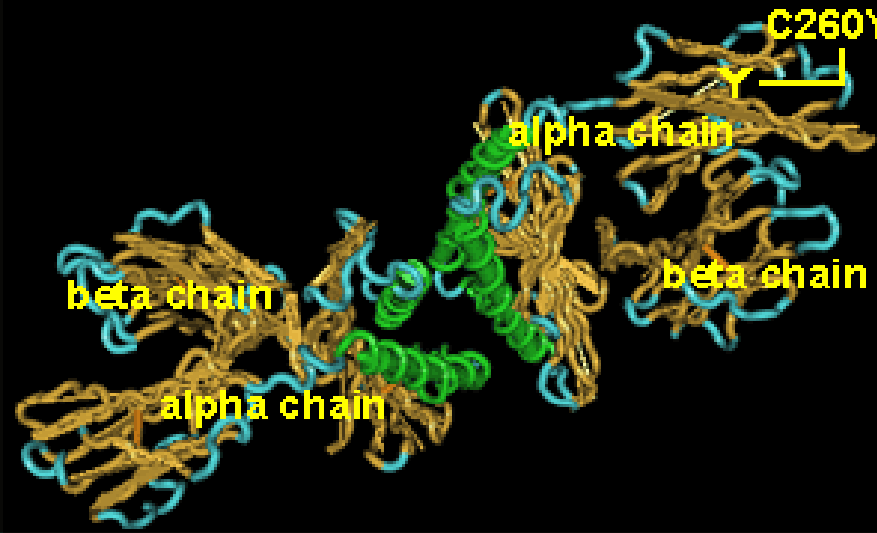


# Autosomalis recesszív betegségek

---

- **Cysticus fibrosis**
- **Phenylketonuria**
- **Galactosaemia**
- **Homocystinuria**
- **Wilson betegség**
- **haemochromatosis**
- **Sarlósejtes anaemia**
- **Thalassaemiák**
- **alpha-1 antitripsin deficiencia**
  
- **Lysosomalis tárolási betegségek:**

# Haemochromatosis (Bronz diabetes)



The HFE protein is similar in structure to MHC class I, consisting of two pairs of alpha and beta chains. In the mature HFE protein, the mutation is called C260Y. This is because the body's processing of the protein removes 22 amino acids to produce the mature protein.

The C260Y mutation occurs in the alpha 3 domain and disrupts the association between the chains.

Mutant HFE is unable to bind to the iron-loaded transferrin receptor. Without this interaction, the receptor brings more iron into the cells.

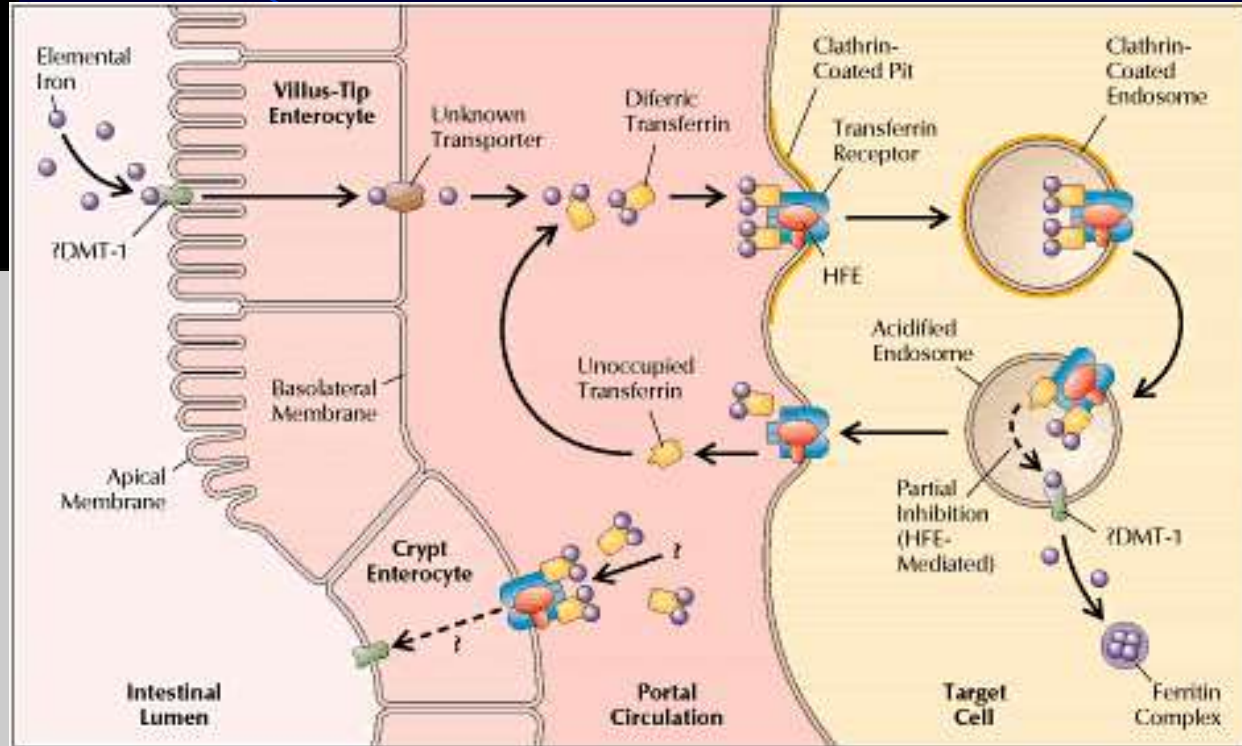
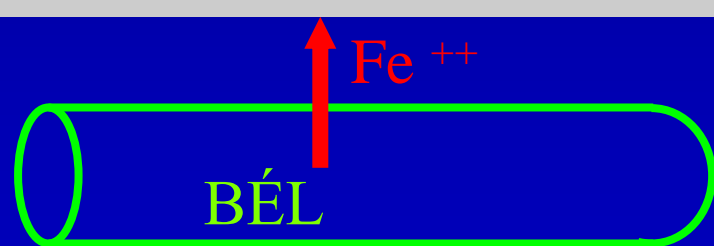


Illustration: Seward Hung

Figure 1. Emerging details of iron metabolism permit at least partial understanding of the function of the HFE protein—and of HFE's absence or dysfunction in causing hereditary hemochromatosis. From the intestinal lumen (left), dietary iron is transported into enterocytes, most likely by the newly described transporter DMT-1. From there iron enters the portal circulation for delivery—by transferrin—to target cells such as hepatocytes and erythroblasts (right). Internalized by endocytosis, the iron is eventually transported from endosomes into the cytoplasm, often for storage in ferritin. Meanwhile, transferrin and its receptor are recycled to the cell surface. HFE binds to the transferrin receptor. Once bound, it inhibits the

release of iron, so that an increased fraction of iron-bound transferrin recycles back out of the cell. In the absence of HFE, the cell may become iron-overloaded. A more primary problem may affect the intestinal lining. Here, HFE is hypothesized to act in undifferentiated crypt enterocytes (bottom left), the precursors of villus-tip enterocytes, so as to regulate uptake of plasma iron. Each crypt cell becomes a sensor of the body's iron load, perhaps to program its subsequent expression of DMT-1 (dashed arrow). If HFE function is lost, iron sensing may be disrupted. Falsely sensing low body iron, the crypt cell may overexpress DMT-1, facilitating excessive luminal iron absorption by mature enterocytes.



# Hemochromatosis - Bronzdiabetes

Iron „storage” disease cons. of iron overload of the organismu in the parenchymal organs

Cause: Disability of RFS, to control the iron overload

Forms: *idiopathic* »adult« a. Hemochromatosis is familialy

b) perinatal Form – symptoms after delivery  
erythropoetic hemochromatosis by disturbed erythropoesis  
iron resorption is increased

Hypersideremia and iron deposition (Siderosis)

Liver cirrhosis (Pigmentcirrhosis)

bronze colored skin

hypofunction or falling out activitiy of endo- and exocrine glands

Hypogonadismus

insulin dependent Diabetes mellitus =

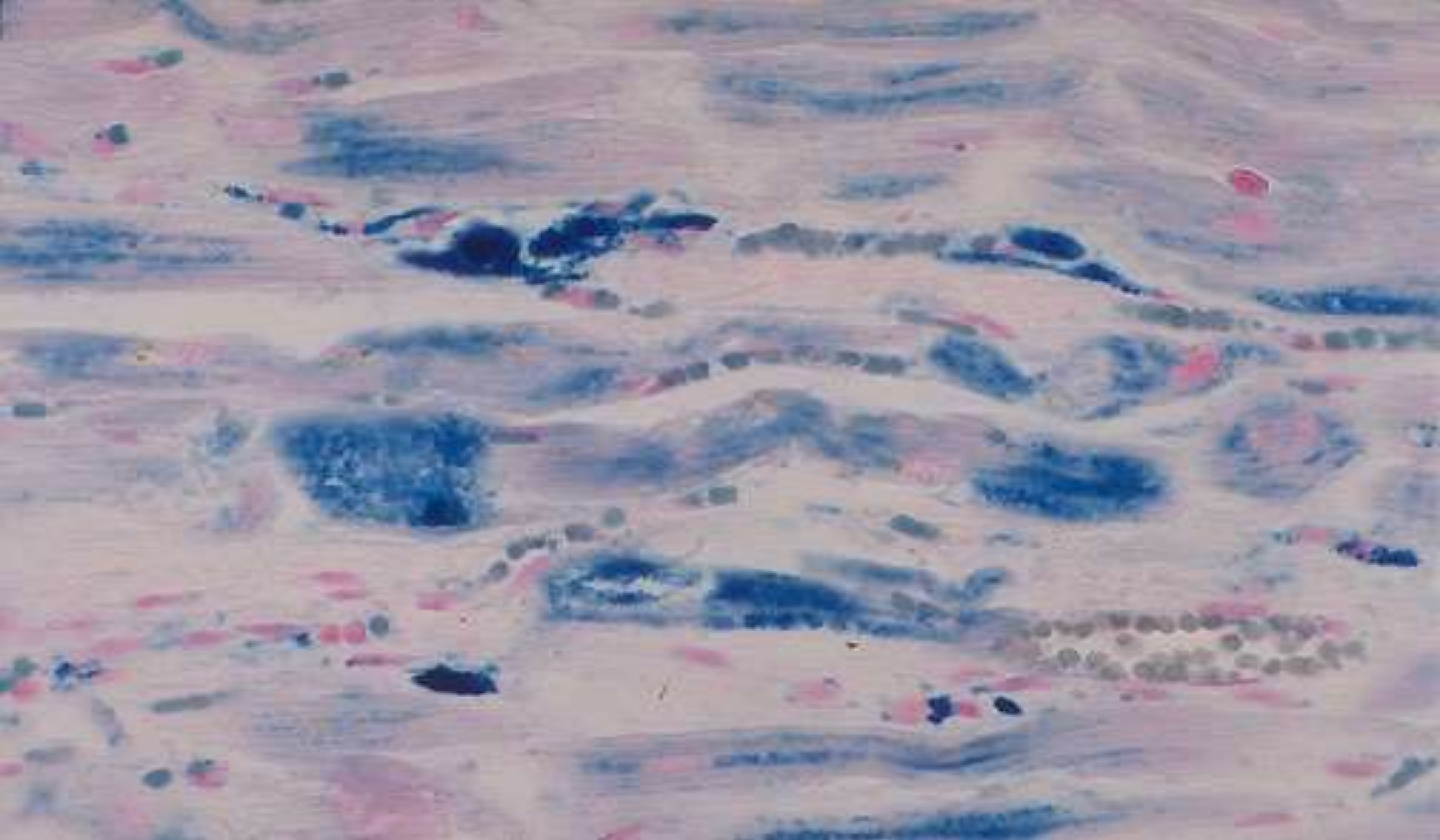
»Bronzediabetes«

Hear insuffitienty – cardiomyopathy

Haar loss

*acquired* Hemochromatosis e. g. transfusions-hemochromatosis





hemochromatosis, with excessive iron deposition - Prussian blue iron stain the excessive deposition of iron leads to heart enlargement and failure

EPEÚT

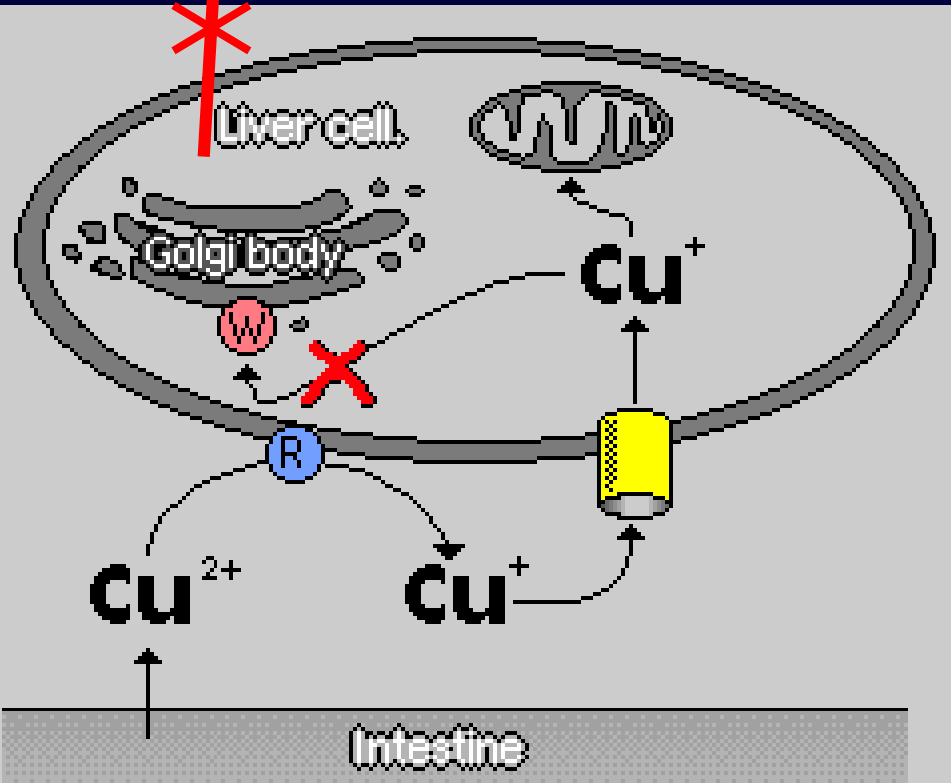


Fig 13.01.01 - The normal routes of copper processing in the liver. Abbreviations - W - Wilson Cu ATPase; R - Reductase. Adapted from Didonato M., 1997)

Kayser-Fleischer Ring



Wilson betegség  
(hepatolenticularis betegség )  
(Réztárolási rendellenesség)

# Wilson Disease – hepatolenticular degeneration

autosomal-recessiv - inherited defektparaproteinemia

Disturbed Coeruloplasmin-synthesis

Serum: < 10 mg/100 ml; normal 23-44

Copper enrichment in tissues

Begins at 1.-2. yrs. of age

extrapyramidal symptoms: Tremor, Rigor, Ataxia, Dysarthria, Kontraktures because

degeneration of basal ganglia

Pathognomic: Kayser-Fleischer Ring

liver cirrhosis

aminoaciduria – blocked tubulary enzymes by copper

greybrownish colored skin

disturbed carbohydrate metabolism

hyperinsulinismus

intellectual and physical senescence

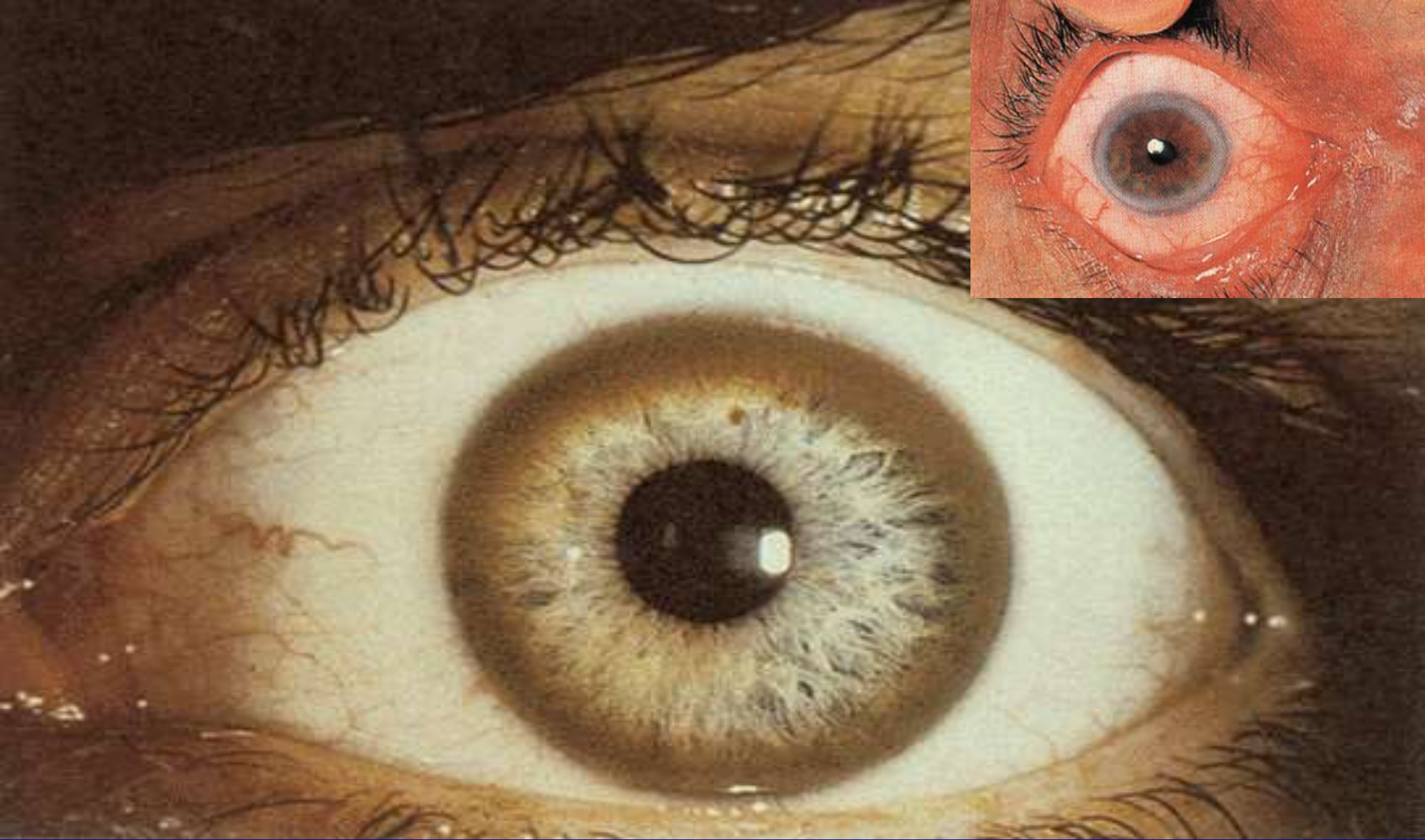
## Kayser-Fleischer Ring

Brownish-greenish limbus-close corneal ring

1-3 mm width

determined by copper deposition

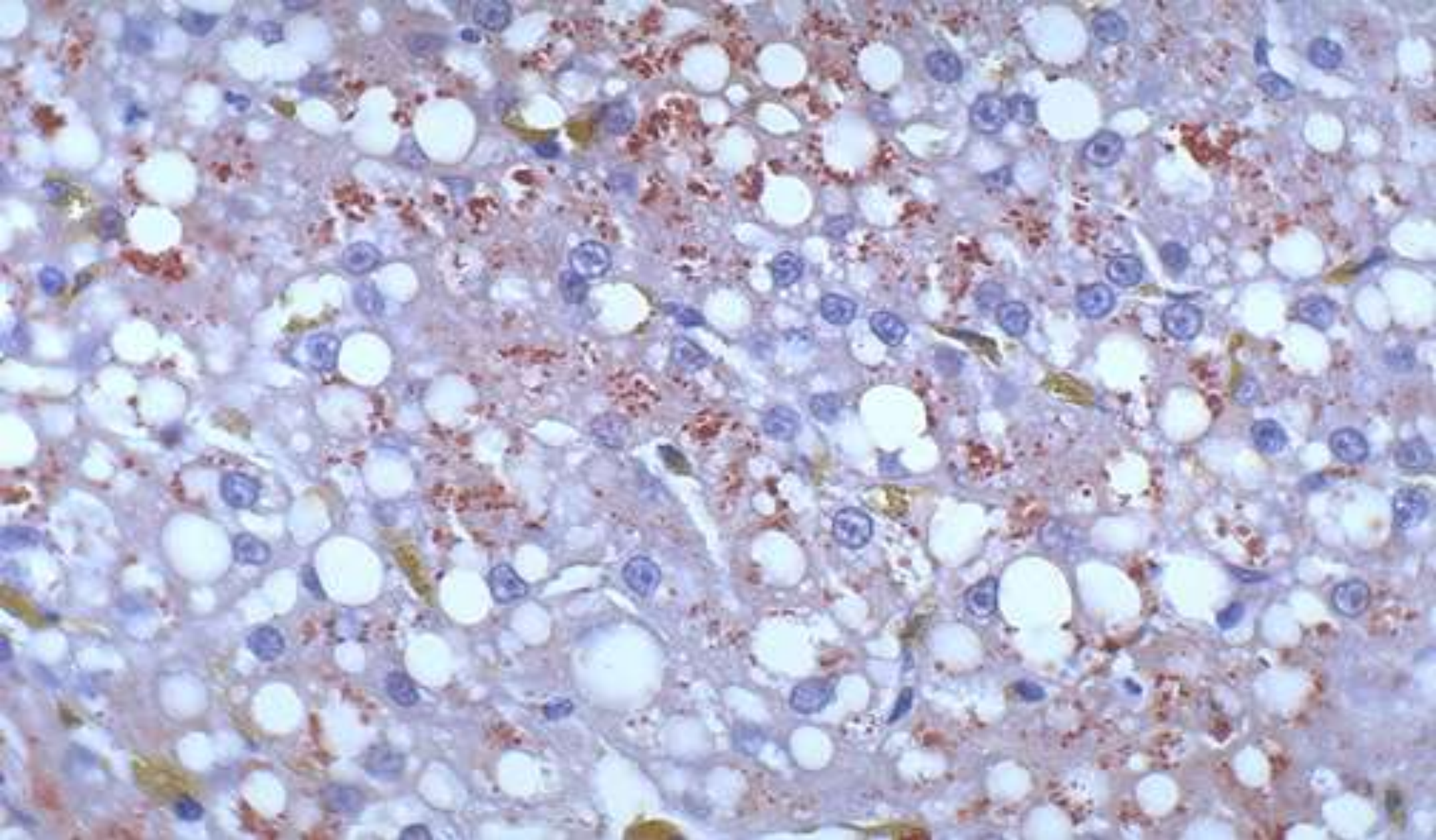




**Kayser-Fleischer Ring**

**Arcus senilis**





**excessive lysosomal copper in a patient with the rare autosomal recessive disorder  
Wilson's disease**

# Lizoszómális tárolási betegségek

- Enzimdefektusok - Anyagcseretermékek (köztes termékek) felhalmozódása
- Formái:
  - Glykogenozisok
  - Sphyngolipidózisok
  - Sulfatidózisok
  - Mukopolysacharidózisok
  - Mucolipidózisok

# Lysosomalis t árolási betegségek:

**Glikogenosis (I-VII) (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis) Mc Ardle V. ( izom) , ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !**

Hepatomegalia, Hypotonia

**Lipidek - sphingolipidek( Cerebrozid, gangliozyd) - lysosomalis**

**Gaucher kór. - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS ( mentalis retard., hepatosplenomegalia fiatal korban )**

**Niemann Pick kór: máj, lép (mentalis retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),**

**Tay-Sachs kór: sphingolipidosis - CNS (mentalis retard, vakság)**

**Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - ballon sejtek, mentalis retardáció és hepatomegalia - lysosomalis**

**Hurler kór. - gargoylismus**

**Hunter kór. – X- recesszív**

# Gierke kór

Edgar O. C. von Gierke., 1877-1945, Pathologus, Karlsruhe

autosomalis-recesszív – hepatorenalis v. - 1, Típusú Glykogenosis

Fő tünetek : Hypoglykaemiáks rohamok, a csökkent glkóz-6-foszfátáz szint következménye

Májelégtelenség

haemorrhagiás diathesis – Thrombozytopathia a glykogén lerakódás miatt

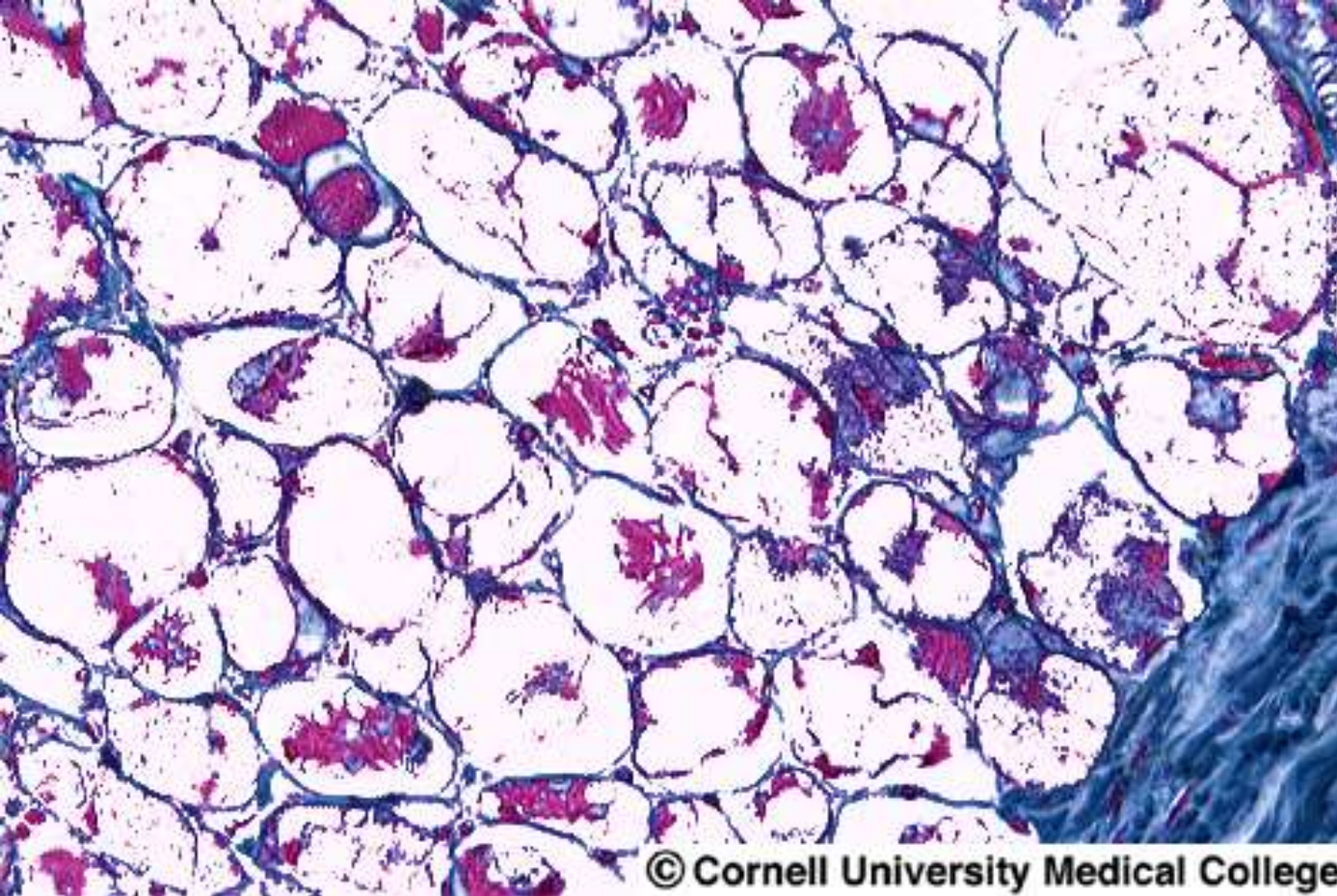
később megnagyobbodott vesék («Nephromegalia«)

Infantilismus - adiposogenitalis típus

sclera dystrophia



# Glycogenosis



© Cornell University Medical College

# Lysosomalis t árolási betegségek:

**Glikogenosis (I-VII)** (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis) Mc Ardle V. (izom), ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !  
Hepatomegalia, Hypotonia

**Lipidek - sphingolipidek( Cerebrozid, ganglioizid) - lysosomalis**

**Gaucher kór.** - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS ( mentalis retard., hepatosplenomegalia fiatal korban )

**Niemann Pick kór:** máj, lép (mentalis retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),

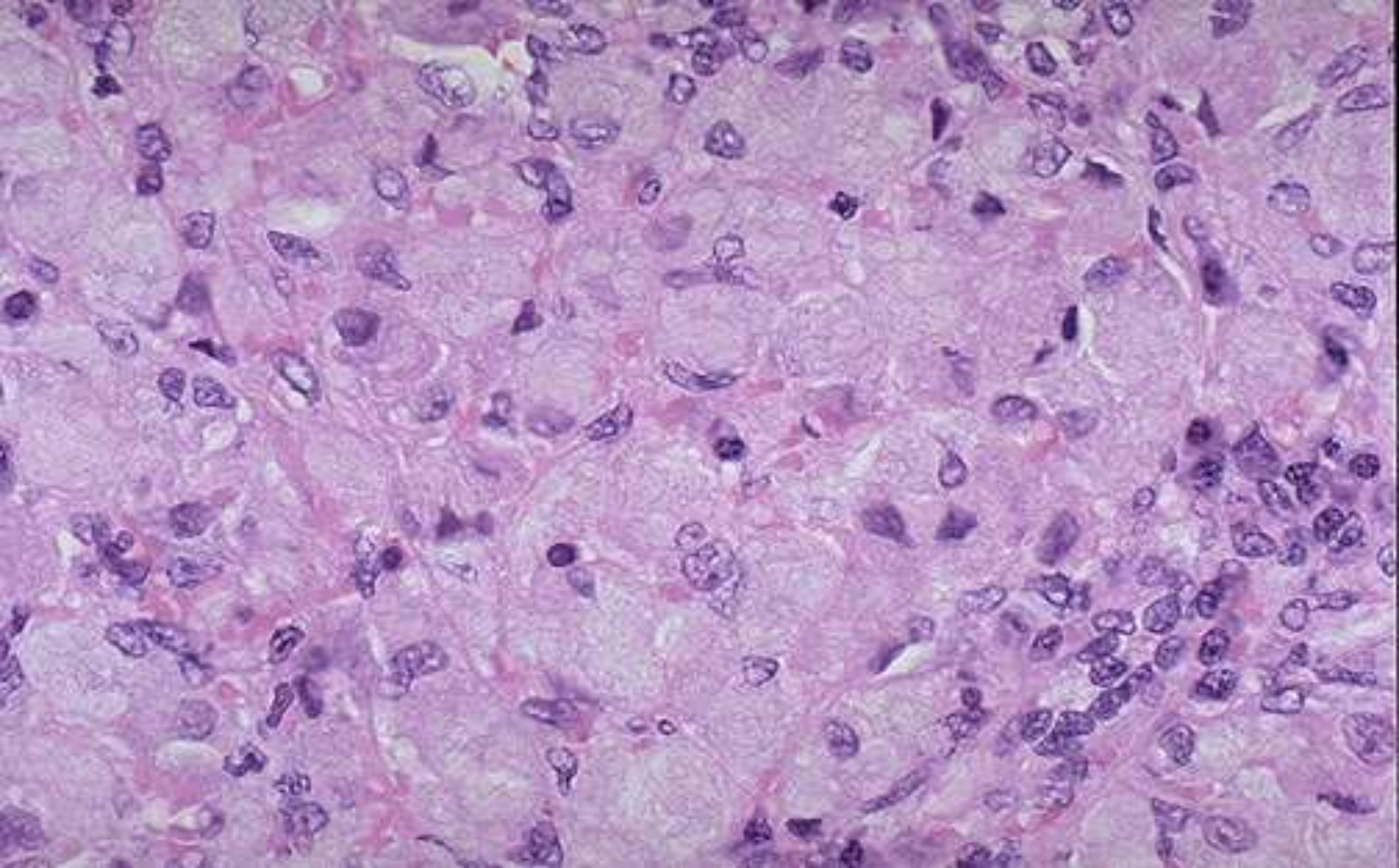
**Tay-Sachs kór:** sphingolipidosis - CNS (mentalis retard, vakság)

**Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - ballon sejtek, mentalis retardáció és hepatomegalia - lysosomalis**

**Hurler kór.** - gargoylismus

**Hunter kór.** – X- recesszív

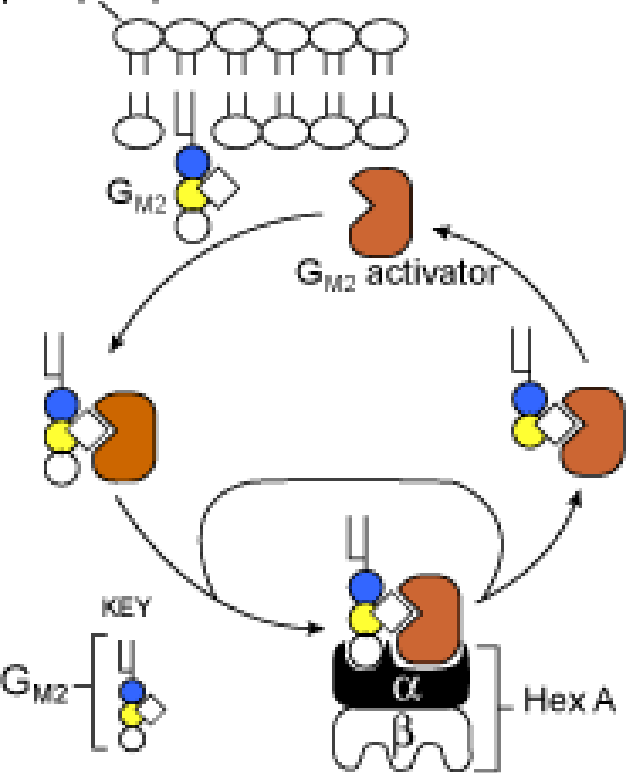




**Splenomegalia - morbus Gaucher**

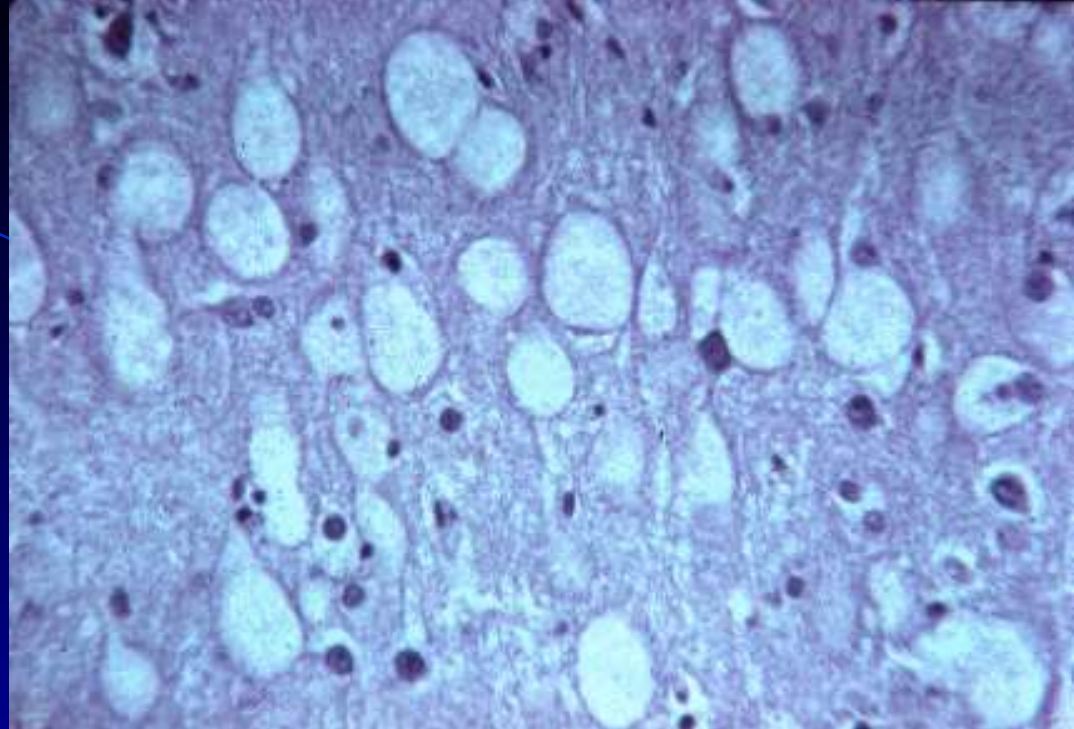


Membrane phospholipids

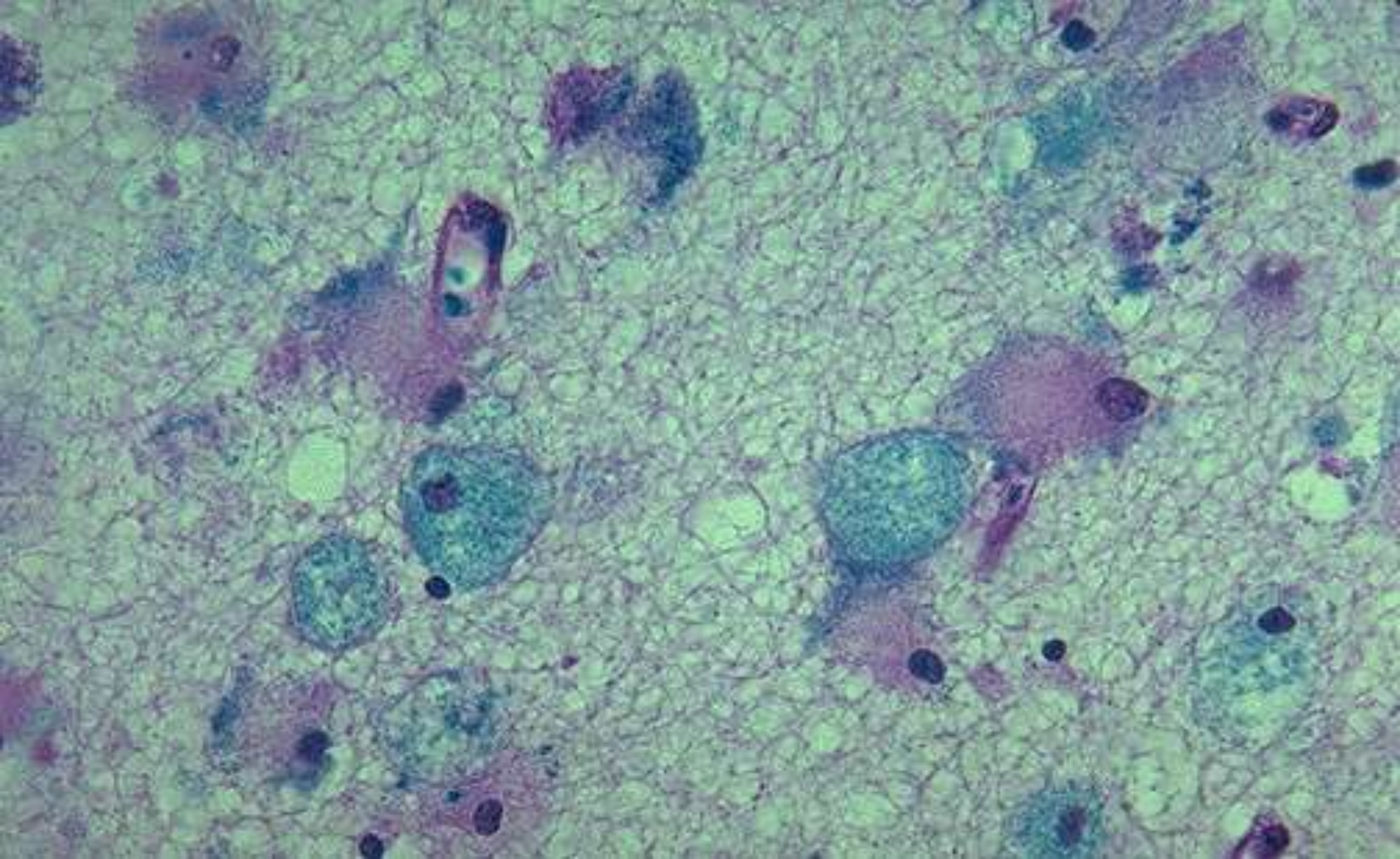


## Tay-Sachs kór

Model for G<sub>M2</sub> ganglioside metabolism. Under normal conditions,  $\beta$ -hexosaminidase works in the lysosome of nerve cells to breakdown unwanted ganglioside G<sub>M2</sub>, a component of the nerve cell membrane. This requires three components: an  $\alpha$ -subunit, a  $\beta$ -subunit and an activator subunit. In Tay Sachs disease, the alpha subunit of hexosaminidase malfunctions, leading to a toxic build-up of the G<sub>M2</sub> ganglioside in the lysosome. [Adapted from: Chavany, C. and Jendoubi, M. (1998) *Mol. Med. Today*, 4: 158-165, with permission.]







**Luxol fast blue festés: nagy, duzzadt neuronok Tay-Sachs korban - Gangliosidosis**

# Lysosomalis t árolási betegségek:

**Glikogenosis (I-VII)** (von Gierke I (máj), IV. Andersen (máj – cirrhosis) Mc Ardle V. (izom), ! II. Pompe kór a lysosomalis forma (izom) !  
Hepatomegalia, Hypotonia

**Lipidek - sphingolipidek( Cerebrozid, ganglioizid) - lysosomalis**

**Gaucher kór.** - cerebrozid hidroláz – máj, lép – PAS ( mentalis retard., hepatosplenomegalia fiatal korban )

**Niemann Pick kór:** máj, lép (mentalis retardáció, ataxia és hepatosplenomegalia),

**Tay-Sachs kór:** sphingolipidosis - CNS (mentalis retard, vakság)

**Mucopolisacharidosis - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - ballon sejtek, mentalis retardáció és hepatomegalia - lysosomalis**

**Hurler kór.** - gargoylismus

**Hunter kór.** – X- recesszív

3 éves fiú  
10695/04

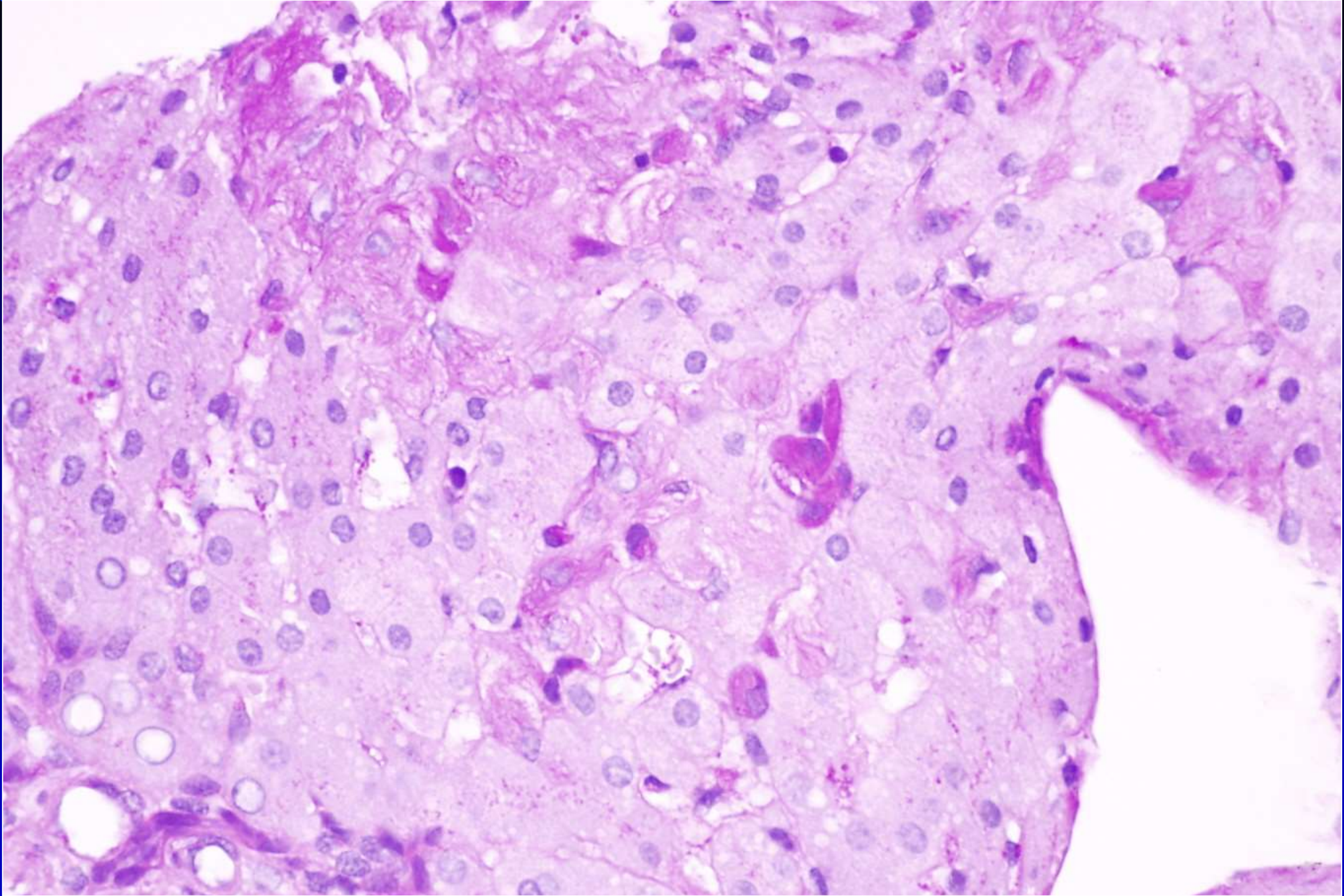
Klinikai adatok: súlyos fokú splenomegalia,  
Pancytopenia

Vírus szerologia: negatív

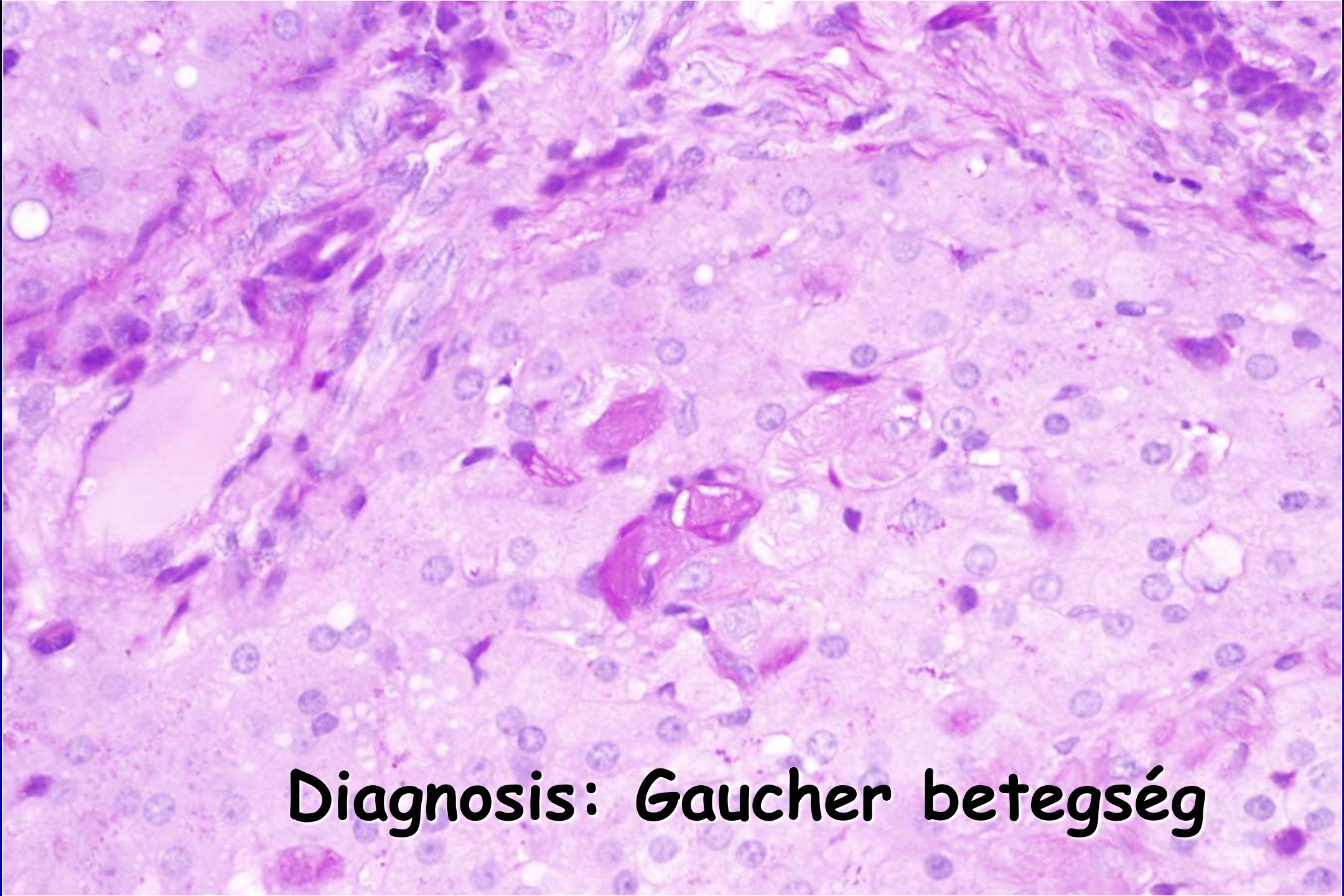
Csontvelő biopszia (aspiráció): (más intézetben)  
negatív

Klinikai diagnosis: hematologiai betegség ?









**Diagnosis: Gaucher betegség**

## Tárolási Betegségek Központok

A Tárolási Betegségek Központ feladata a ritka lysosomalis tárolási betegségben, elsősorban Gaucher- és Fabry-kórban szenvedő betegek felkutatása, diagnosztizálása, enzimszubsztitúciós kezelése és gondozása. A Gaucher- és Fabry-kórban szenvedő betegek mutáció analízis vizsgálatát és a családtagok genetikai szűrését is rendszeresen végezzük.

1. **Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK)**
2. **Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK)**

### Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK)

A Gaucher Diagnosztikai és Terápiás Központ (GDTK) 1991. óta működik Debrecenben, kezdetben a Gyermekimmunológiai Munkacsoport, 1998-tól a Tanszék felügyelete mellett. A Gaucher-kóros betegek komplex gondozásában és ellátásban minden tekintetben elértük a legfejlettebb európai központok szakmai színvonalát. A Debreceni Központ diagnosztikai vizsgálati módszereket állított be (leukocita  $\beta$ -D-glükocerebrozidáz és plazma kitozozidáz aktivitás mérése, és GBA mutáció analízis) és ezeket a szolgáltatásokat az egész ország, valamint a környező kelet-európai országok betegei számára is biztosítja. A Tanszék szakmai múltja ezen a területen jól ismert és elismert, munkacsoportunk a klinikai betegellátáshoz kapcsolódó kutatásokat is végez. Prof. Maródi László 1997-ben "Gaucher-kóros Betegekért Alapítványt" hozott létre, a betegek folyamatos és színvonalas szakmai ellátásának további segítésére. Jelenleg Magyarország minden részéről Központunkba irányítják a Gaucher-kór miatt kivizsgálásra szoruló betegeket. A Központ a betegek nemzetközi regiszterbe vételéért is felelős.

### Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK)

A Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ (FDTK) 2003. óta működik a Tanszéken. A Fabry-kór X-kromoszómához kötött öröklődő lysosomalis tárolási betegség, amely az  $\alpha$ -galakozidáz enzim csökkent működését, vagy hiányát okozza. A géndefektus következtében a kis- és nagyerek falában globotriaosylceramid halmozódik fel, amely miatt szívinfarktus, stroke vagy gyors progressziót mutató veseelégtelenség veszélyezteti a beteget. Az érintett férfiak 30-40 éves korra kezelés nélkül életüket veszthetik, a hordozó nőbetegeknél, kb. tíz évvel később manifesztálódnak a szervei eltérések. A betegek komplex gondozása és kezelése tehát több szakma képviselőjéből álló team megszervezését és együttműködését igényli. A korai diagnózis a beteg életét mentheti meg, a családja analízis és a családtagok szűrővizsgálata pedig segít a betegséget öröklő de még tünetmentes családtagok felkutatásában és kezelésük időben történő megkezdésében. Központunkban az enzimaktivitás mérésre és a genetikai vizsgálatra is lehetőség van.

A Fabry-kóros betegek kezelése 2003. óta Magyarországon is biztosított rekombináns technológiával előállított  $\alpha$ -galakozidáz enzim formájában. Magyarországon a SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán is működik Fabry Diagnosztikai és Terápiás Központ, a Szent-Györgyi Albert OGYC Neurológiai osztályán, a PE II. sz. Belgyógyászati Klinikán, a Markusovszky Kórház (Szombathely) Neurológiai osztályán és a Szent Erzsébet Kórház (Sopron) Neurológiai osztályán pedig terápiás központok. Tanszékünkön jelenleg 55 beteget tartunk nyilván (21 férfi és 34 nő). A szakorvosok összehangolt tevékenysége elősegíti a betegek szoros követését, a szervei manifesztációk korai diagnosztizálását, szükség esetén speciális kezelését. Kezelő centrumként rendszeresen részt veszünk két nemzetközi Fabry regiszter munkájában és az adatszolgáltatás révén a betegség



# Cystic fibrosis (mucoviscidosis)

- **Leggyakoribb** Mendeli öröklődésű betegség
- Előfordulási aránya: **1:2500** (1:600 - 1:90 000)
- Chlorid-ion membráncsatorna defektus: CF gén a 7. chromosoma hosszú karján
- **Érintett szervek:**
  - Exocrin mirigyek: chronicus pancreatitis, májcirrhosis
  - Légzőrendszer: ismétlődő infectiók, bronchiectasia
  - Béltraktus: meconium ileus, malabsorptio
  - Gonádok: infertilitás

# Phenylketonuria

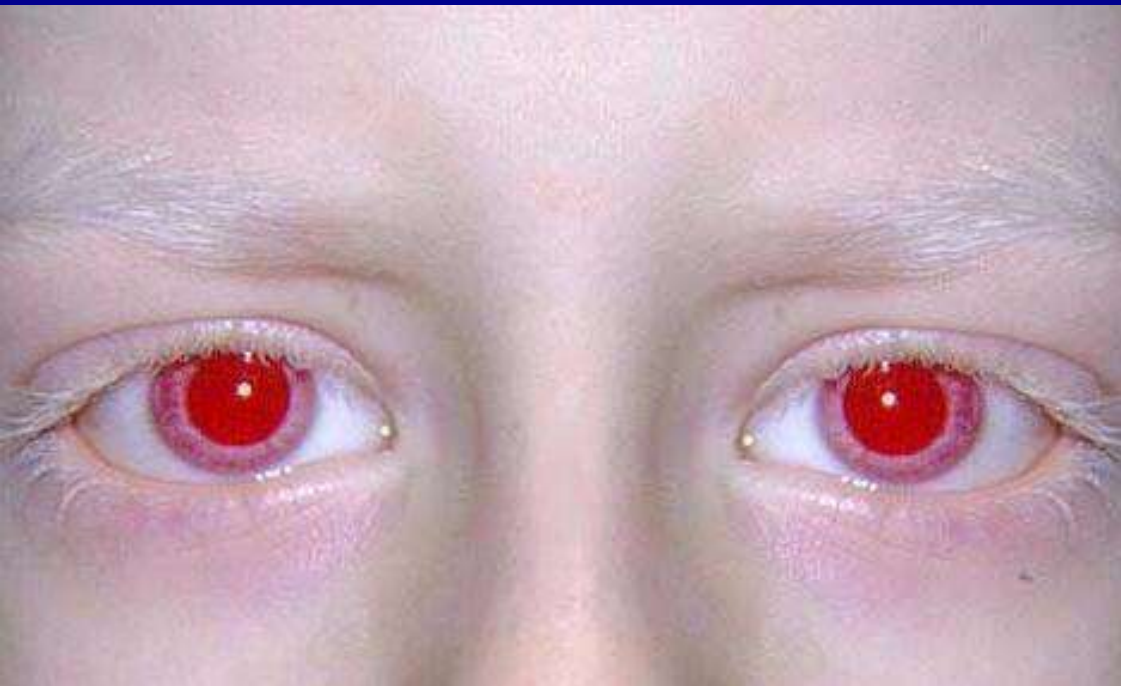
---

- **Gyakorisága 1:20 000**
- **Phenylalanin hydroxiláz defektusa:  
12. chromosoma hosszú kar**
- **Csökkent bőr- és szőrzet  
pigmentáció**
- **Súlyos mentális retardáció**
- **Időben elkezdett diétával kezelhető**



# Albinizmus

- **tirozináz defektus**



**albino**

# Galactosaemia

- **galaktóz-1 uridil-transzferáz**
- **Súlyos mentális retardáció**
- **Időben elkezdett diétával kezelhető**
- **cirrhosis, szürkehályog**

# Nemi chromosomákhoz kötött betegségek

- **Mind X chromosomához kötött  
(Y chromosoma mutatio lethalis)**
- **Beteg apa minden leánygyermeké  
hordozó**
- **Beteg apa összes fiúgyermeké  
egészséges**
- **Hordozó anya minden fiúgyermeké  
beteg**

# X domináns betegség(ek)

---

- Kétszer annyi nő beteg, mint férfi
- Férfiakban súlyosabb a betegség
- Minden generációban megjelenik
  - D vitamin resistens rachitis
  - Melnick-Needles syndroma  
(osteodysplasia congenitalis: diszproporcionált törpenövés, csökkent intelligencia, kraniofacális dysmorphia)



# X recesszív öröklődésmenet

---

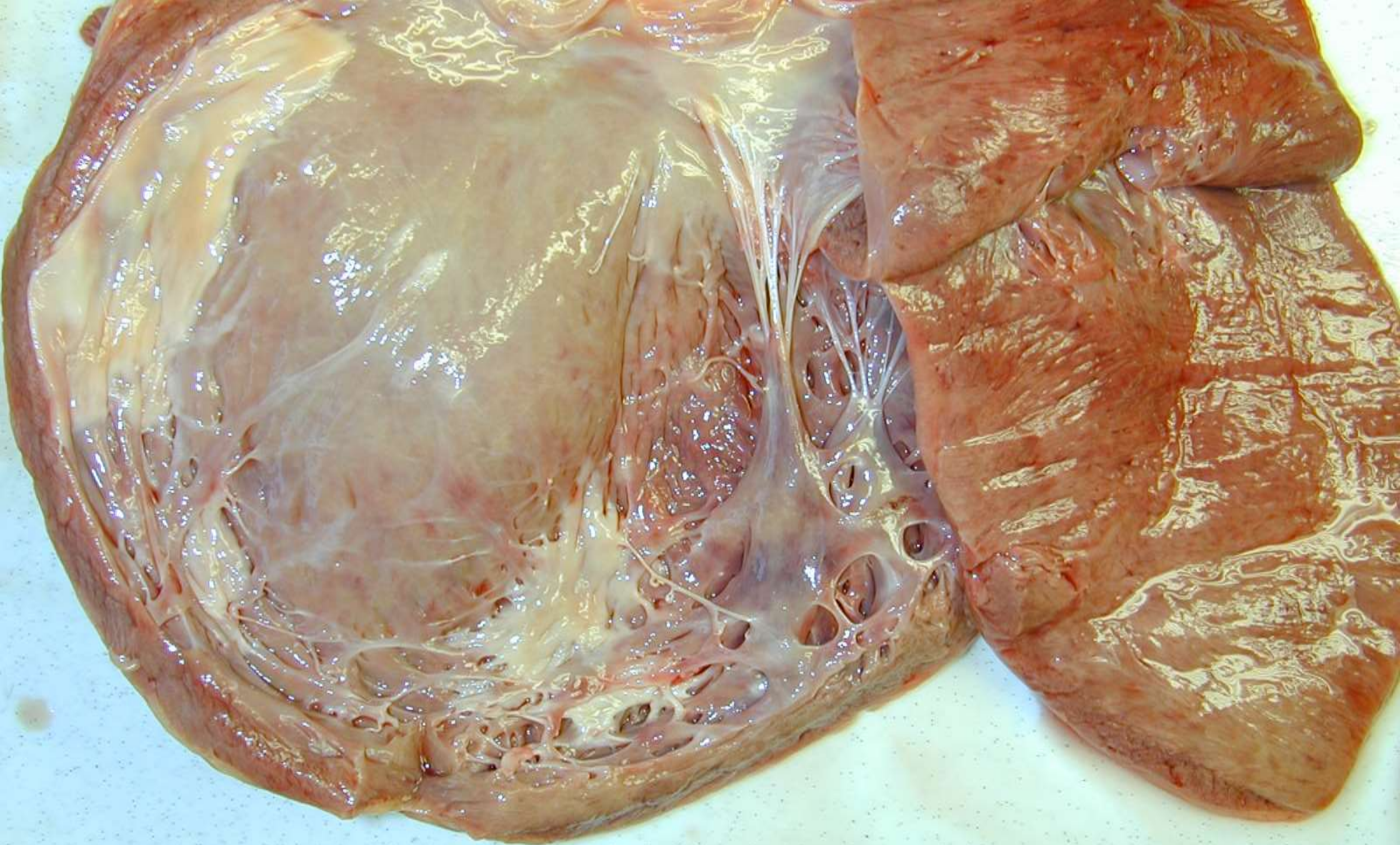
- **Hordozó férfiak mind betegek  
(a homozygota letális)**
- **Beteg férfi minden leánygyermek  
hordozó, minden fiúgyermek  
egészséges**
- **A hordozó nők fiúgyermekének 50%-a  
beteg, leánygyermekének 50%-a  
hordozó**

# X recesszív betegségek

- Duchenne féle izomdystrophia (dystrophin hiány)
- Haemophilia A és B
- Fragilis X syndroma
- Lesch-Nyhan syndroma (hyperurikaemia és hyperurikuria, mentális retard. )
- Chronicus granulomatosus betegség (CGD)
- G6PD deficiencia
- Wiscott-Aldrich syndroma (immundefektus, IgM le , IgA fel, thrombocytopeniás purpura)
- Alport sy.









# Dilatatív /kongesztív kardiomyopathia (DCM)

## - Molekuláris eltérések -

- cardiac muscle contractility is secured by the strength of the sarcomeric contraction as well as by its transmission from sarcomer to sarcolemma and further to the extracellular matrix
- the connection between sarcomer and sarcolemma is given by the dystrophin-sarcoglycane proteincomplex
- **certain mutations of the dystrophin gene (on the X-chromosome) lead to selective absence of the dystrophin in the myocardium (>>DCM) but not in the skeletal musculature (e.g. no Duchenne-Becker's muscle dystrophy)**
- mutation of the  $\delta$ -sarcoglycane gene >> DCM
- mutation of the distal part of the myocardium-specific actin (contacting part between actin and dystrophin with the help of a protein named desmin) and mutations of desmin >> DCM
- further mutations of e.g. binding structures between neighbouring muscle cells, or that of the energy production can lead to DCM

# Mitochondriális DNS betegségek

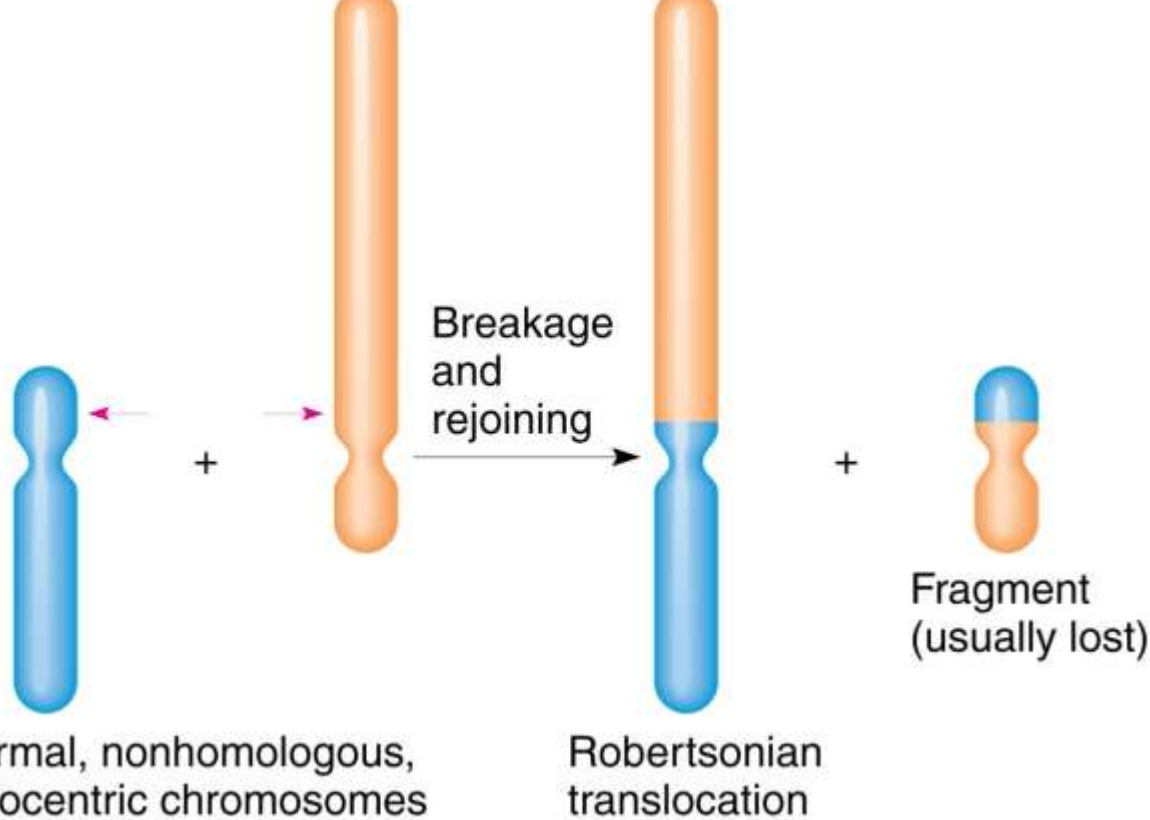
---

- A betegséget csak az anya örökíti
- Beteg anya összes gyermeke beteg (mitochondriális heterogenitástól függően)
- Kevés ilyen betegség ismert, általában szem, agy, izmok érintettek
  - Kearns-Sayre syndroma (okuláris myopathia, külső szemizmok bénulása, teljes szívblokk, cerebellaris ataxia)
  - Leber féle öröklődő neuropathia (20-30 éves korban progrediáló látásromlás, centr. scotoma)

# Kromoszóma Defektusok

- **Számszerű eltérések**
- **Monosomia, Trisomia**
  - **OK: Non-disjunction, Anafázis késése**
  - **Mozaicizmus**
    - **OK: A korai embyogenesisben történt károsodás**
- **Strukturális változások**
  - **Deletio, Additio**
  - **Inversio**
  - **Iso-kromoszóma, gyűrű kromoszóma**

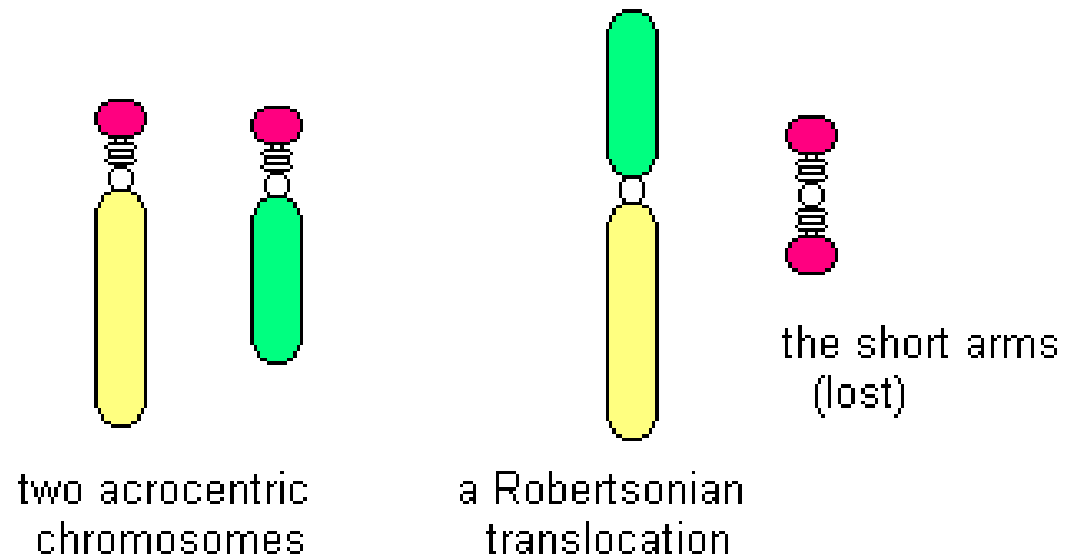




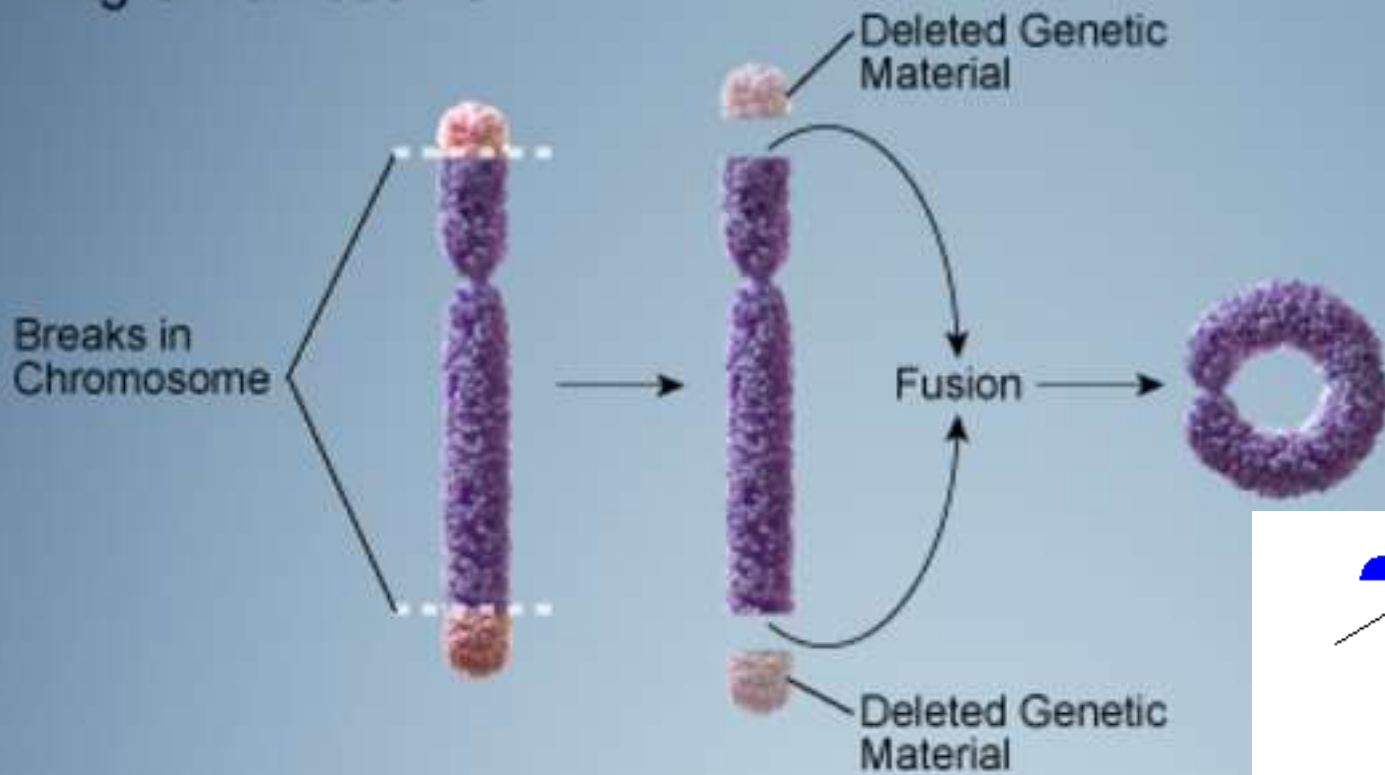
# Robertson transzlokáció (akrális fúzió)

Normal, nonhomologous, acrocentric chromosomes

Robertsonian translocation

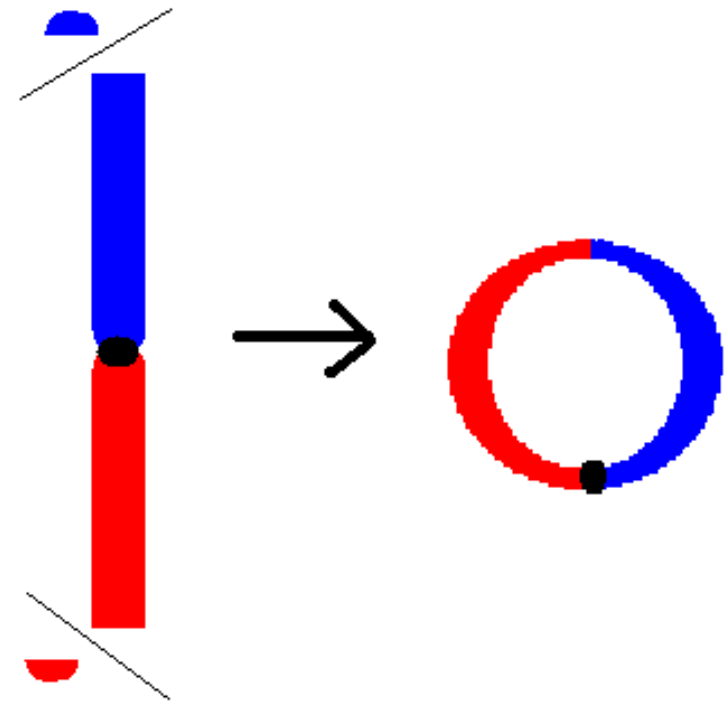


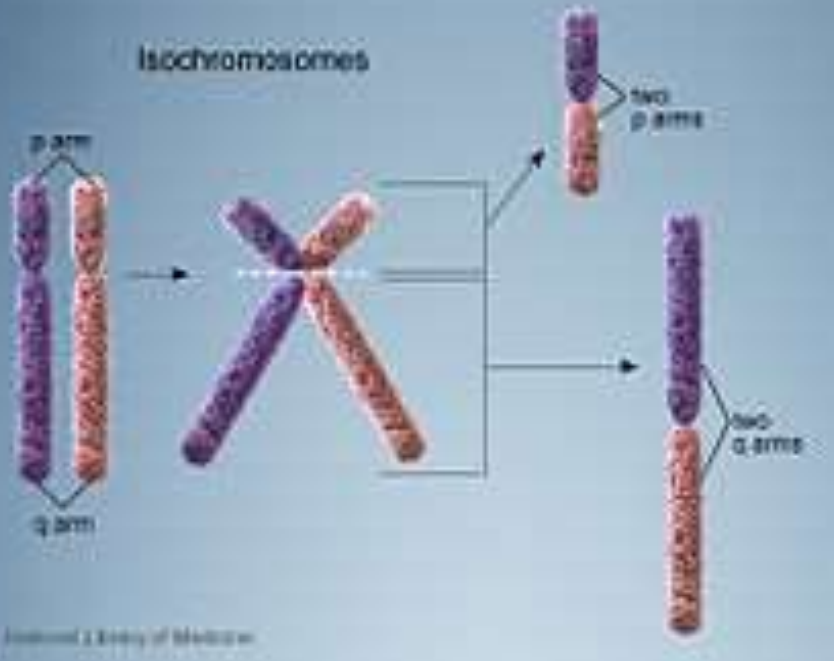
# Ring Chromosome



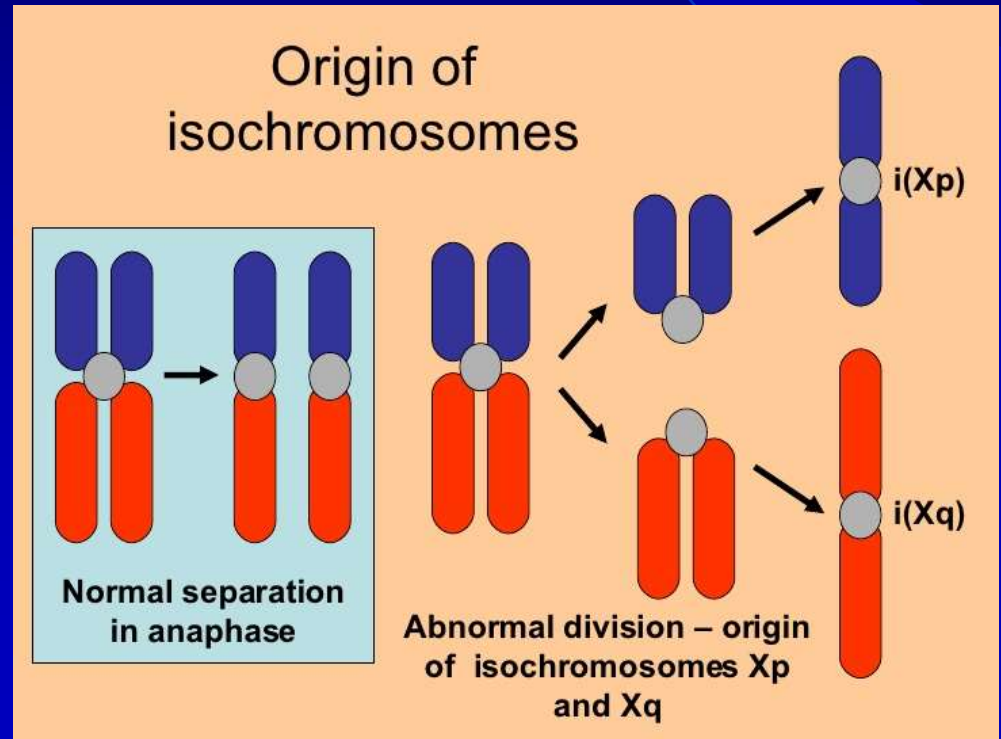
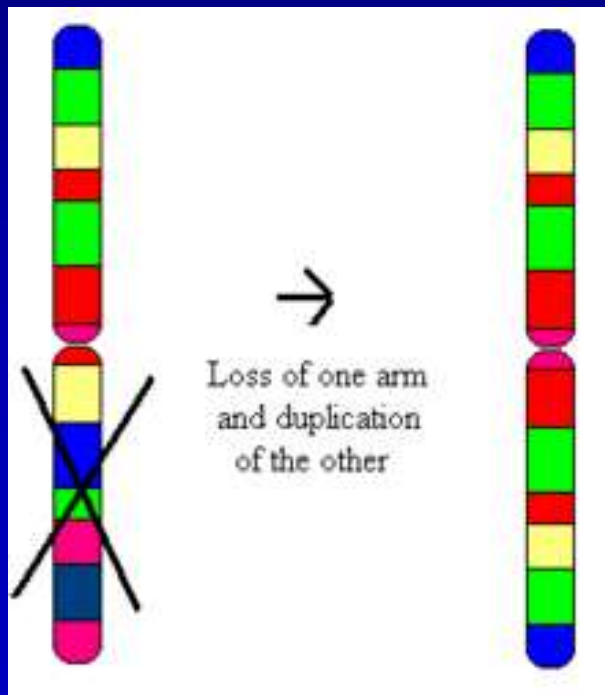
U.S. National Library of Medicine

**Gyűrű  
kromoszóma**





An **isochromosome** is an unbalanced structural abnormality in which the arms of the chromosome are mirror images of each other.<sup>[1]</sup> The chromosome consists of two copies of either the long (q) arm or the short (p) arm because isochromosome formation is equivalent to a simultaneous duplication and deletion of genetic material. Consequently, there is partial trisomy of the genes present in the isochromosome and partial monosomy of the genes in the lost arm.





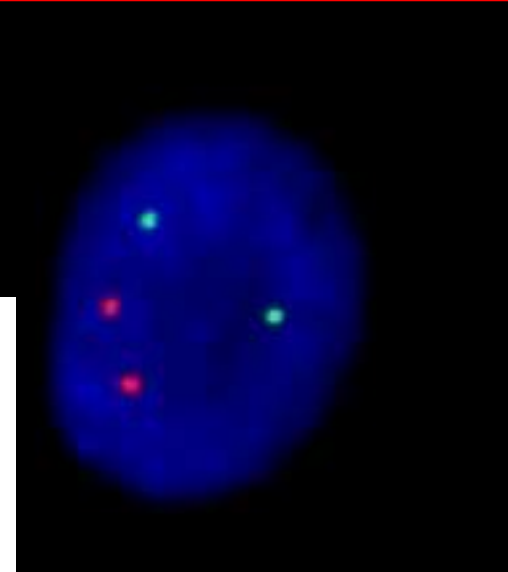
# Autosomalis kromoszómák defektusai

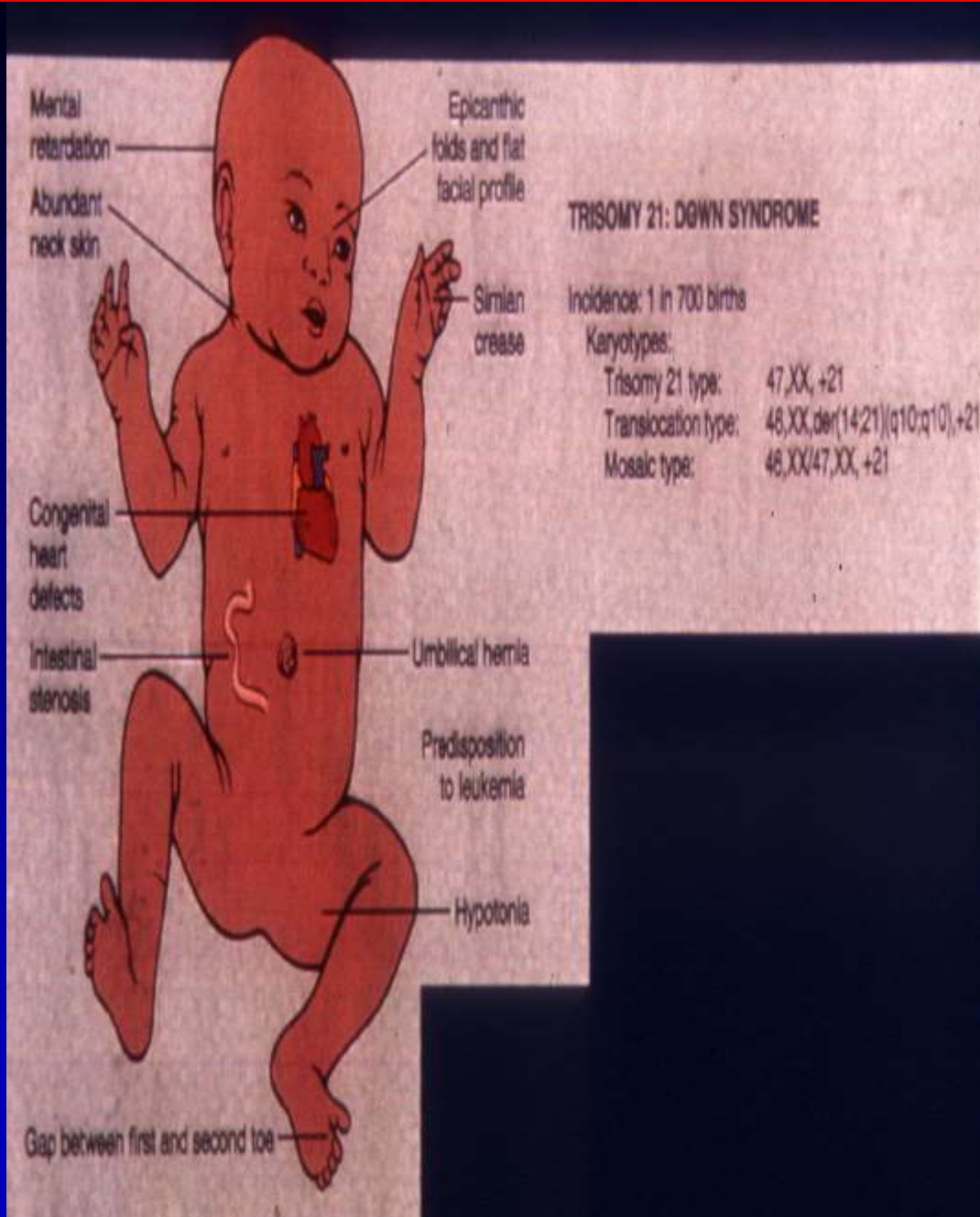
- **Trisomiák:**

- Down synroma (21-es trisomia)
- Edwards syndroma (18-as trisomia)
- Patau syndroma (13-as trisomia)

- **Deléciók**

- Cri du chat syndroma (5p deletio)
- 4p deletio





## Down syndroma:

széles, lapos arc

Epicanthus

Makroglossia

Négy ujj redő

50 % szívfejlődési rendellenesség  
(VSD, ASD)

Emelkedett rizikó leukémiára



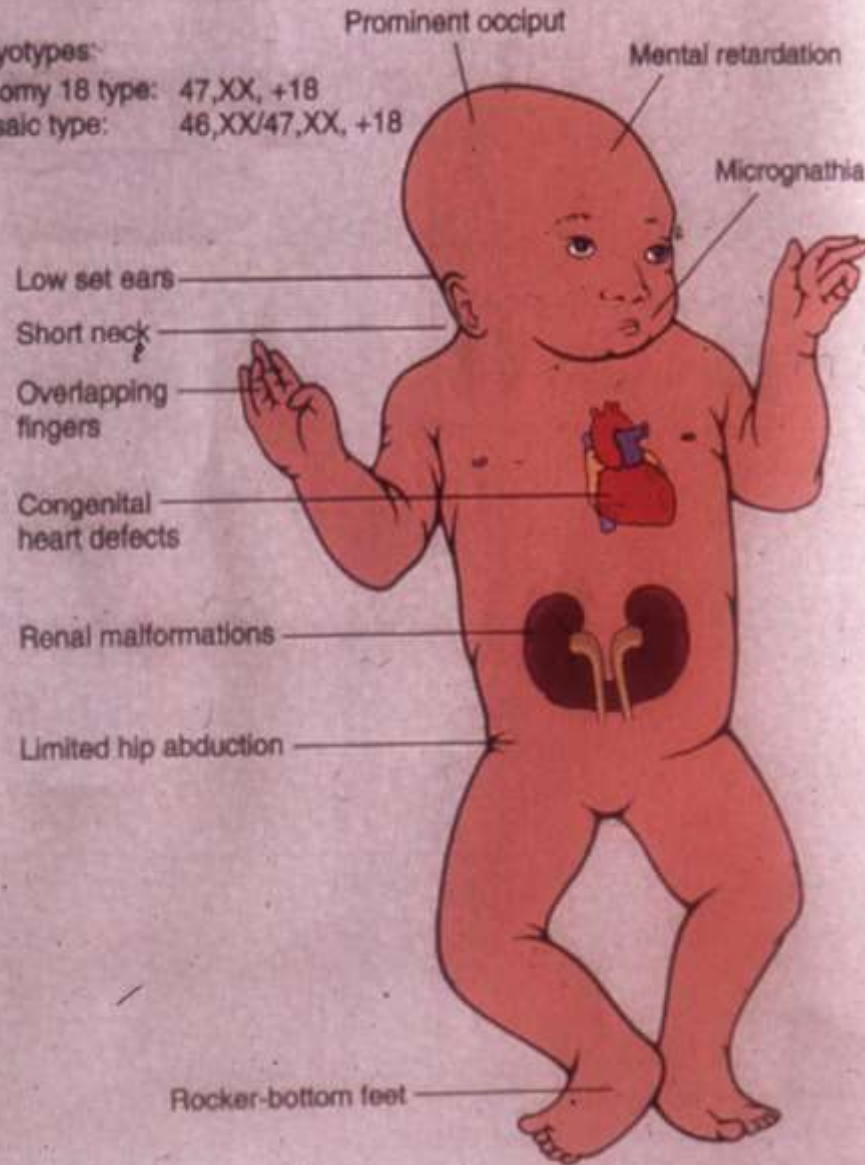
## TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births

Karyotypes:

Trisomy 18 type: 47,XX, +18

Mosaic type: 46,XX/47,XX, +18



Edwards syndroma:

**18 Chr. Trisomia**

**szellemi retardáció**

**Kraniofaciális dysplasia jelek**

**rövid nyak**

**szívfejlődési rendellenesség (VSD)**

**patkóvese**

**Patau syndrom**

**13 Chr. Trisomia**

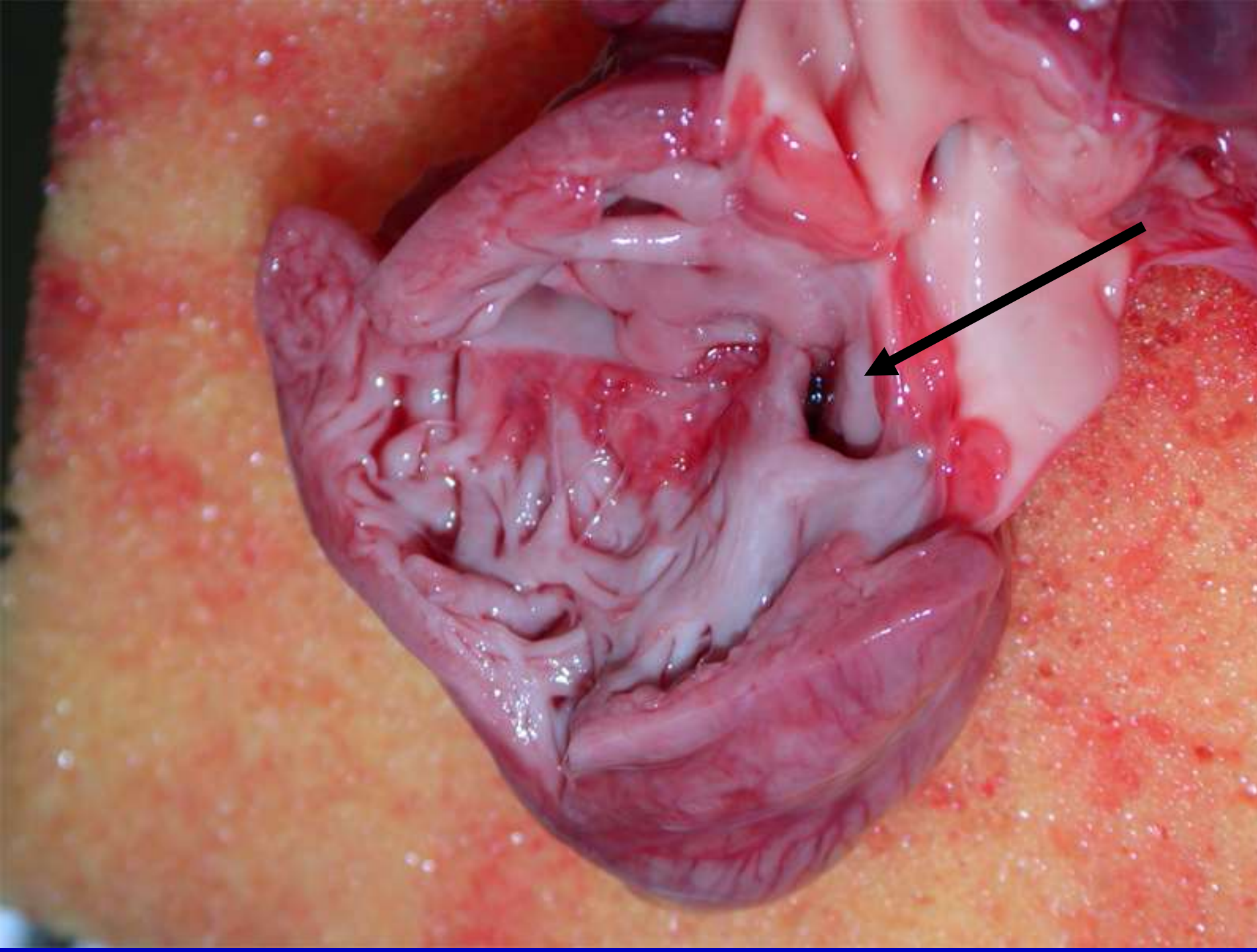
**Ajak-szájpadhasadék**

**dongaláb**

**Polydaktylia**

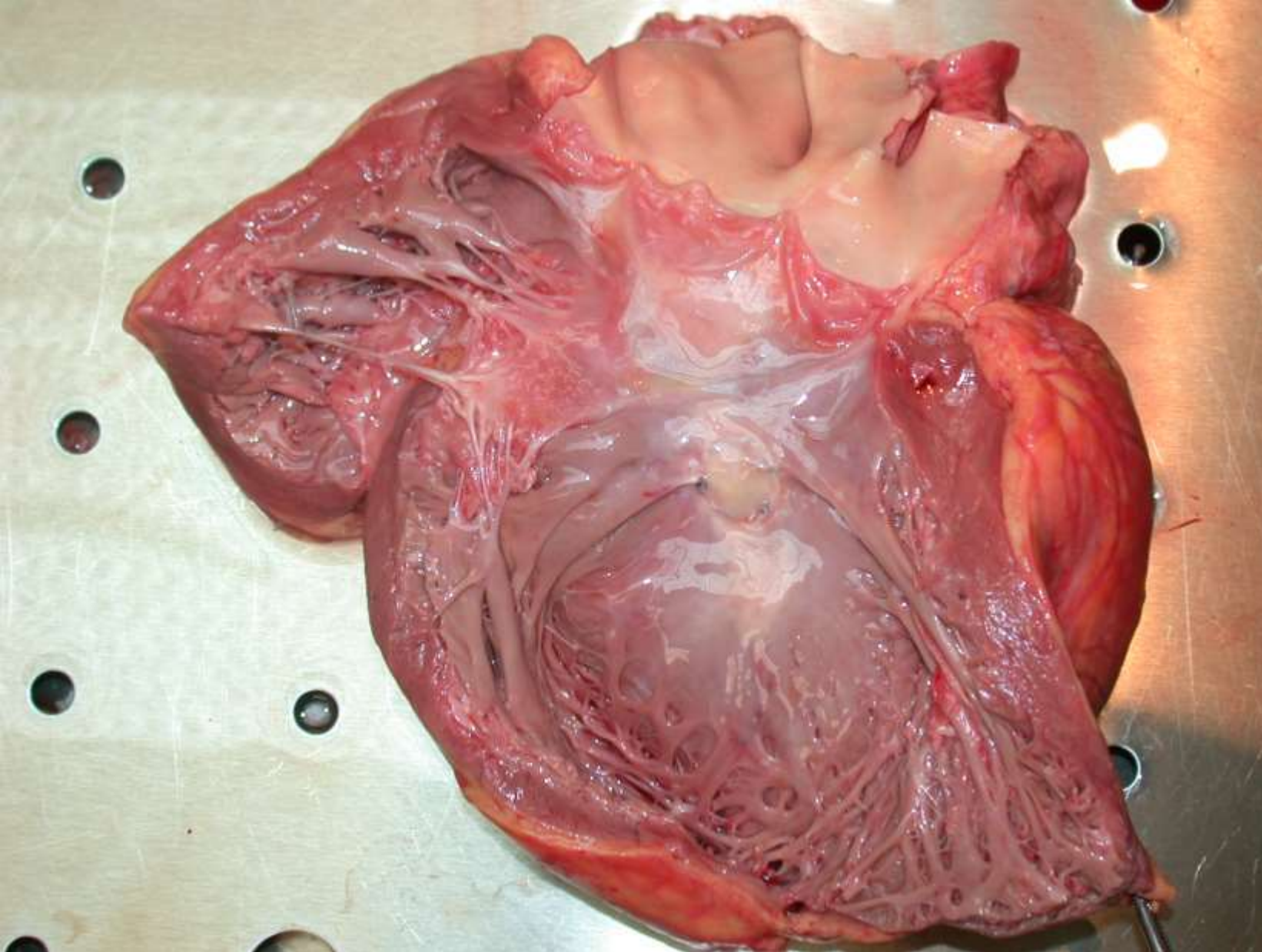
**szellemi retardáció**

**szívfejlődési rendellenesség**



**VSD**  
(ASD,  
aorta  
asc.  
atresia)





**tricusp. insuff.  
dilatatio ventr.,  
fixált pulm.  
hypertonia  
progr. keringési  
elégtelenség**

**Exitus: 31 év**

**Anamnézis: korigált nagyér transzpozíció,  
12 éves korban VSD zárás,utána nem járt kontrollra**



# Nemi chromosomák defektusai

- Monosomiák:
  - Turner syndroma: 45 X
- Polysomiák:
  - Klinefelter syndroma: 47 XXY  
(48 XXXY, 49 XXXYY, stb.)
  - Superman: 47 XYY (48 XYYY, 49 XYYYY, stb.)

# A zavart szenvedett nemi fejlődés genetikai okai

## Fogalmak

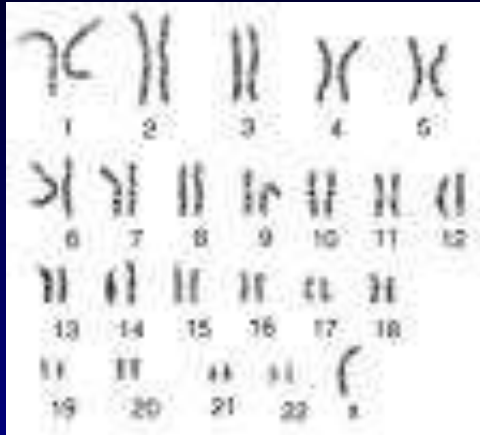
**Fordított nemi fejlődés (Sex Reversal):** A karyotípus nem egyezik a genitáliákkal (XY nő, XX férfi )

**Pseudo-hermafroditismus:** (férfi vagy női ) karyotípus egyezik a gonádok fejlődésével, de a genitáliákkal NEM – eltérés a fenotípusos és a gonadalis nem között.

**Hermafroditismus:** mind ovarialis, mind pedig hereszövet egyidejű jelenléte ellenkező (contralateralis) oldalon vagy kombinált ovotestis.

**Kettős genitáliák:** sem nő, sem férfi genitáliákra nem emlékeztetnek.

# Turner syndrome: 45 X



**alacsony termet**

**végtagödéma**

**öreges hatású arc**

**mély hátsó hajvonal, mély hajkezdet**

**„webbing of neck „: Pterygium colli „, nyaki redő**

**csík ováriumok**

**Infertilitás**

**Amenorrhea**

**Coarctatio aortae**



**Bipotens Gonádok  
XXY**



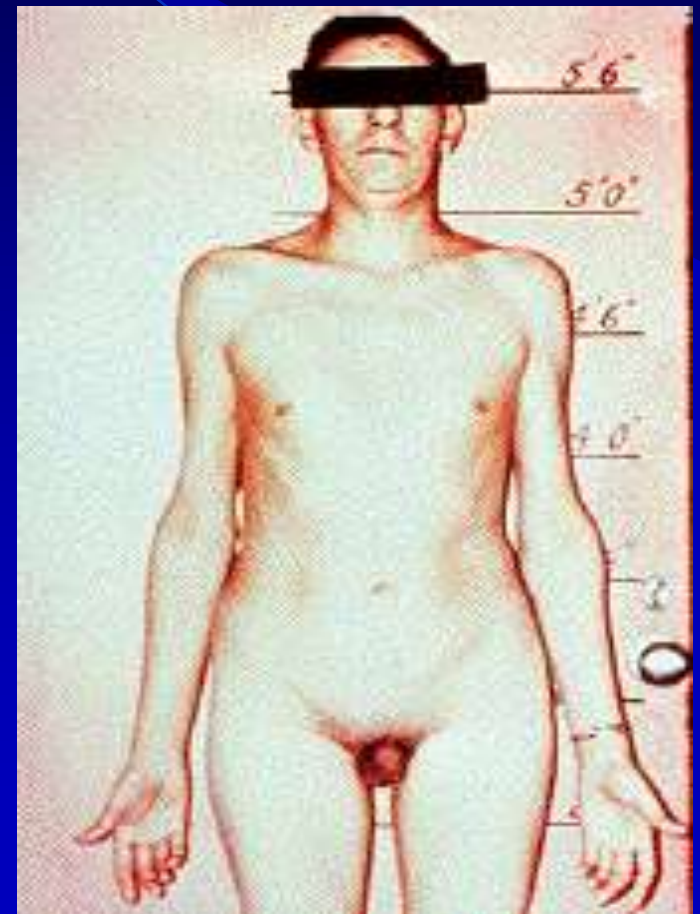
**Here  
Eunuchoid Magas termet**

**Klinefelter (XXY) Syndroma**

**Eunuchoid magas termet**

**Herehypoplasia**

**Gynecomastia**



**Hermaphrodite** Hermes és Aphrodite bájos fia volt.

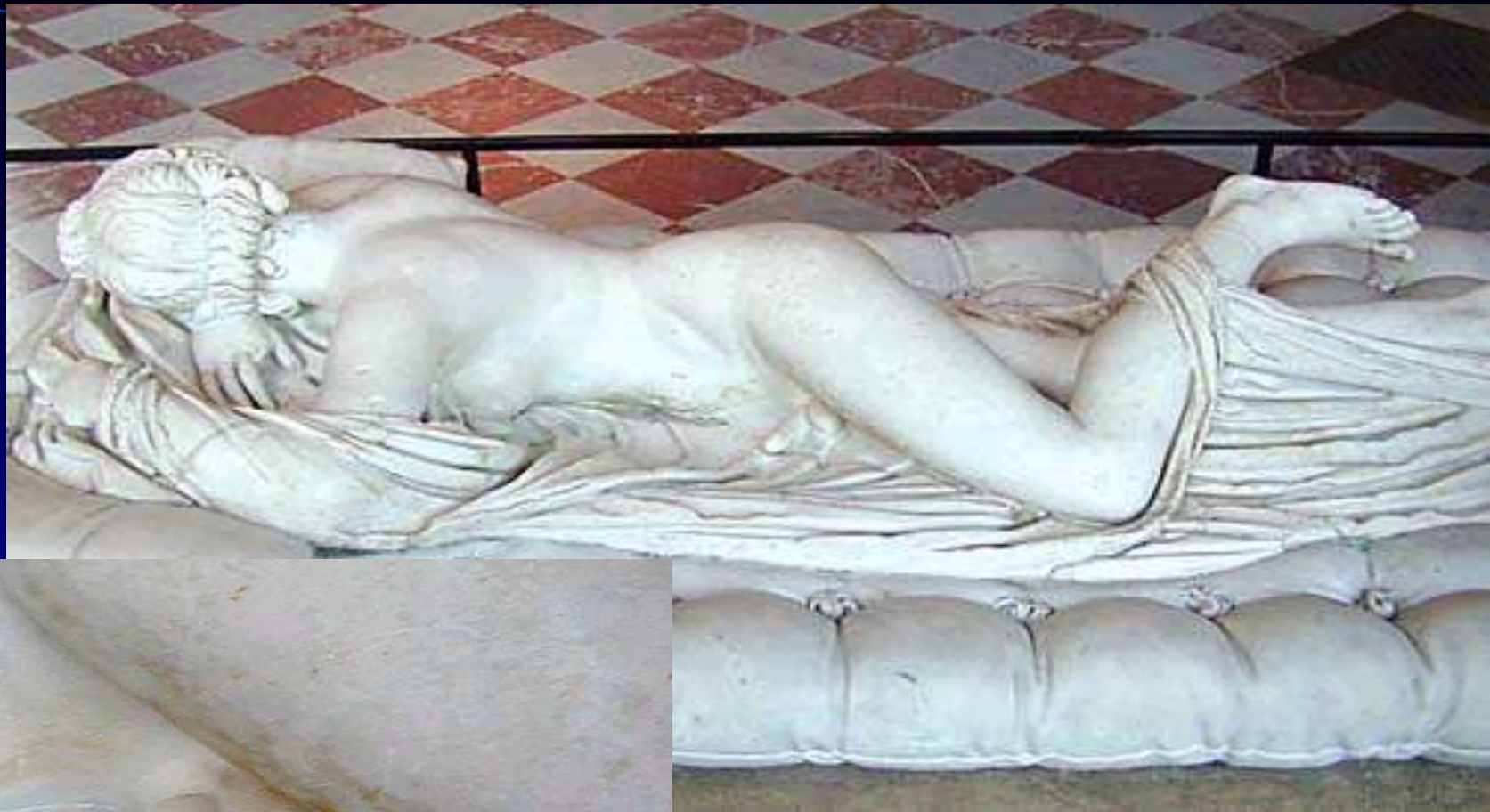
Salmakis Nympa szerelme volt, aki az istenekhez imádkozott, hogy örökre vele lehessen.

Az istenek egyike meghallgatta kívánságát és a két formát egybe öntötte, mely egyszerre volt férfi és nő.



**(Louvre, Paris)**





“Alvó Hermaphrodite”  
(Louvre, Paris)

# Pseudo-hermafroditismus

A karyotípus megfelel a gonádoknak, a kólső genitáliák kettősek vagy nőiek.

XY, herék, női vagy kettős genitáliák

Hormonális ok :

5-alpha reduktáz deficiencia

Androgen receptor érzéketlenség

(testiculáris feminizáció)

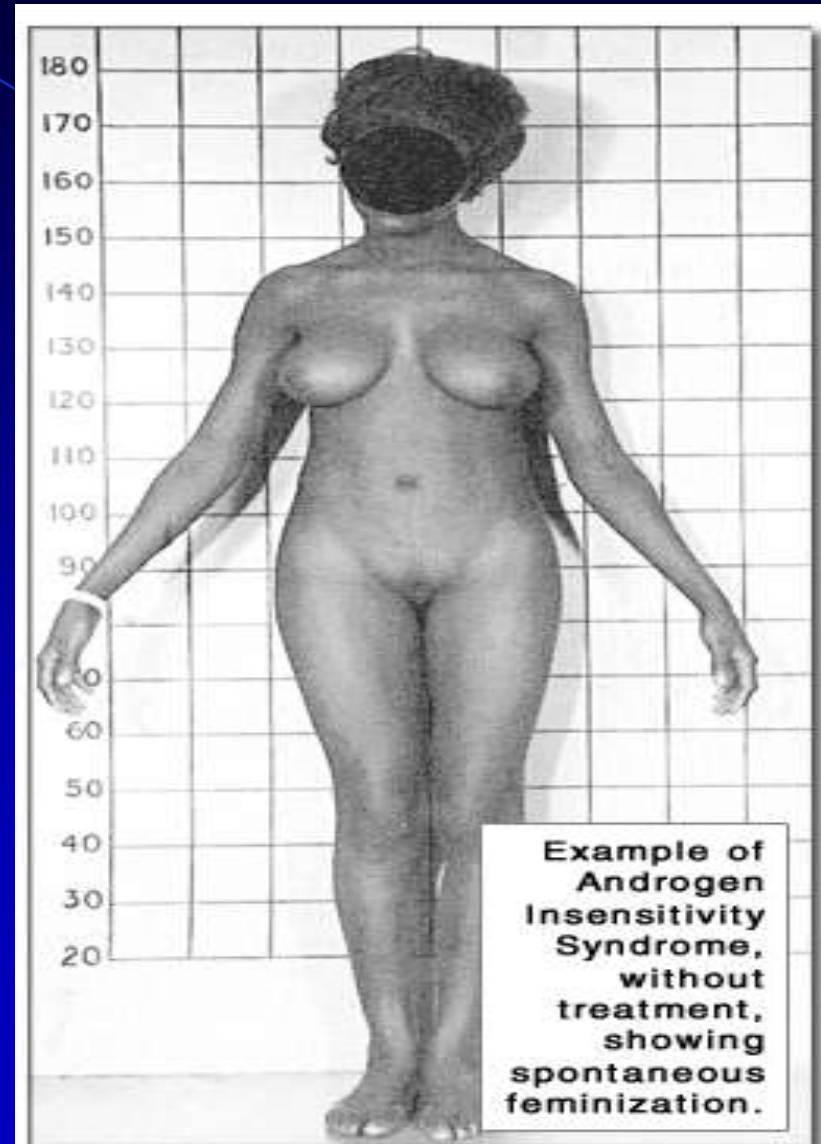
Perzistens Müller cső syndroma (I & II)

Leydig sejt hypoplasia/agenesia

FTZF1 mutációk

WAGR/Denys-Drash syndroma

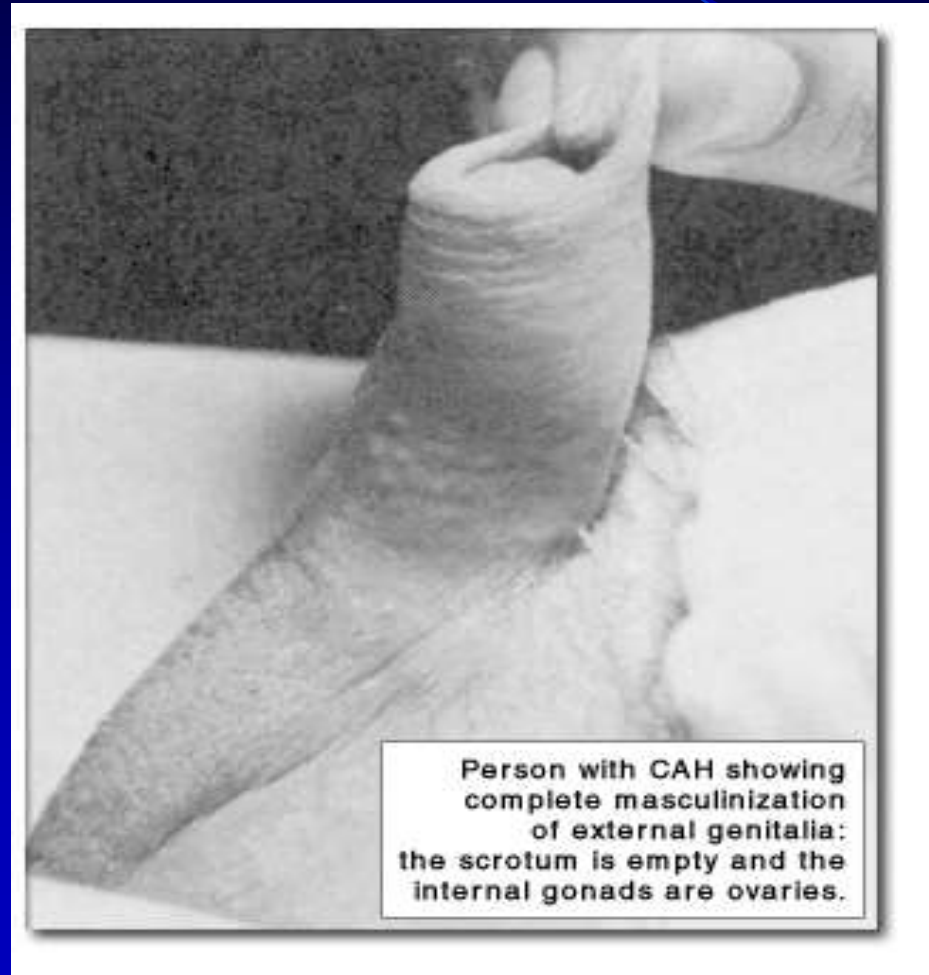
Smith-Lemli-Opitz syndroma (I & II)



## Zavar a nemi hormonok szintézisében:

### 21 hydroxylase hiány (túl sok androgén )

ovariumok,  
a külső genitáliák  
masculin jellege,  
üres scrotum



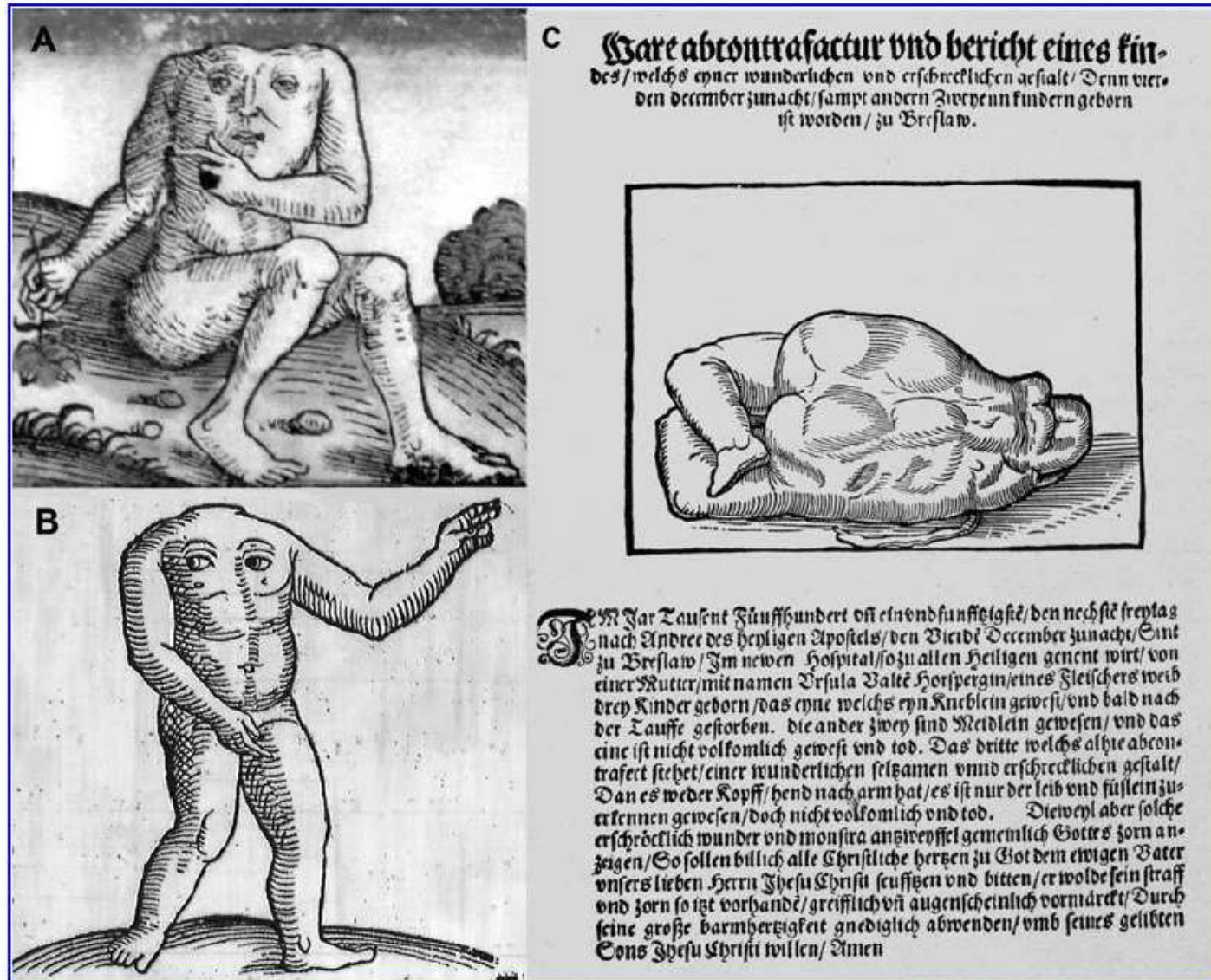


# Környezeti hatások

- Behatás ideje szerint:
  - gametopathia: megtermékenyítés előtt
  - blastopathia: 0.-15. nap
  - embryopathia: 16.-75. nap
  - foetopathia: 75. nap-születés
- Behatások fajtái:
  - Fertőzés
  - Vegyi anyagok, mutagének

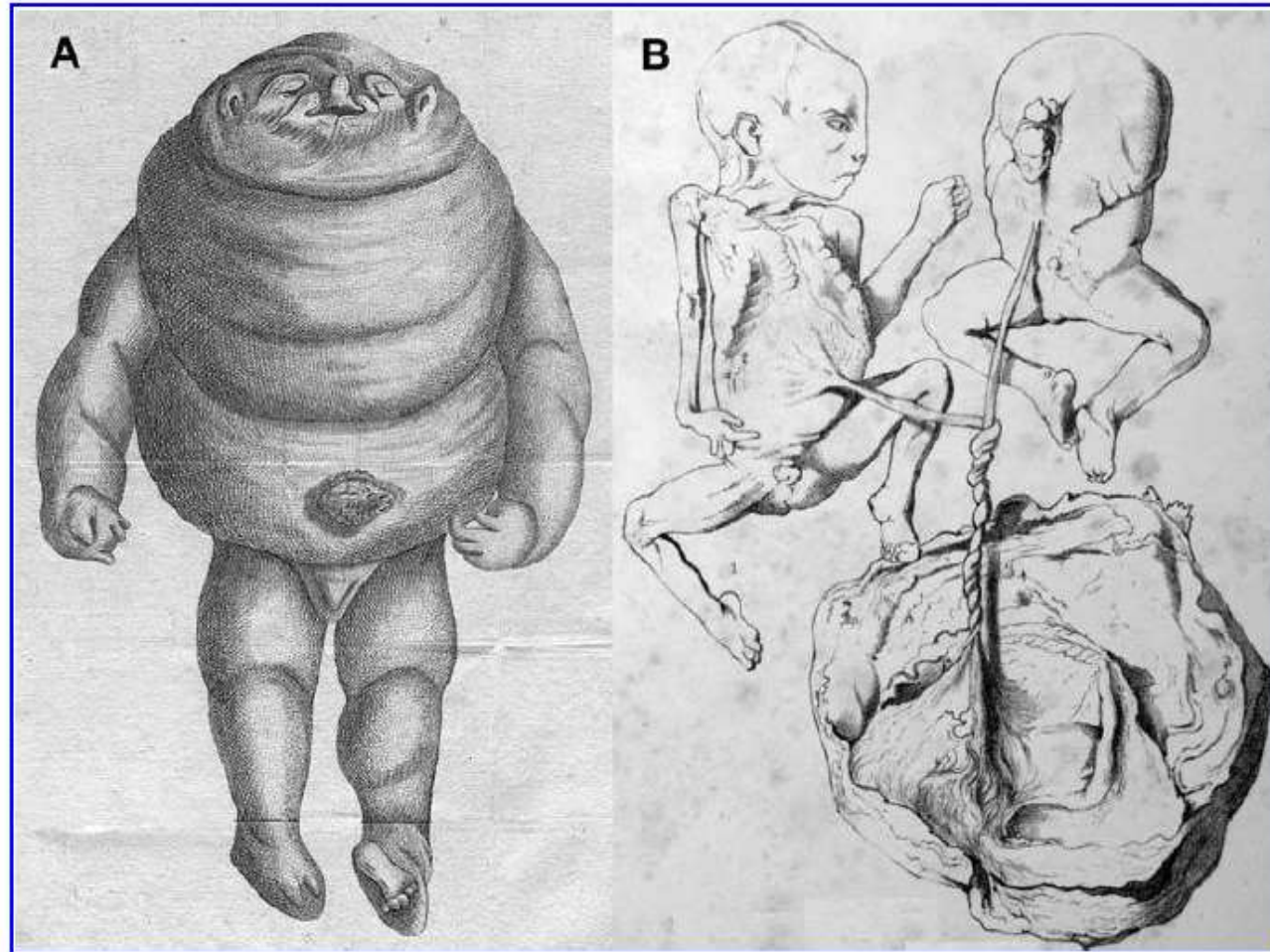


3376 83



**Figure 1** Pre-scientific accounts of acranius as a moral warning. (A) “Headless blemmye” from Schedel’s *Weltchronik* 1493 [39]; (B) “Brustbutzen” from Lycosthenes’ *marvelous wonders* 1557 [22]; (C) “Frightening prodigy” from a Breslau leaflet 1551, see text for details [17].





**Figure 2** (A) Hydropic acardius anceps “larger and heavier than the accompanying twins”, described by Kähler 1777 [18], (B) acardius acranus with twisted cord depicted by Ahlfeld 1882 to “illustrate the connection of the acardiacus with his twin brother and the placenta” [1].

# Teratologia

- A teratogenesis környezeti behatások miatt létrejött torzfejlődés
- Formái:
  - Izolált fejlődési rendellenességek (egy szervrendszer érintett elsődlegesen)
    - Malformációk
    - Deformációk
    - Dysrupriók
    - Sequentiák
  - Többszörös fejlődési rendellenességek

# Malformációk

---

- **veleszületett csípőficam**
- **dongaláb (pes equinovarus)**
- **nyúlajak (cheiloschisis)**
- **farkastorok (palatoschisis)**
- **szív sövényhibái**
- **congenitalis pylorus stenosis**
- **velőcső záródási rendellenességek**



# Deformációk

- Általában a mozgatórendszeret érintik
- Okai:
  - téraránytalanság (oligohydramnion, ikerterhesség)
  - motoros beidegzési zavarok, központi idegrendszeri defekusok
  - öröklött izomelfajulások



**Dongaláb**

**Anus atresia**

**Lefűződési barázda**

# Dysruptiók

- Normálisan kialakult szerv teljes vagy részleges pusztulása miatti torzfejlődés
- Okai:
  - Amnionszalag miatti leszorítás
  - Intrauterin érelzáródás és infarctus
    - atresiák, porencephaliák



# Sequentiák

- **Egy szerv károsodása miatt létező rendellenességsorozat**
- **Robin sequentia (mandibula hypoplasia, micrognathia, microglossia, ajak-szájpad hasadék) )**
- **Medencevégi fekvés sequentia**
- **Oligohydramnion sequentia – sec. Potter**
- **Amnialis szalagok által okozott sequentia**

**anus atresia**







Hydrocephalus internus

Meningocele, spina bifida



atresiák



# Többszörös fejlődési rendellenességek

- Két vagy több szervrendszer közös kóreredetű rendellenessége
- Okai:
  - Fertőzés (TORCH complex, varicella)
  - Vegyi anyagok
  - Chromosoma aberratiók
  - Példák: Rubeola syndroma, Foetalis Alcohol syndroma, thalidomide (Contergan botrány - amelia)



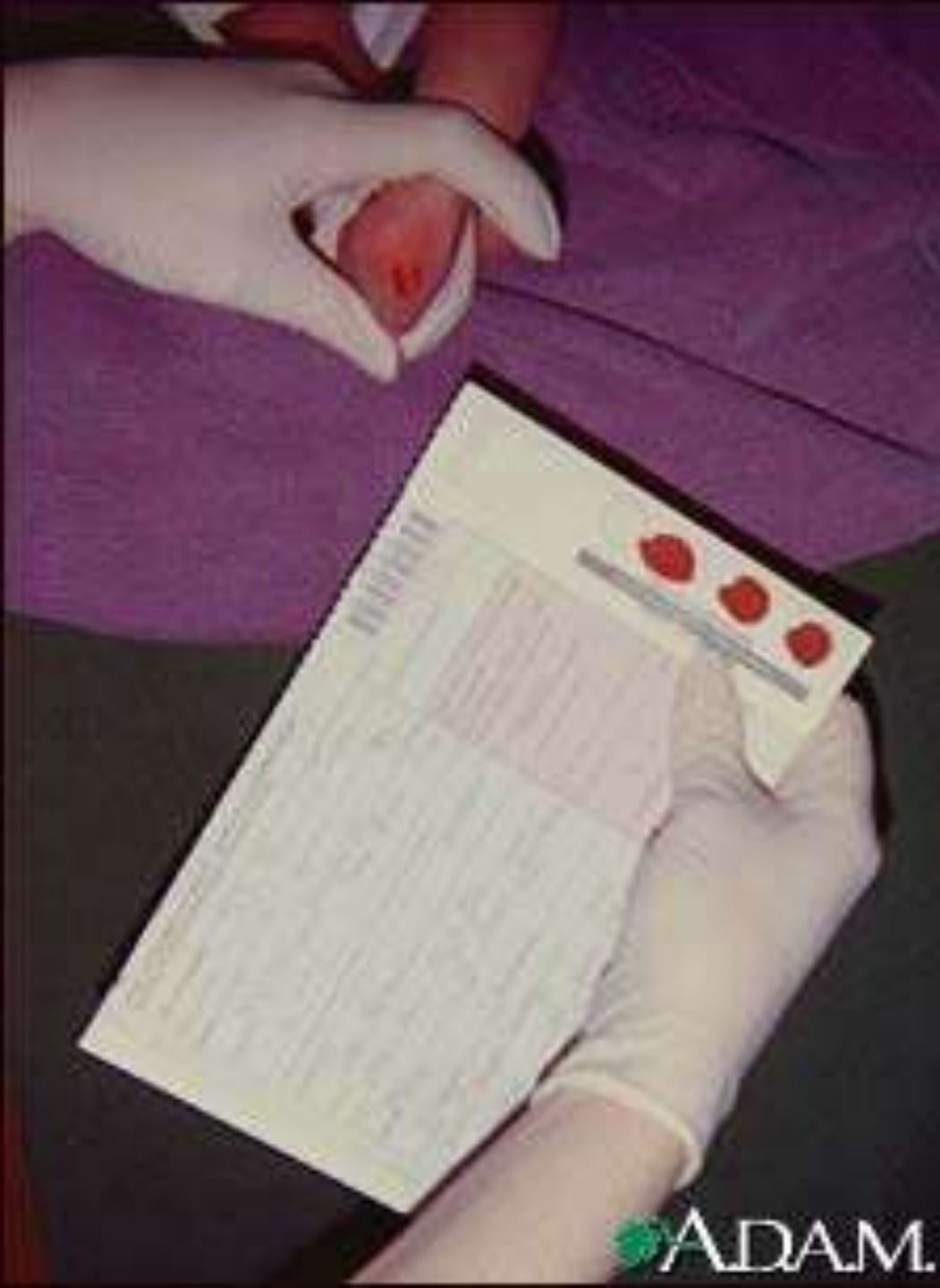
# Fejlődési rendellenességek diagnózisa I.

- Prenatalis szűrés
  - UH, AFP (nem invazív eljárások)
  - Definitív genetikai diagnózis (invazív eljárások)
    - anyai vér analysis
    - amniocentesis
    - chorionboholy biopsia
    - magzati bőr biopsia
- Szükséges:
  - idős mater
  - hordozó szülők
  - előző, malformációkkal szövődött terhesség

# Fejlődési rendellenességek diagnózisa II.

- Postnatalis szűrés
  - Rutin teszt: cysticus fibrosis, phenylketonuria, kretenismus, galactosaemia
  - További vizsgálatok: látható eltérések, magyarázat nélküli alulfejlettség vagy mentális retardatio esetén célzott genetikai vizsgálat

# Fejlődési rendellenességek diagnózisa II.



## Postnatalis szűrés

Rutin teszt: cysticus fibrosis,  
phenylketonuria, kretenismus,  
galactosaemia



# Therapia

- Prenatalisan
  - Művi abortus, korai szülésindukció
  - **Intrauterin sebészet**
- Postnatalisan
  - Tüneti kezelés
  - **Génterapia** (génsebészet)
    - DNS vírus vagy retrovírus vektor

# Multifaktoriális öröklődésmenet

---

- Számos (akár többszáz) gén (minor gének) **együttes hatása** környezeti tényezőkkel.
- Egypetéjű ikrekben is különböző megjelenés.
- Jellegzetességei hasonlóak az alacsony penetranciájú autosomalis domináns betegségekhez.

# Multifaktoriális öröklődésű 'betegségek'

- testmagasság, bőr- és hajszín
- vérnyomás, atherosclerosis, diabetes mellitus II. típusa
- veleszületett csípőficam, nyúlajak, farkastorok, dongaláb, szív sövényhibái, pylorus stenosis, velőcső záródási rendellenességek

