



# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András Ph.D., D.Sc.

II. Sz. Patológiai Intézet

*Oktatás, kutatás,  
gyógyítás: 250 éve az  
egészség szolgálatában*

*2020. október- november*



**Genomika – Genetika**

**Domináns és recesszív öröklődés**

**X-hez kötött öröklődés**

**(Tárolási betegségek)**

**Kromoszómális defektusok**

**Környezeti tényezők,  
multifaktoriális öröklésmenet**

**Többszörös fejlődési  
rendellenességek**

**Diagnosztika, terapia ?**





**AD REINHARDT (1913 – 1967)**

Schwarz auf schwarz Nr. 8

*Black on black no. 8*

1953

Öl auf Leinwand

*Oil on canvas*

Albertina – Ludwig E. Prod



# 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 gyereknek 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, sükettség, 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 !!!

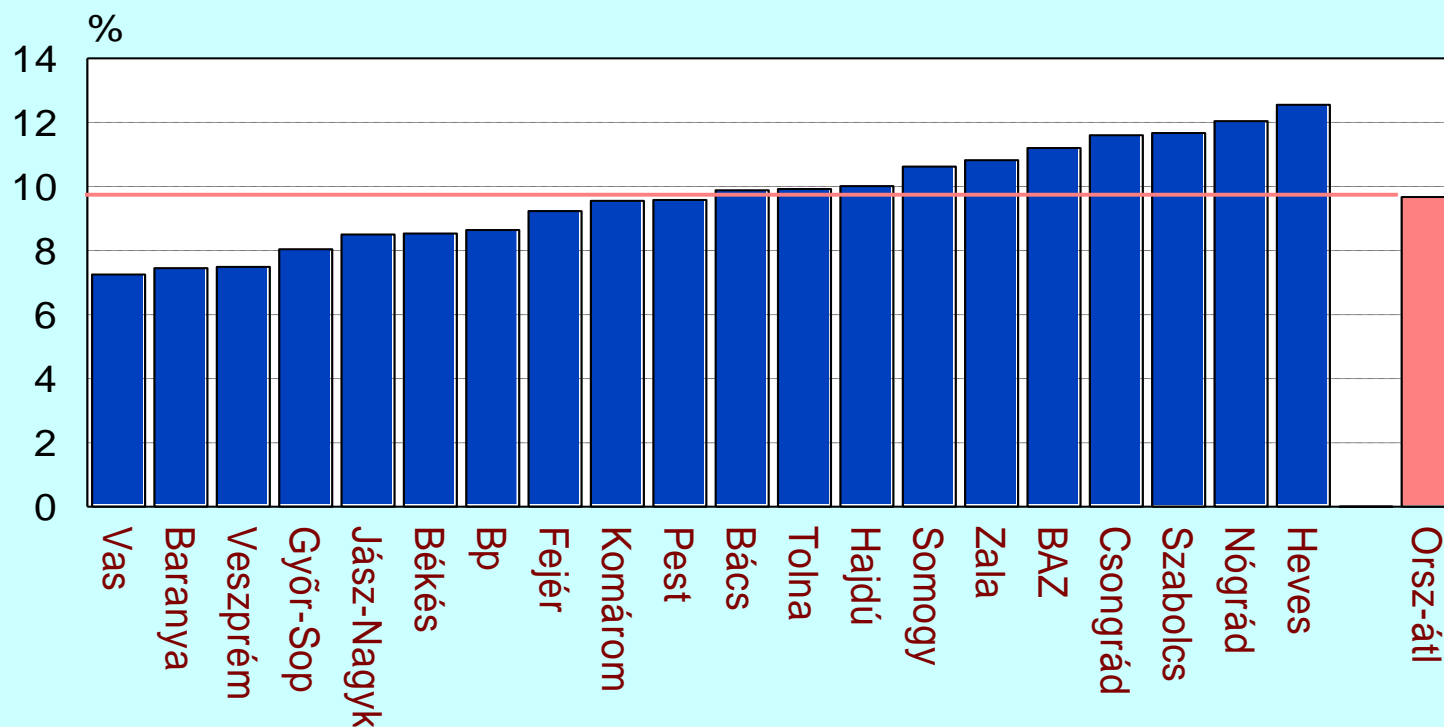
20 %-os csökkentés évente 2 milliárd Ft közvetlen és 10-15 milliárd Ft tartós költség megtakarítását jelentené !!!

Az egyénnek, a családnak és a nemzetnek hozott haszon pénzben kifejezhetetlen !!!

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



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



OEP adatok

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



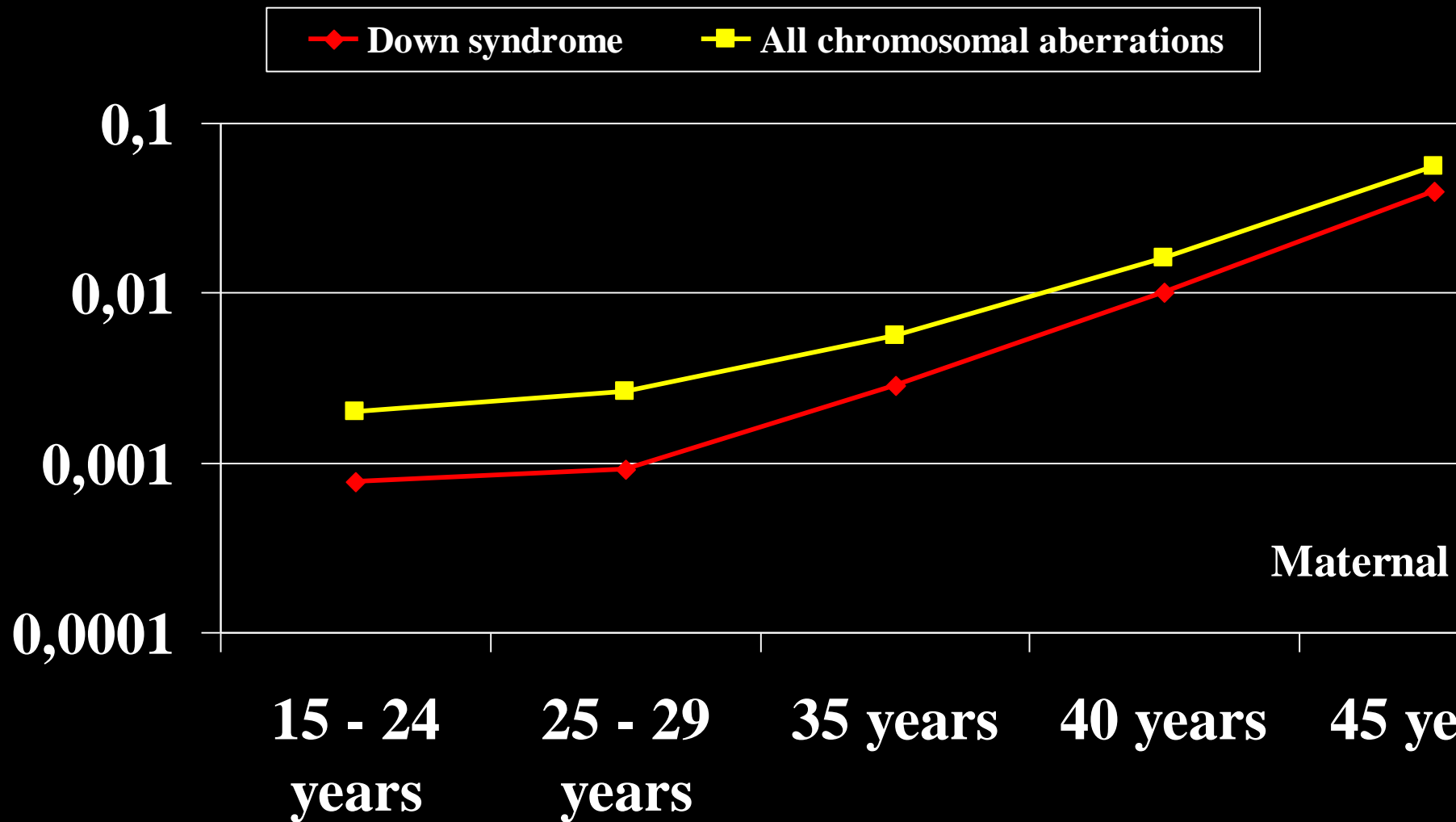


# Magzati betegség és halvaszülés

- ↪ **Major malformáció**      **15-20%**
- ↪ Feto-maternalis vérzés      5%
- ↪ Hydrops fetalis
- ↪ Fetalis aritmia
- ↪ Alloimmun thrombocytopenia (agyvérzés)
- ↪ Rh isoimmunizáció



# A kromoszóma abnormalitások gyakorisága



Halvaszülés etiológiája (2006 – 2008, USA)  
60,9%-ban valószínű ok, 76,2%-ban lehetséges ok

- ↪ 29,3% szülészeti szövődmények (pl. koraszülés)
- ↪ 23,6 % Placenta betegség (pl. IUGR)
- ↪ **13,7% Magzati genetikai/fejlődési anomália**
- ↪ 12,9% Anyai és magzati fertőzés
- ↪ 10,4% Köldökzsinór rendellenesség
- ↪ 9,8% Preeclampsia
- ↪ 7,8% Egyéb anyai betegség (pl. autoimmun)





## 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



# A magzatelhalás kockázati tényezői az elmúlt 10 évben a II. Női Klinikán 103 eset kapcsán

## Klinikai háttér

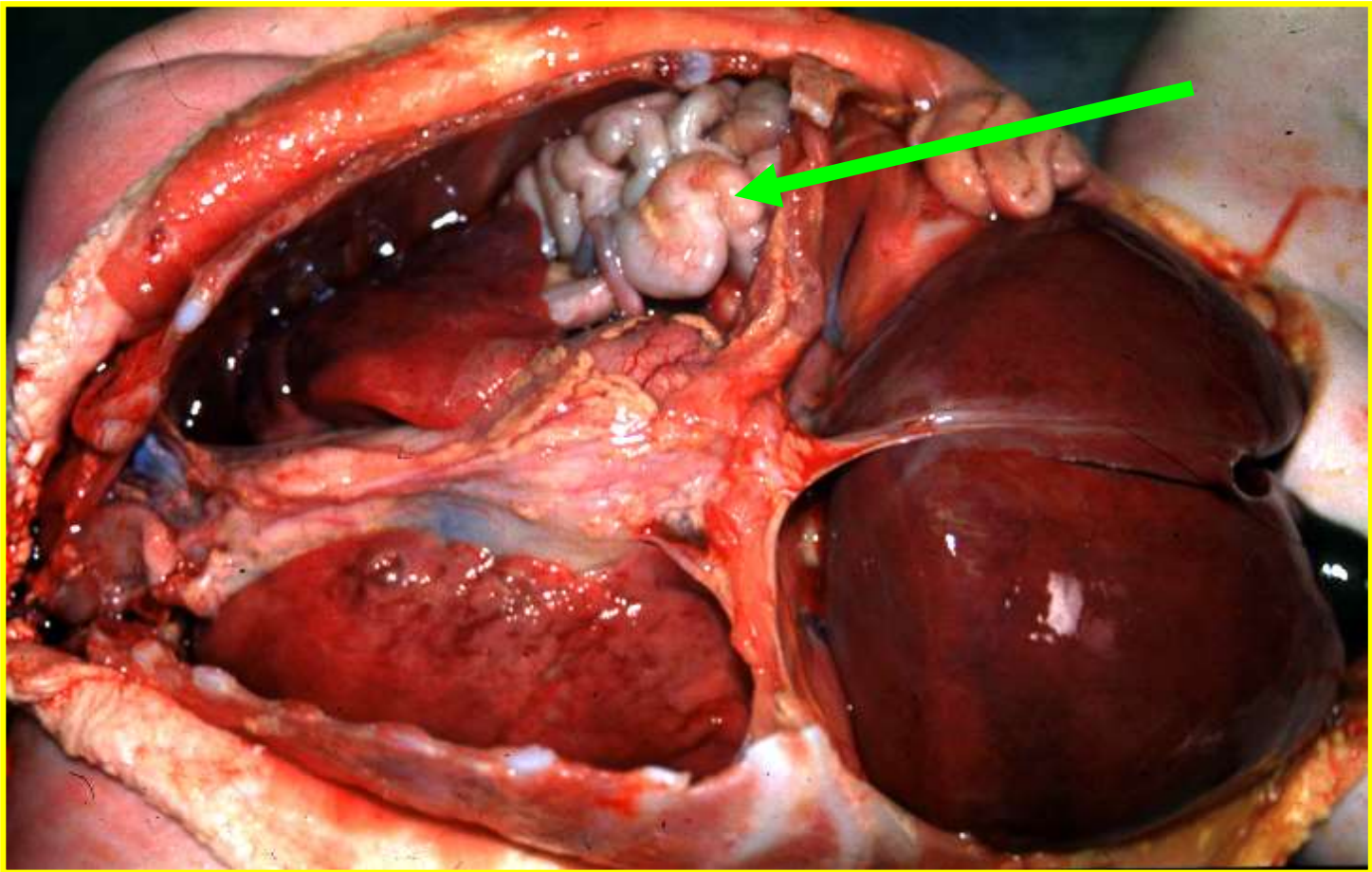
↪ Hypertonia	23
↪ GDM	10
↪ Elégtelen súlynövekedés	7
↪ Autoimmun betegség	16
↪ Thrombophilia	6
↪ Időelőtti lepényleválás	17

## Pathológiai háttér (??)

↪ Magzati anomália	8
↪ Lepény infarctus	14
↪ <b>KZS valódi csomó</b>	<b>8</b>
↪ <b>KZS nyakra tekeredve</b>	<b>7</b>
↪ KZS tekeredési zavar	18
↪ KZS vascularis anomália	4
↪	(37)







# Fejlődési rendellenességek létrejötte

---



## Genetikai betegségek

- Génmutációk
- Kromoszóma rendellenességek
- Mitochondriális DNS eltérések
- Multifaktoriális kórképek



## Környezeti ártalmak

- Teratogenesis, torzképződés



# 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
- The News
- Genome Hub

**Celera**  
**computer facility:**  
**terrabytes of memory**

National Institutes of Health



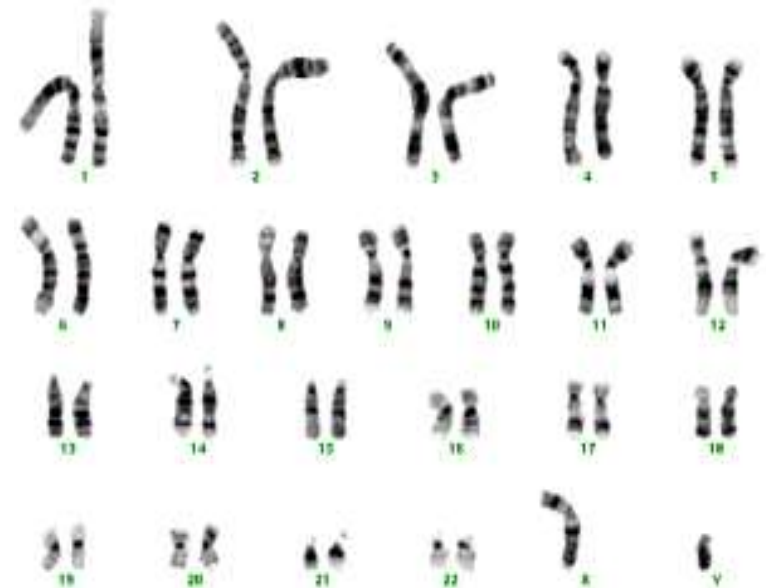
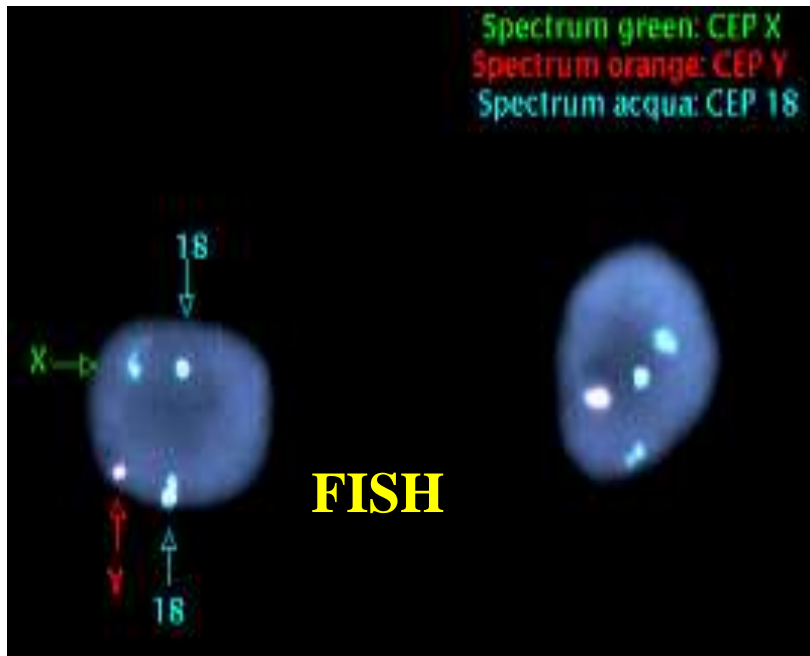






# MOLEKULÁRIS MEDICINA

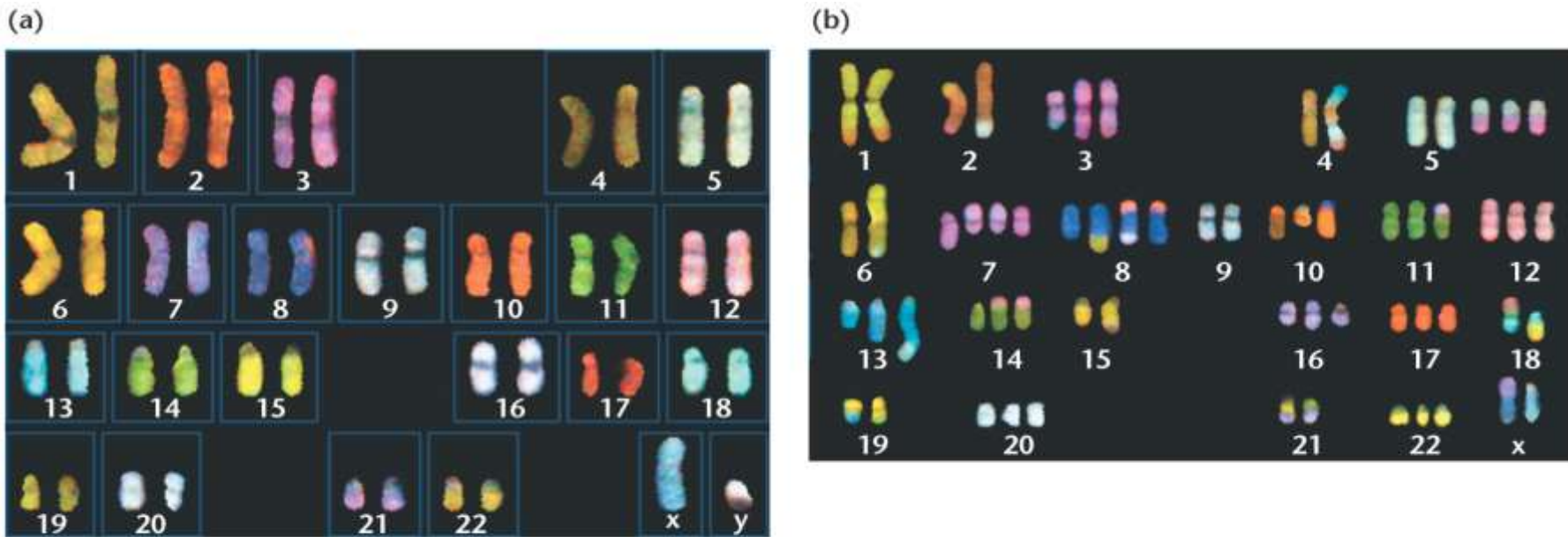
## Cytogenetika



Cytogenetika- kariogram



# 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







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, functionális eltérése



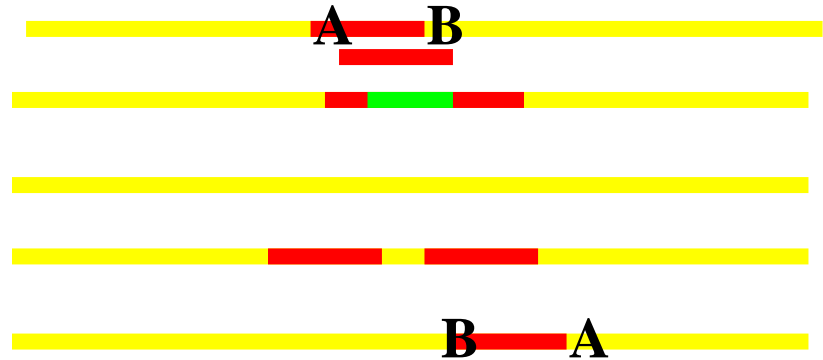
# Génmutációk

## ↪ 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.

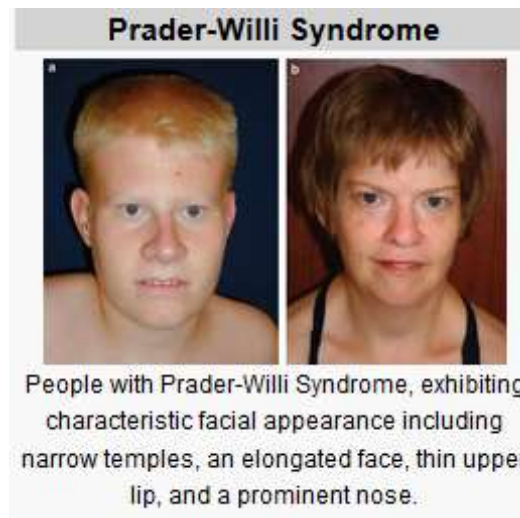
- Öröklődés módja
  - Autosomalis
  - Nemi kromoszómához kötött
  - Domináns
  - Recesszív
  - Kodomináns
- Penetrancia és expresszivitás !!!
- Imprinting !!
  - Prader-Willie syndroma (izomhipotonia, areflexia, ment. károsodás, elhízás, viselkedési zavarok, az apai gén hiánya a 15. kromoszómán)
  - 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



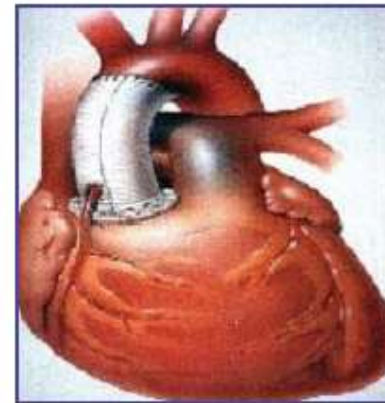
# Marfan syndroma

↪ Mutáció a 15q21 területen  
→ fibrillin (extracellularis matrix protein) defektusa: '*cutis hyperelastica*'

↪ Előfordulása 1 : 10000 - 1 : 20000

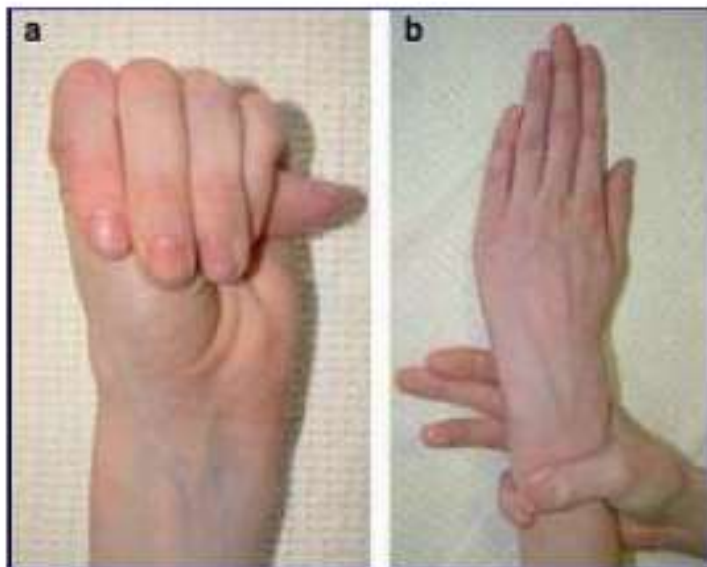
↪ **Megjelenése:**

- magas, vékony testalkat, hosszú végtagok
- arachnodactylia
- hyperflexibilis ízületek
- mitralis prolapsus
- Erdheim féle cysticus medianecrosis
- dissecáló aorta aneurysma

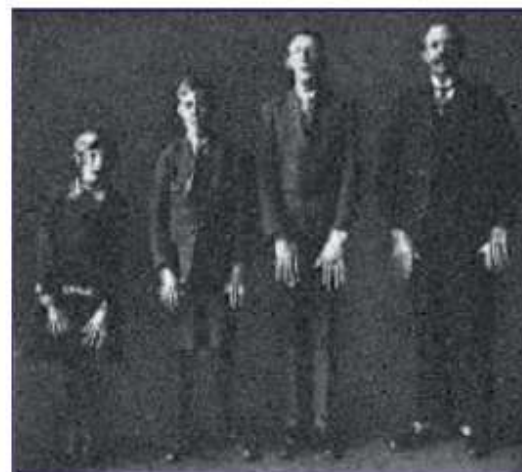


3. ábra – Bentall-műtét során a kóros aortabillentyű és a tágult felszálló aorta helyére billentyűs érprotézis (composit graft) kerül, melynek műér részébe szájaztatják a coronariákat.

A páciens fizikális vizsgálata során javasolt három, Marfan-szindrómára jellemző tünet megfigyelése. Az első jellegzetesség, hogy a karok feszávolsága 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 – *Arachnodactyliá*: (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 örökklődő betegség, amely Magyarországon hozzávetőleg 2-3000 személyt érint. A betegség manifesztációi multisisztémásak, ezért a kórismezés 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.; Jód, J. G.;  
Langmár, Z.; Marosi, K.; Lelelovics, Zs.; Deé, K.; Nagy, P.; Kóles, B.;  
Horváth, E.; Crespo, Zs.; Szabolcs, Z.; B. Nagy, Zs. | Marfan-szindróma,  
Marfan Regiszter, biobank, DNS, genetika



Semmelweis Egyetem  
<http://semmelweis.hu>

Fejlesztési rendellenességek, genetikai  
háttérű betegségek

Prof. Dr. Kiss András  
Ph.D., D.Sc.

# Abraham Lincoln

## Marfan –syndromás esetek



LAM (Lege Artis Medicinae) 

### Marfan szindrómás volt Oszama Bin Laden?

Pár nappal azután, hogy egy pakisztáni házban egy amerikai haditengerészeti alakulat, a Navy SEALs rajtaütött Oszama Bin Ladenen, máris megindultak a találgatások, miszerint nem is a fejébe küldött golyó, hanem egy rejtélyes betegség, a Marfan szindróma végzett a terrorista vezérrel.

Dr. Steve R. Pieczenik, korábbi állami tisztviselő már évekkel ezelőtt azt nyilatkozta, hogy véleménye szerint Bin Laden már 2001-ben meghalt egy genetikai rendellenesség következtében. A szeptember 11-i terrortámadás után orvos szakértők elemezték ki Bin Laden magasságát, testalkatát, nyurga végtagjait és hosszúkás arcát, melyek mind a Marfan szindróma jellegzetes tünetei. A betegségnek kevésbé látványos velejárói is vannak – például ízületi gondok és szívproblémák -, melyek hirtelen aortaszakadáshoz és ezáltal váratlan halálhoz vezethetnek.

Dr. Richard Devereux csaknem egy évtizeddel ezelőtt szintén így nyilatkozott: „Hosszú ujjai, hosszú karjai vannak, a fejformája is hosszúkás, az arca pedig keskeny. Egészen biztosan Marfan szindrómában szenved.”

Dr. Hal Dietz, a John Hopkins Orvosi Egyetem genetikusa azonban nincs erről meggyőződve. „Bin Ladennek nem voltak mélyen ülő szemei, sem koponya deformitása, és szívbetegségéről sem tudunk, továbbá gyermekein sem látszik a betegségnek semmi jele. Ez az egész nem több pusztán spekulációnál” – fejtette ki véleményét.







# Ehlers-Danlos syndroma

- 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)

Paganini





# Neurofibromatosis (Recklinghausen betegség)

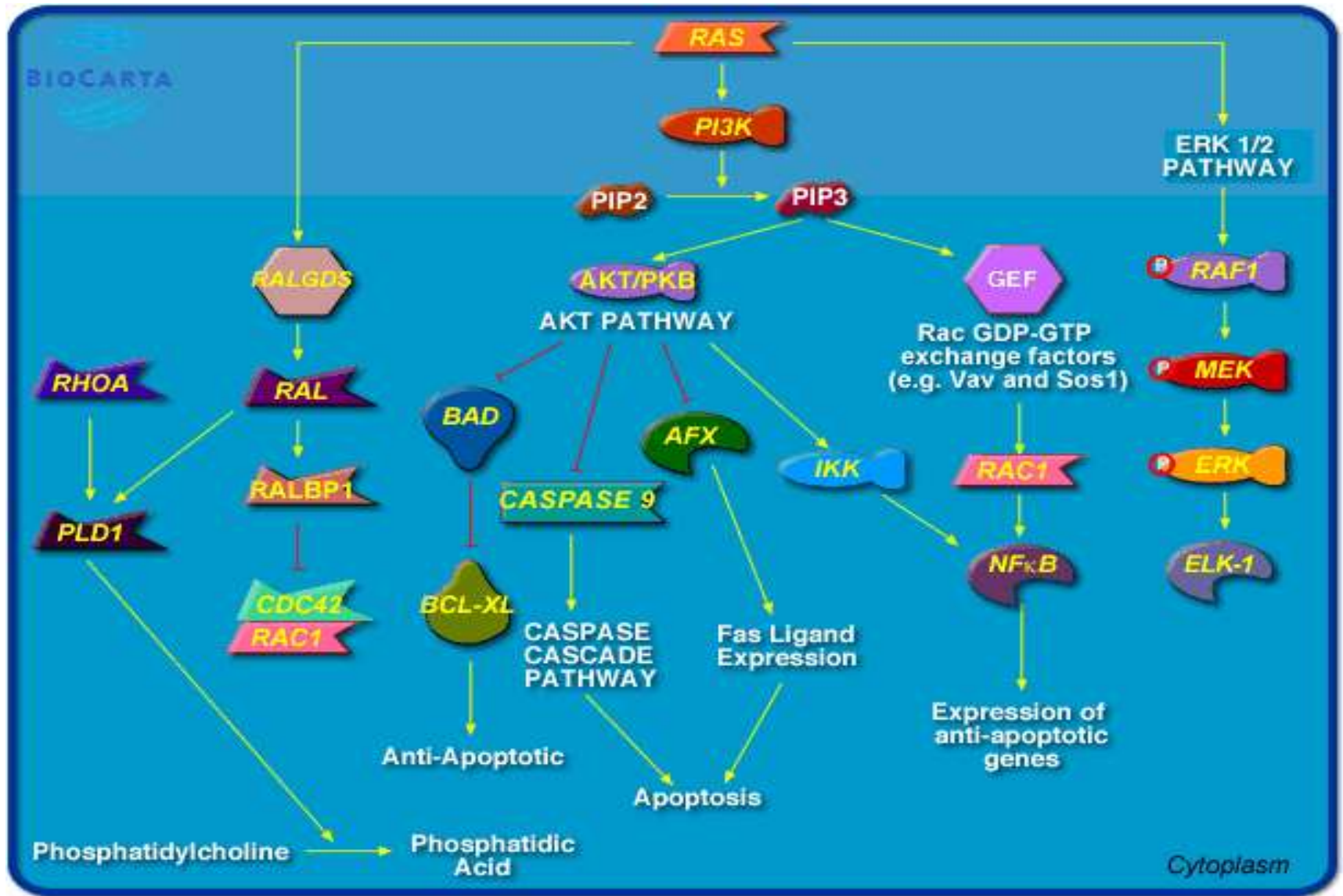
↪ **Előfordulása 1:3000**

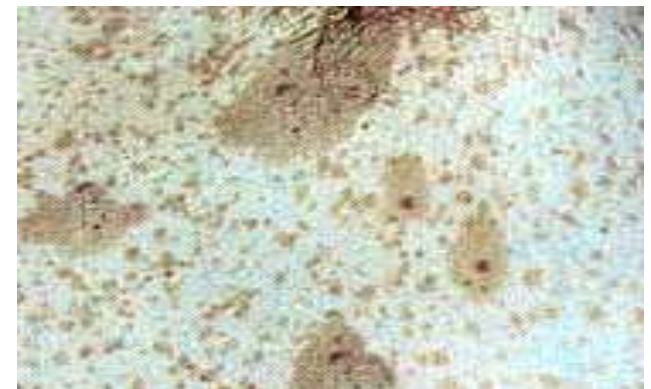
↪ Neurofibromin: a RAS jelátviteli utat szabályozza.

↪ **Formái:**

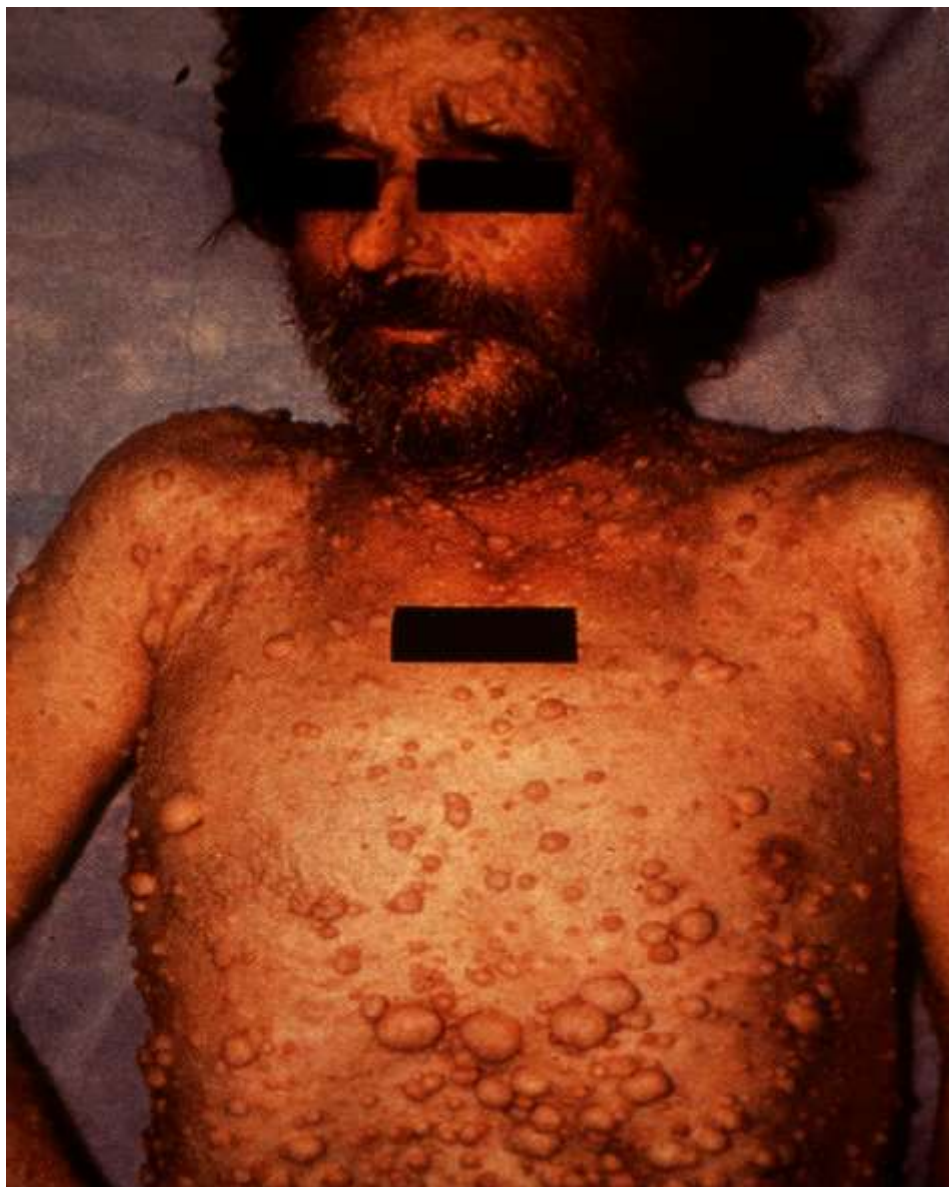
- **NF1: testszerte neurofibromák, opticus gliomák, café au lait foltok**
- **NF2: bilateralis acusticus neurinómák (hallóideg schwannoma), submucosus neurofibromák, schwannomák**











# Polycystás betegség

---

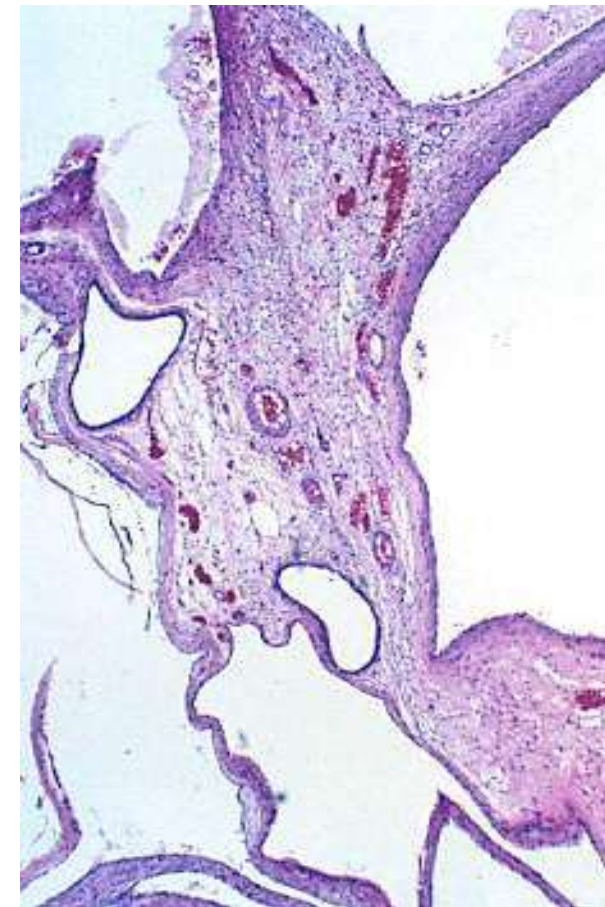
- ↪ Felnőtt típusú polycystás vese
- ↪ Polycystás máj
- ↪ Polycystás tüdő
- ↪ Agyalapi artériás aneurysma







## Autosomalis Domináns (felnőőtkori)

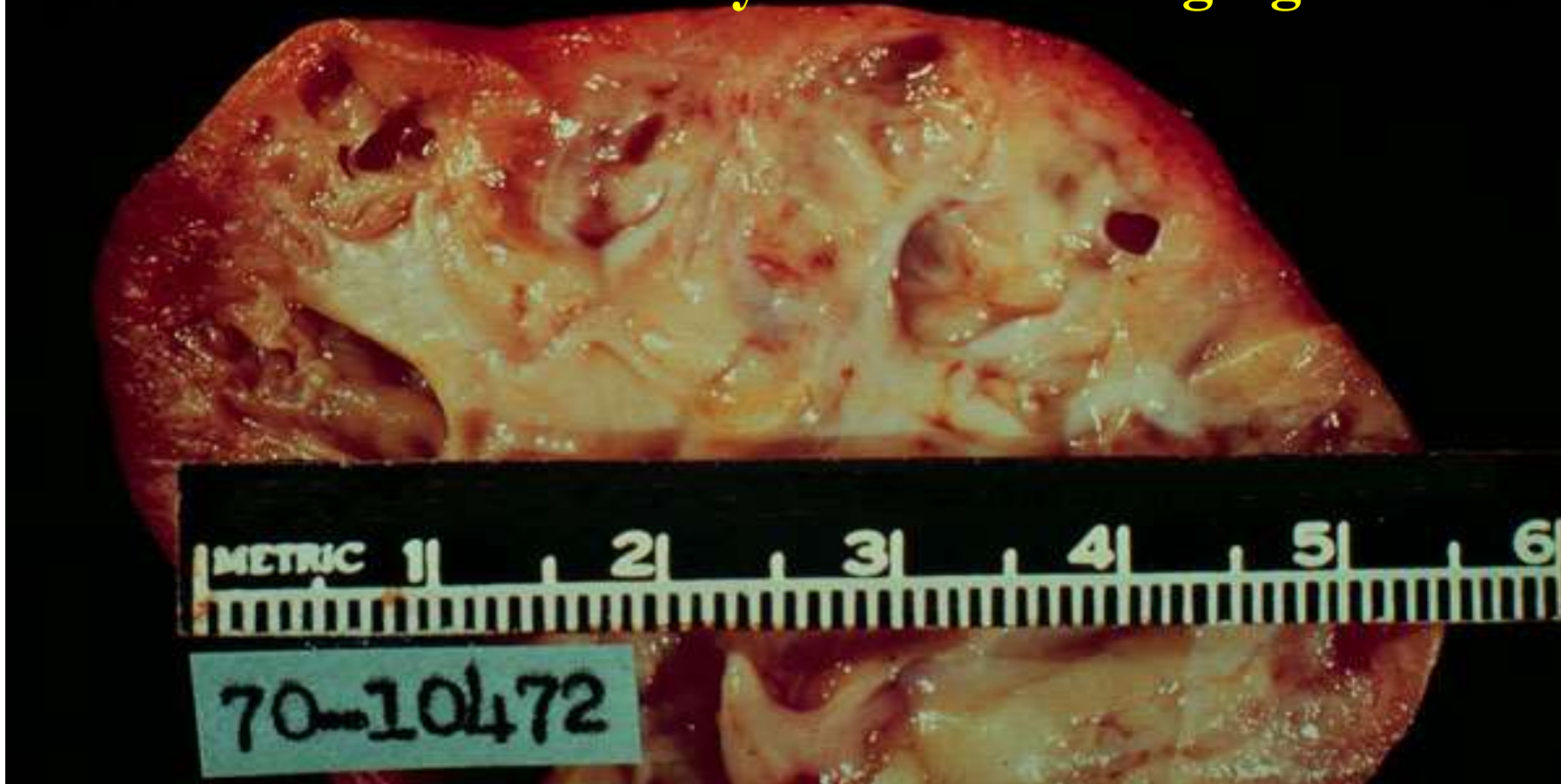




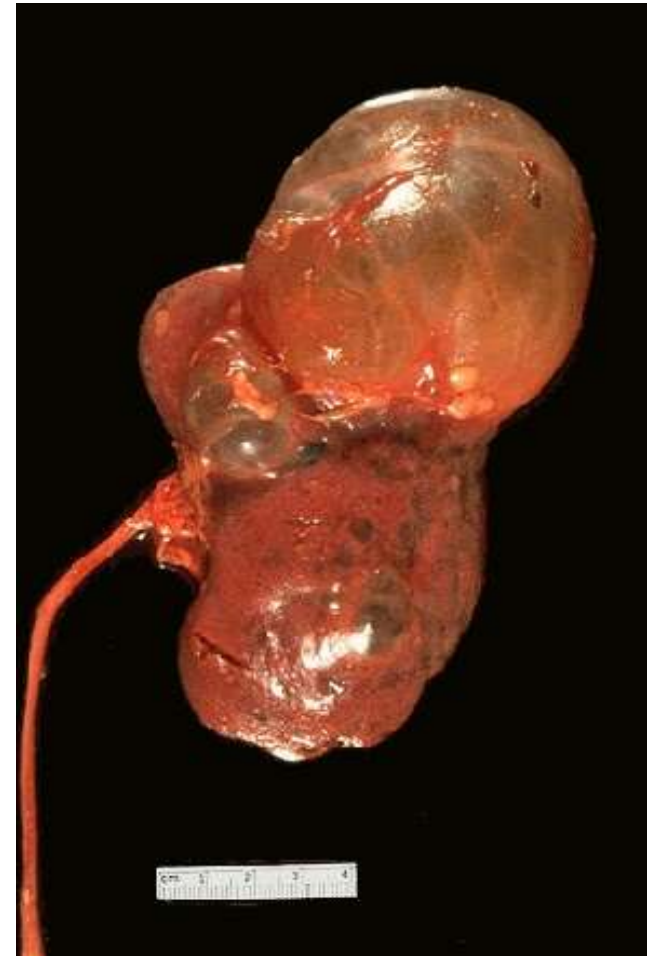
## Gyermekkori (Infantilis typus) Polyzystas (IPKD)



## Medullaris cystikus vesebetegség

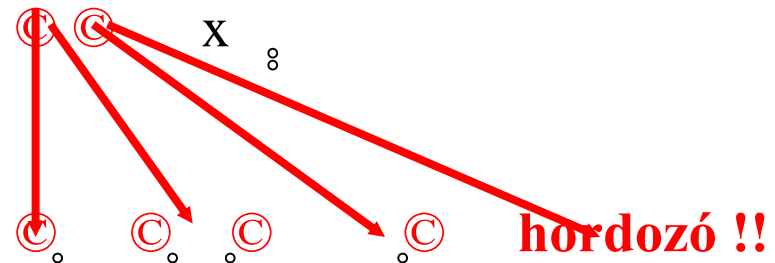
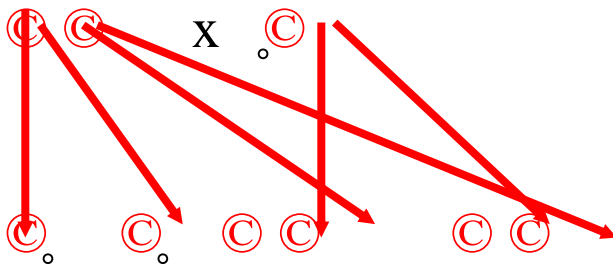


## Egyszerű cysta













# Autosomalis recesszív öröklésmenet

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





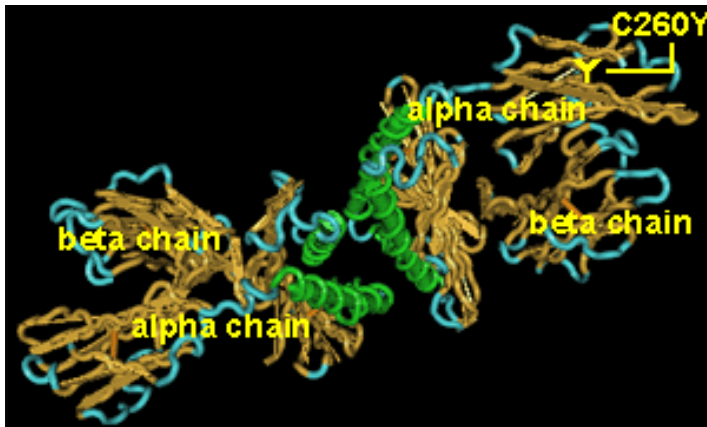
# Autosomalis recesszív betegségek

-  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.

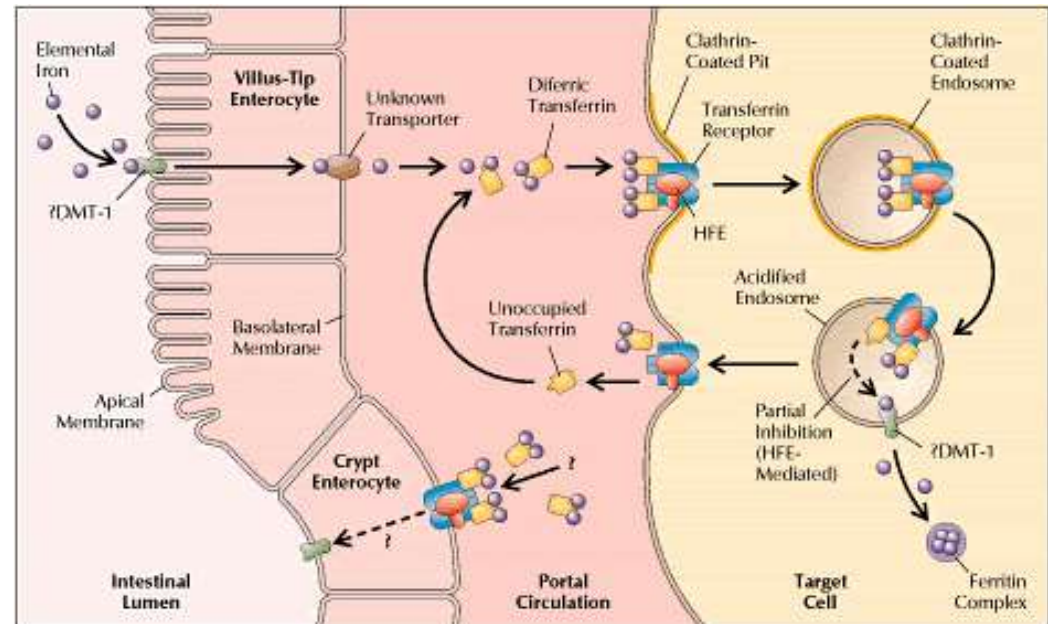
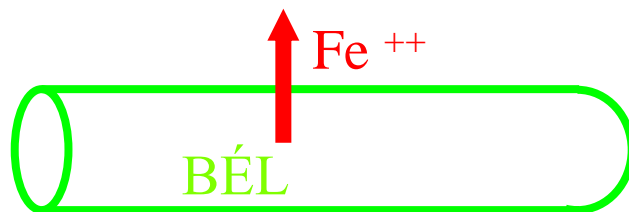


Illustration: Seward Hung

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, 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 =

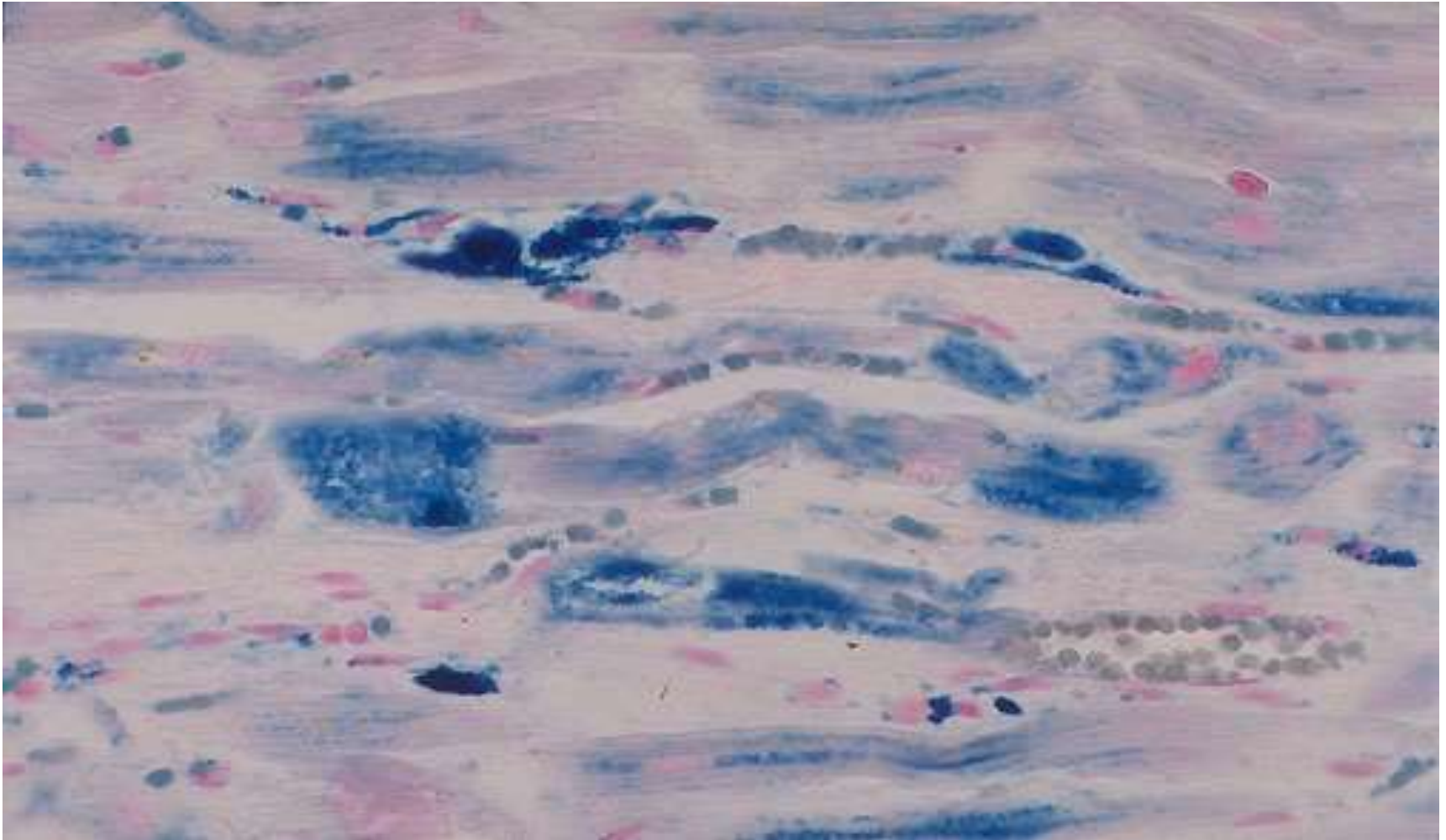
»Bronzediabetes«

Hear insuffitienty – cardiomyopathy

Haar loss

*acquired* Hemochromatosis e. g. transfusions-hemochromatosis

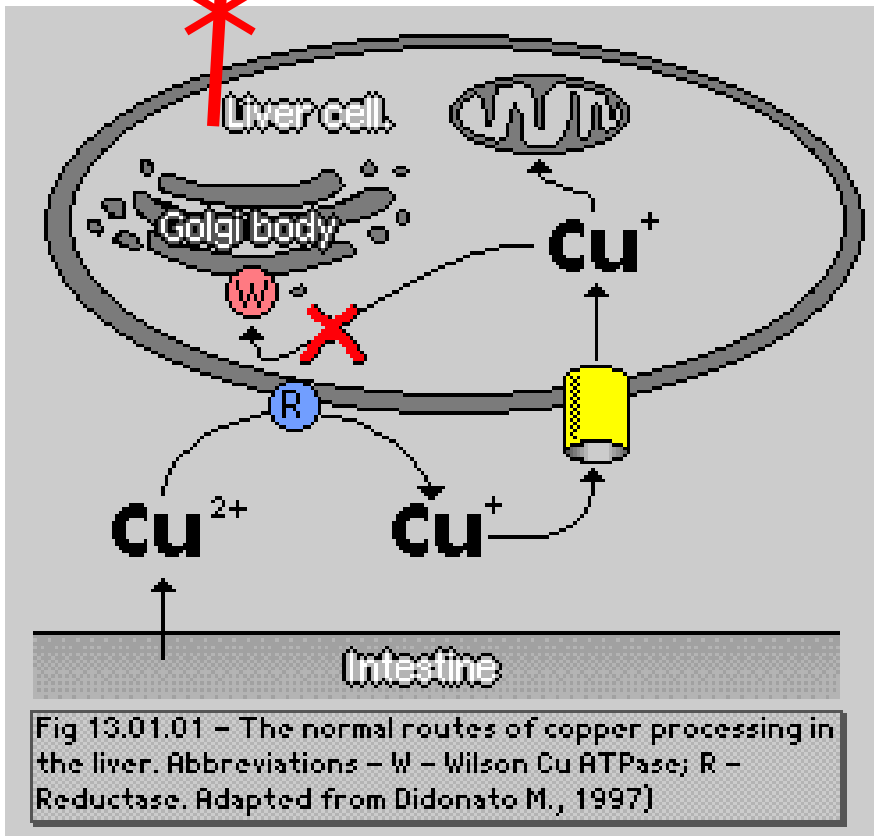




hemochromatosis, with excessive iron deposition - Prussian blue iron stain the excessive deposition of iron leads to heart enlargement and failure



EPEÚT



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

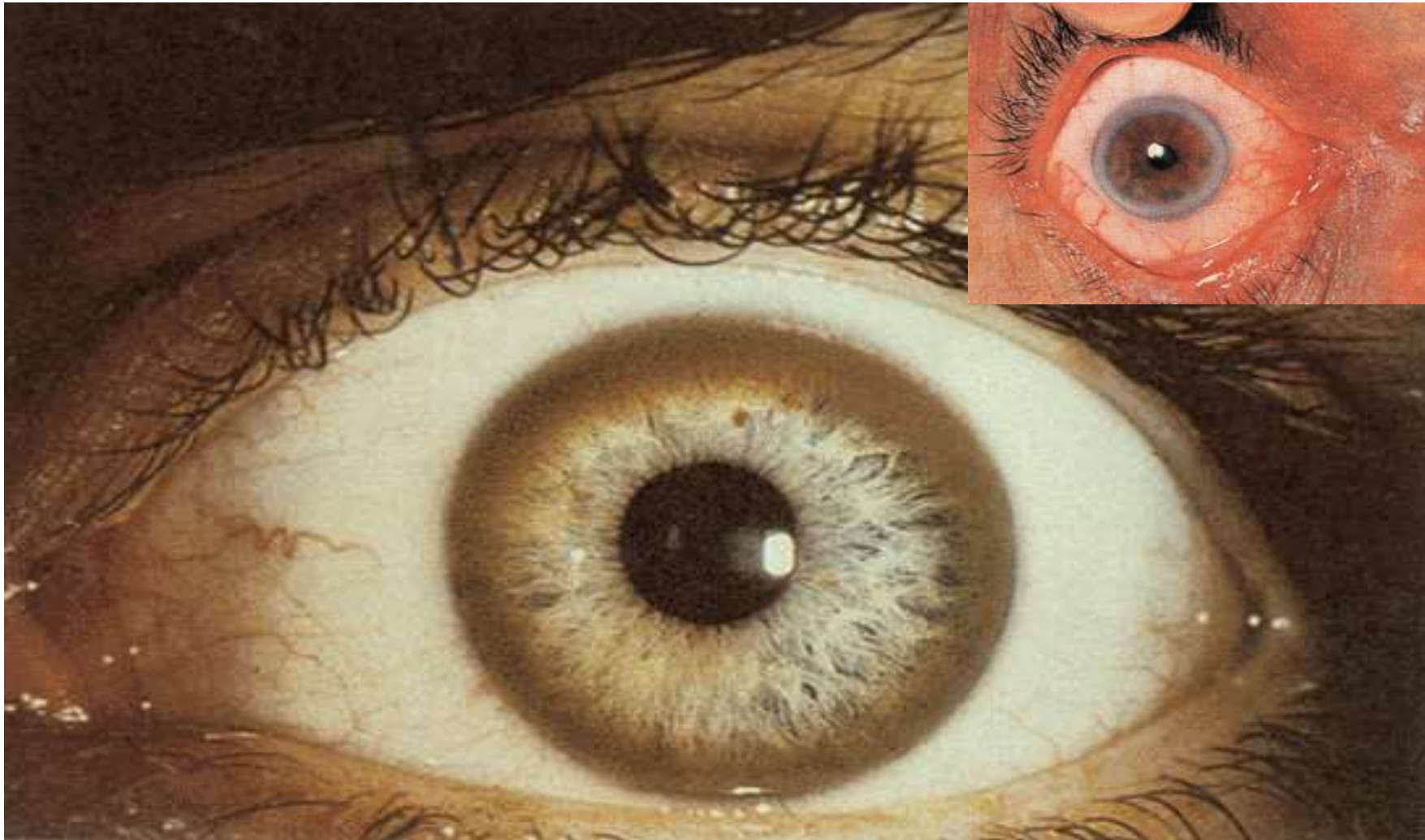
Brownish-greenish limbus-close corneal ring

1-3 mm width

determined by copper deposition



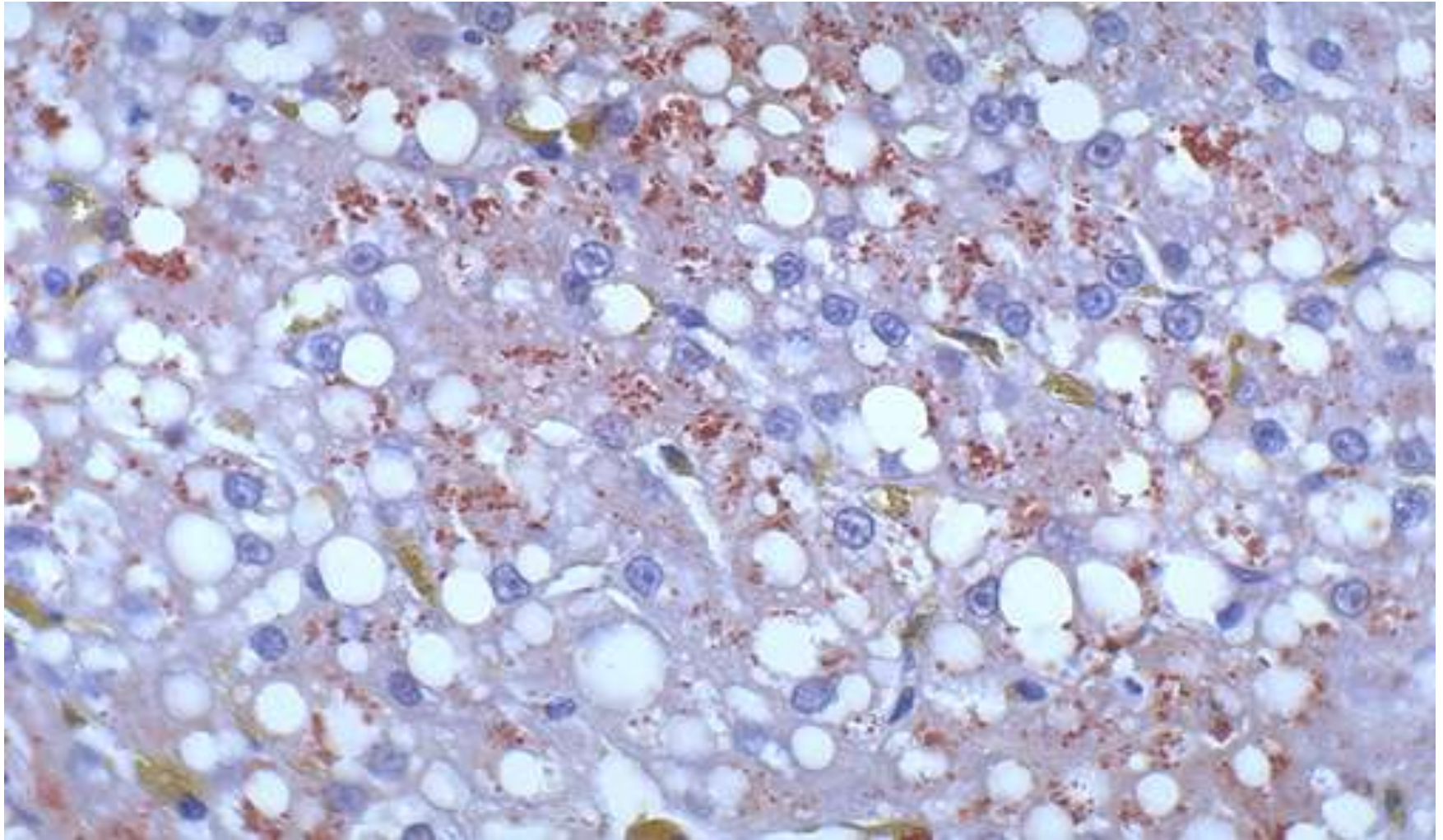




Kayser-Fleischer Ring

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-foszfataz szint következménye

Májelégtelenség

haemorrhagiás diathesis – Thrombozytopathia a glykogén lerakódás miatt

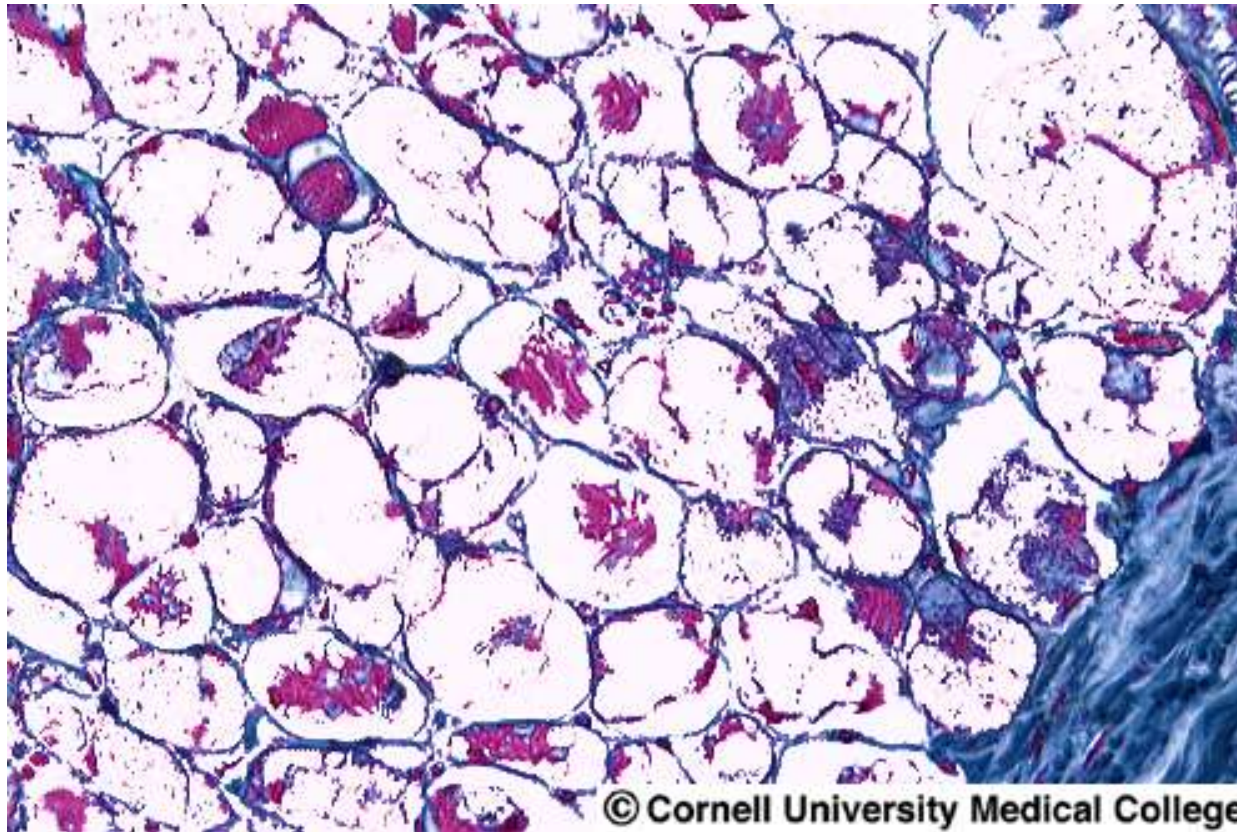
később megnagyobbodott vesék (»Nephromegalia«)

Infantilismus - adiposogenitalis típus

sclera dystrophia

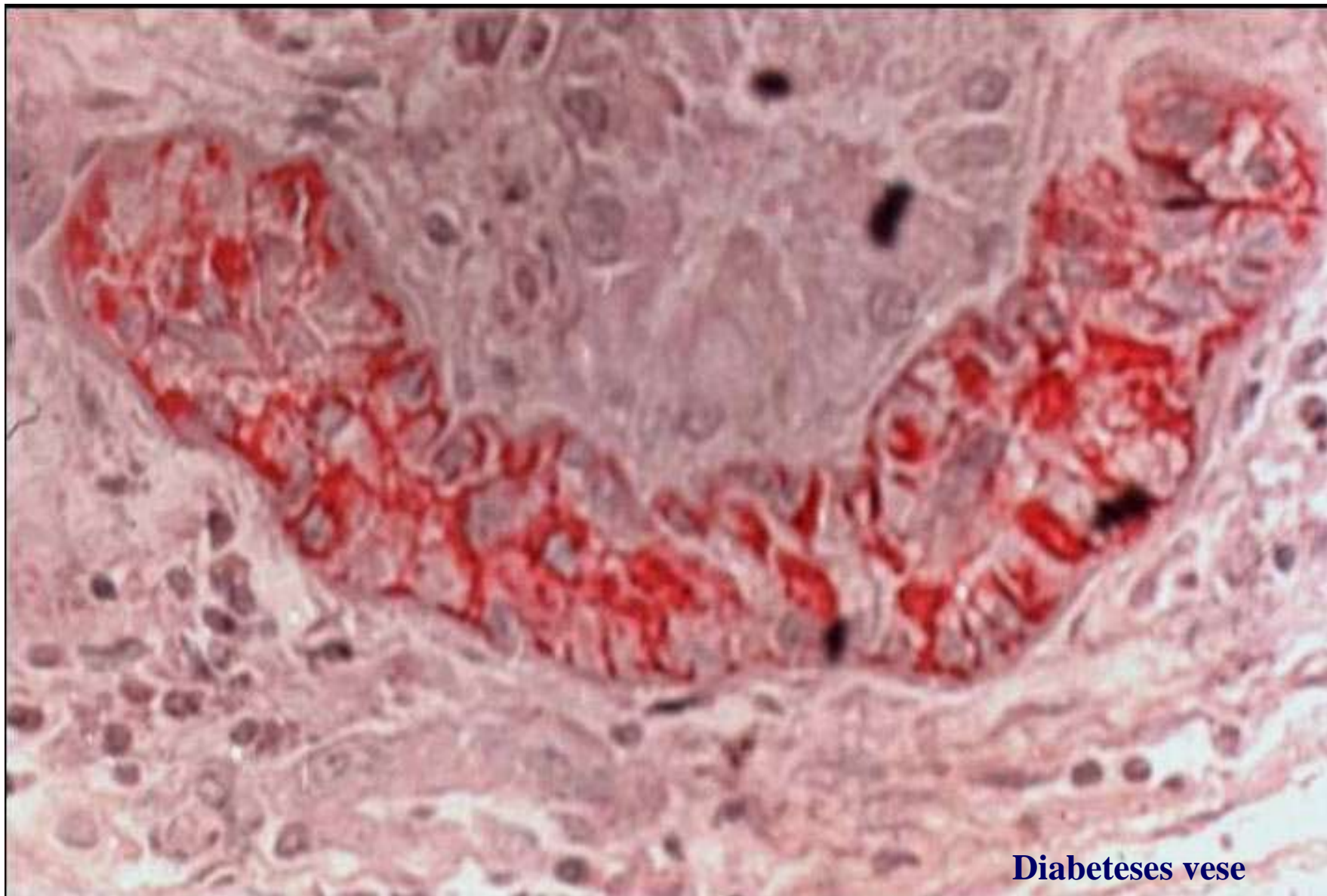






## Glycogenosis





**Diabetesez vese**





# 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, gangliozid) - 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)

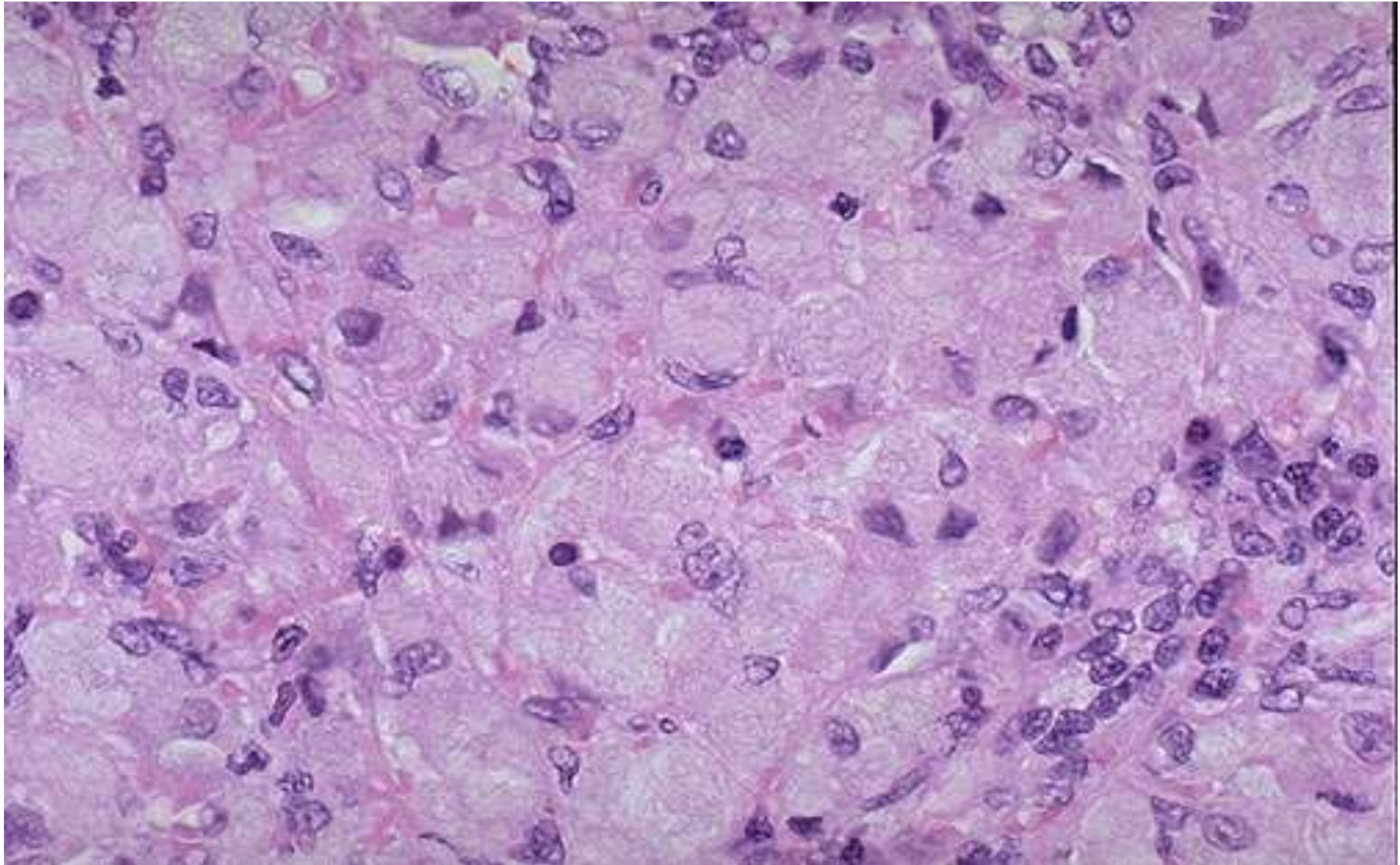
**Mucopolisacharidosis** - GAG (Heparan Sulfát, dermatan sulfát) - **ballon sejtek**, mentalis  
retardáció

és hepatomegalia - **lysosomalis**

Hurler kór. - gargoylismus

Hunter kór. – X- recesszív

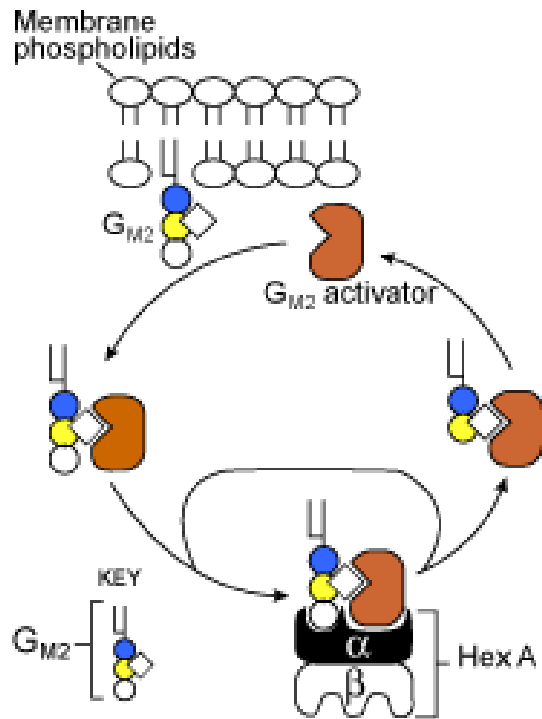




## Splenomegalia - morbus Gaucher

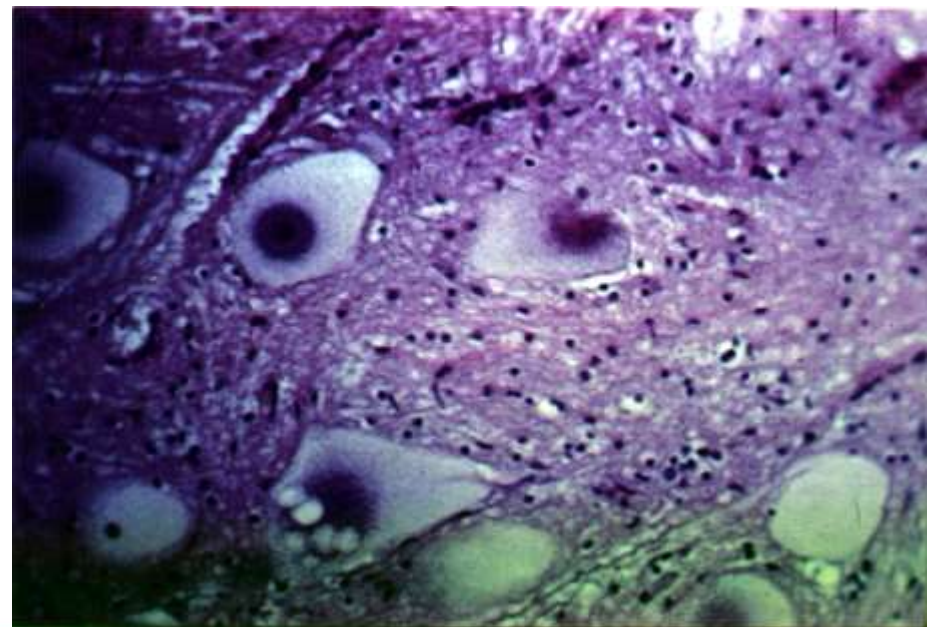
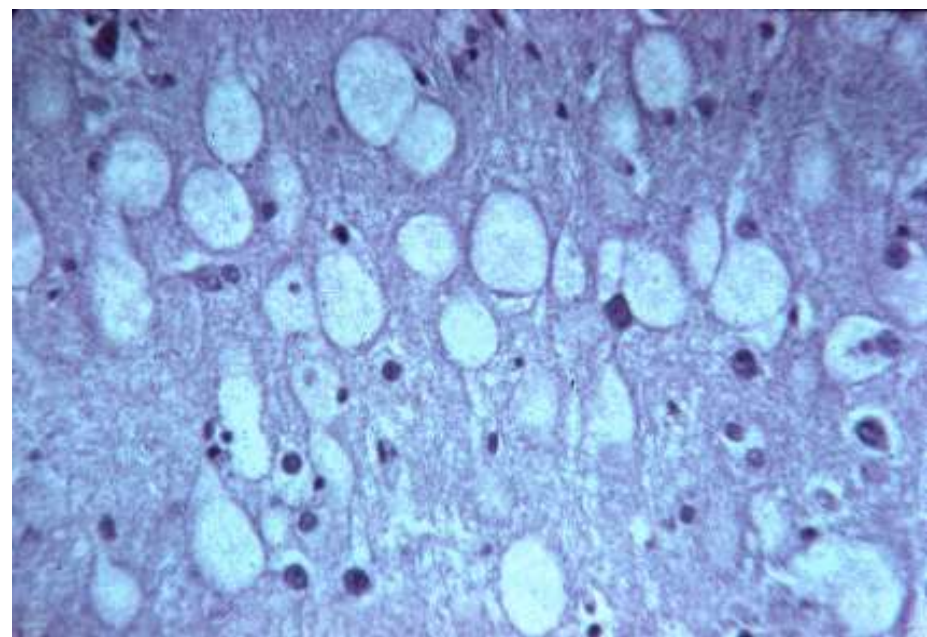




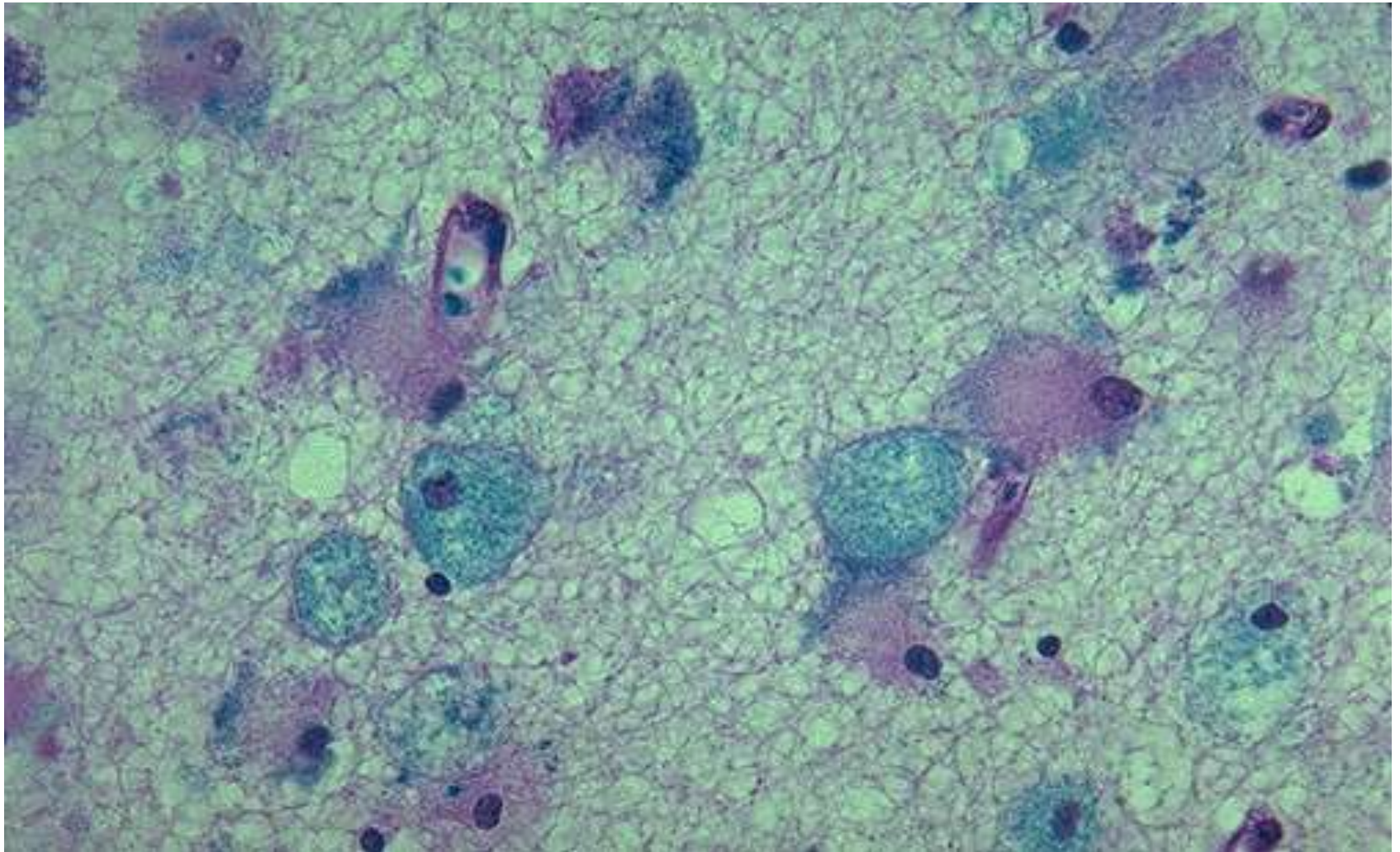


## Tay-Sachs kór

Model for  $G_{M2}$  ganglioside metabolism. Under normal conditions,  $\beta$ -hexosaminidase works in the lysosome of nerve cells to breakdown unwanted ganglioside  $G_{M2}$ , 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  $G_{M2}$  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 kórban - 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, 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



## Mucopolysaccharidosisok (Thesaurismosisok)

---

Megváltozott

csont – csontvázrendszer

KIR

visceralis szervek

bőr and endokardium

A savas mucopolysaccharidok zavart lysosomaéi degradációjaa  
(Glykosaminoglykánok)

Glykosaminoglykánok 4 típusa érintett

Kllinikai tünetek: csontváz : fejlődési rendellenességek dysmorphiával  
cornea foltok  
mentalis retardáció



# 3 éves fiú

## 10695/04

---

Klinikai adatok: súlyos fokú splenomegalia,  
Pancytopenia

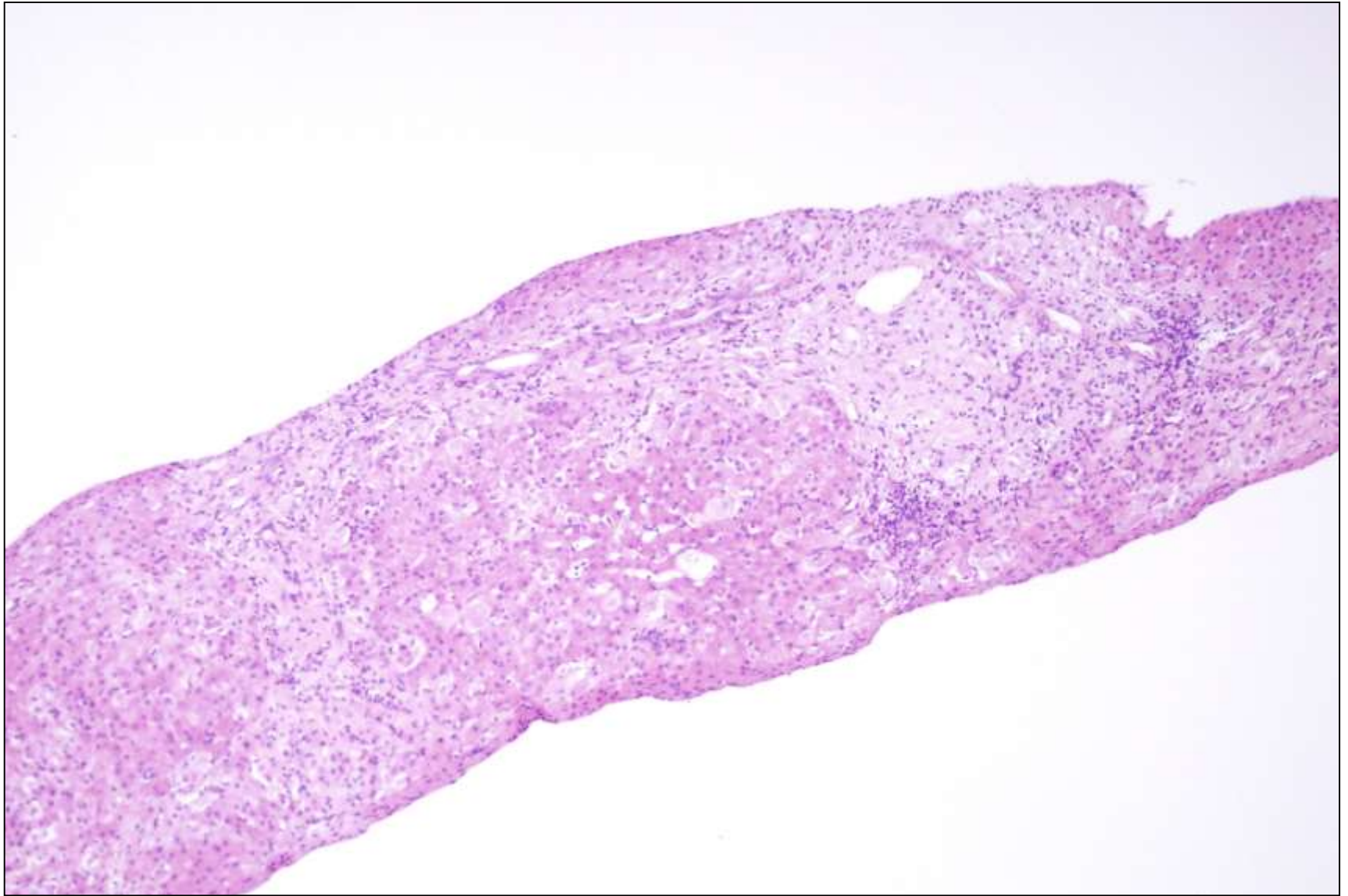
Vírus szerológia: negatív

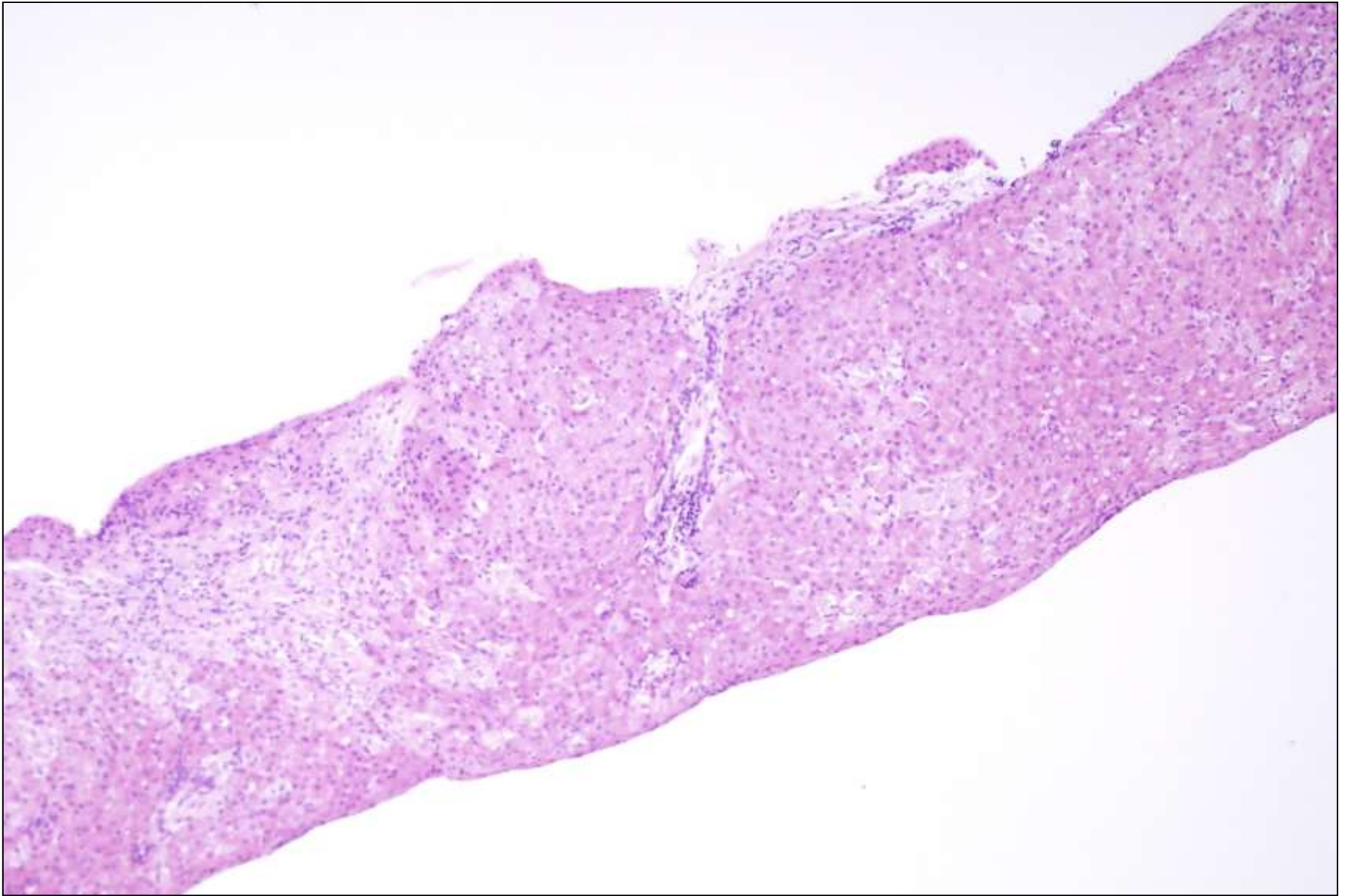
Csontvelő biopszia (aspiráció): (más intézetben)  
negatív

Klinikai diagnosis: hematologiai betegség ?

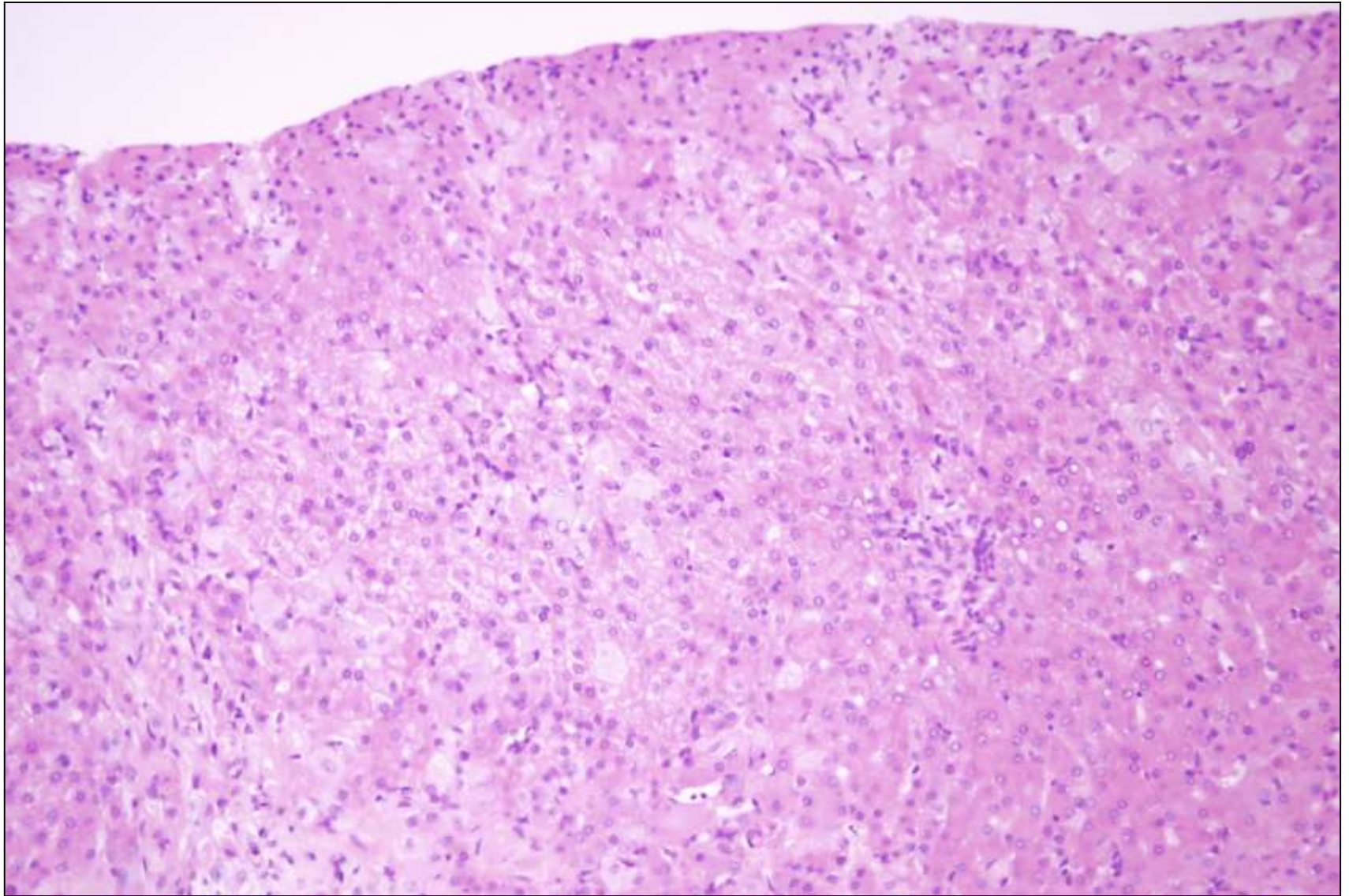




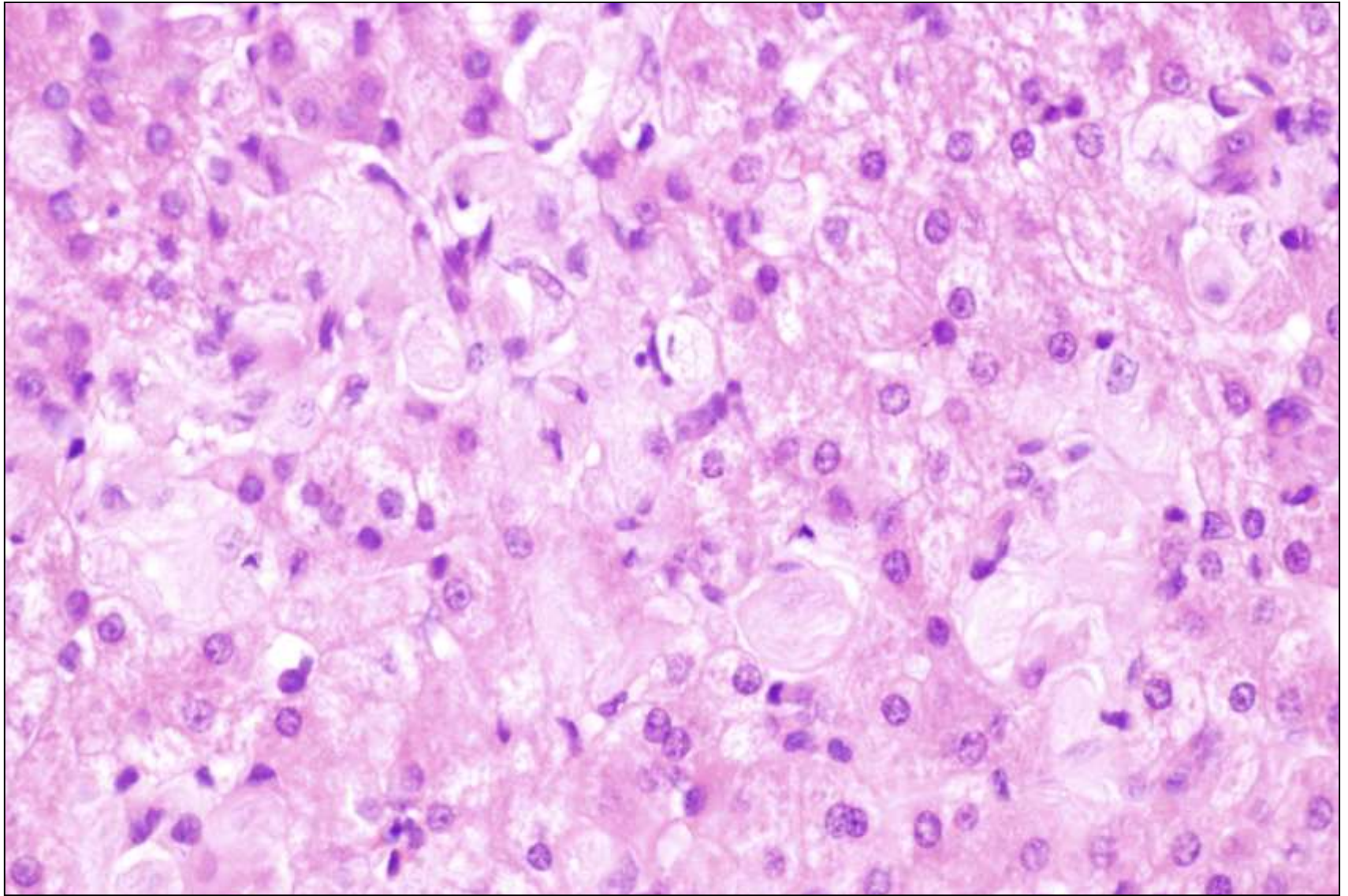




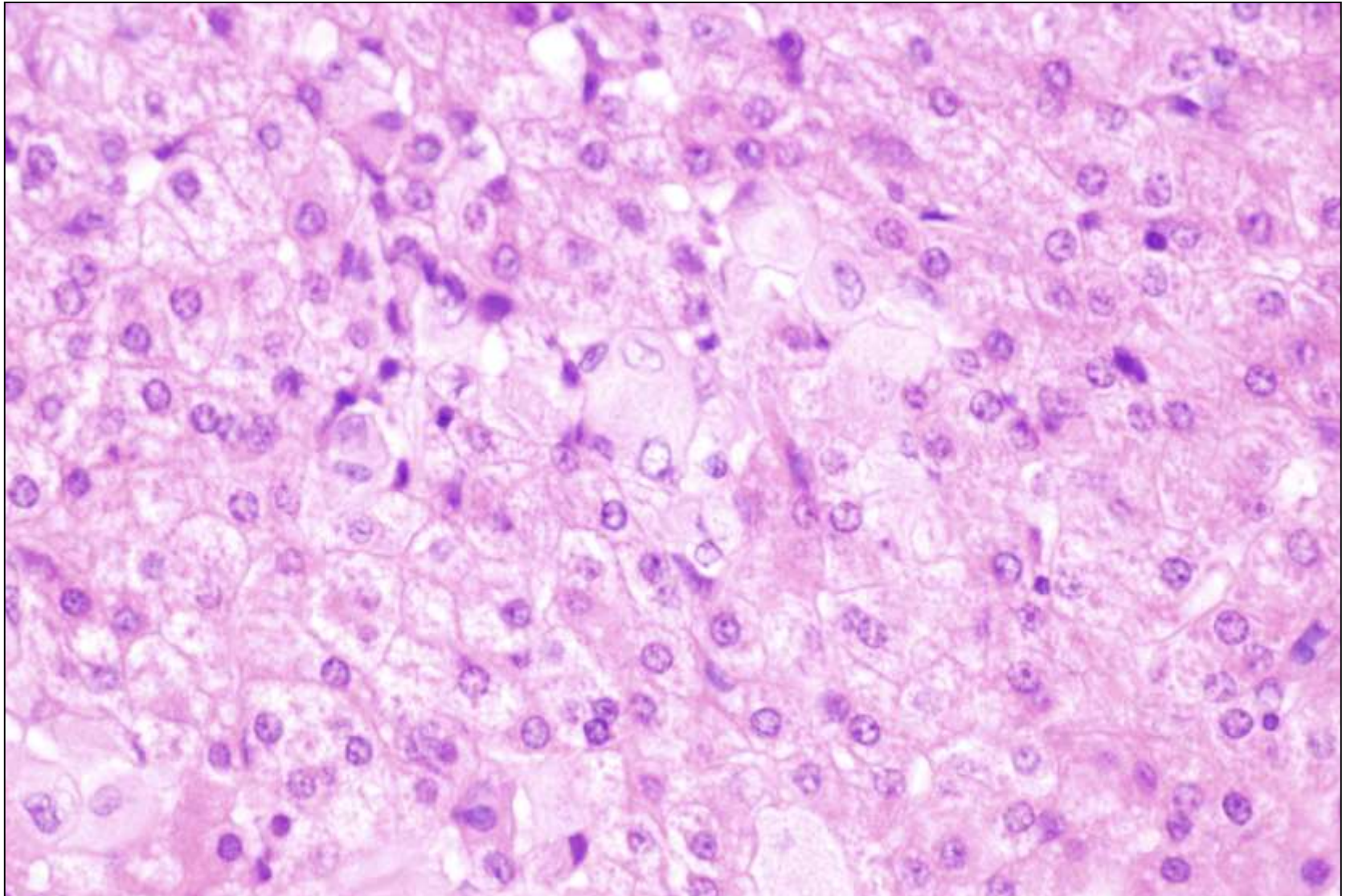


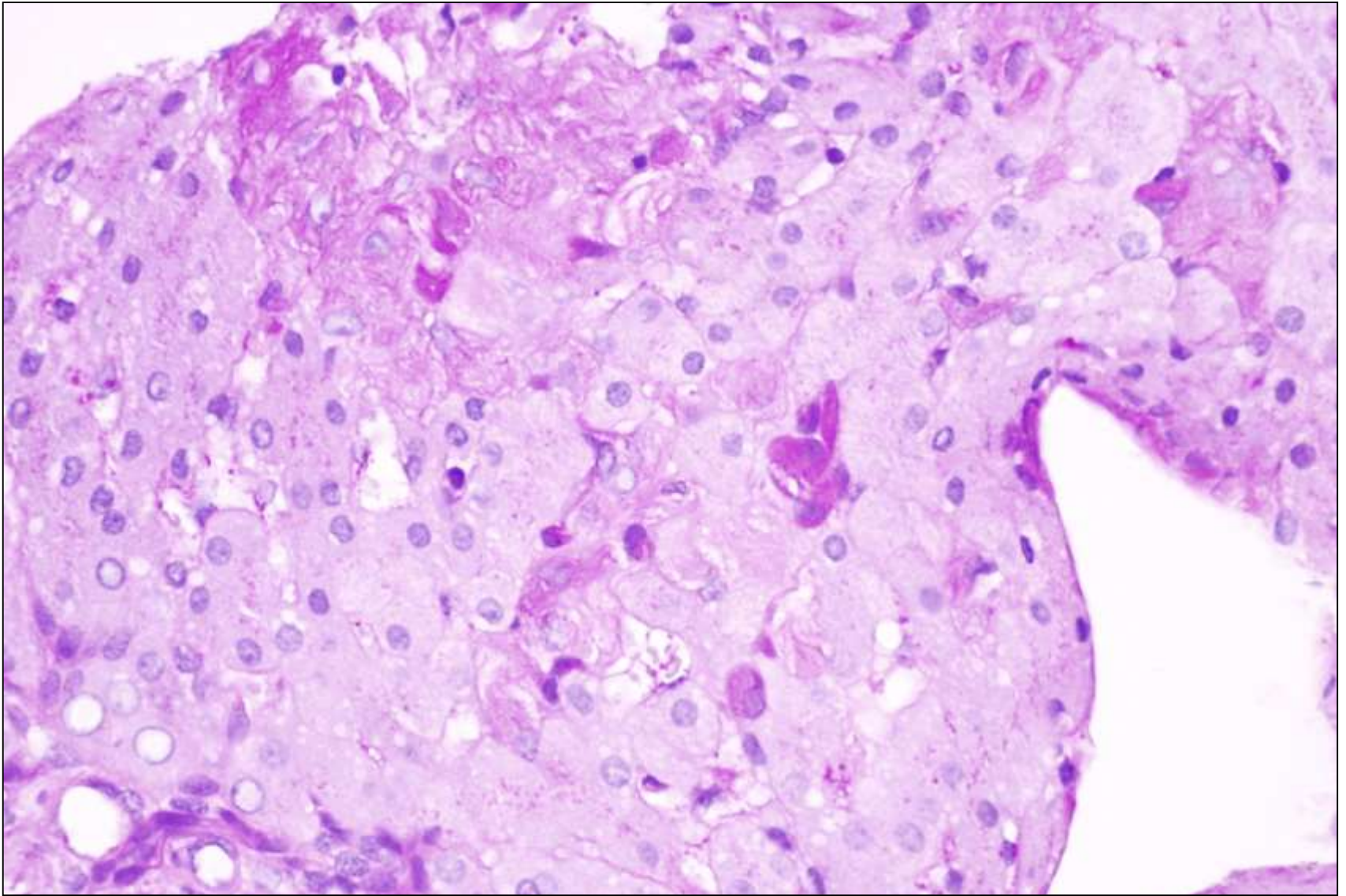




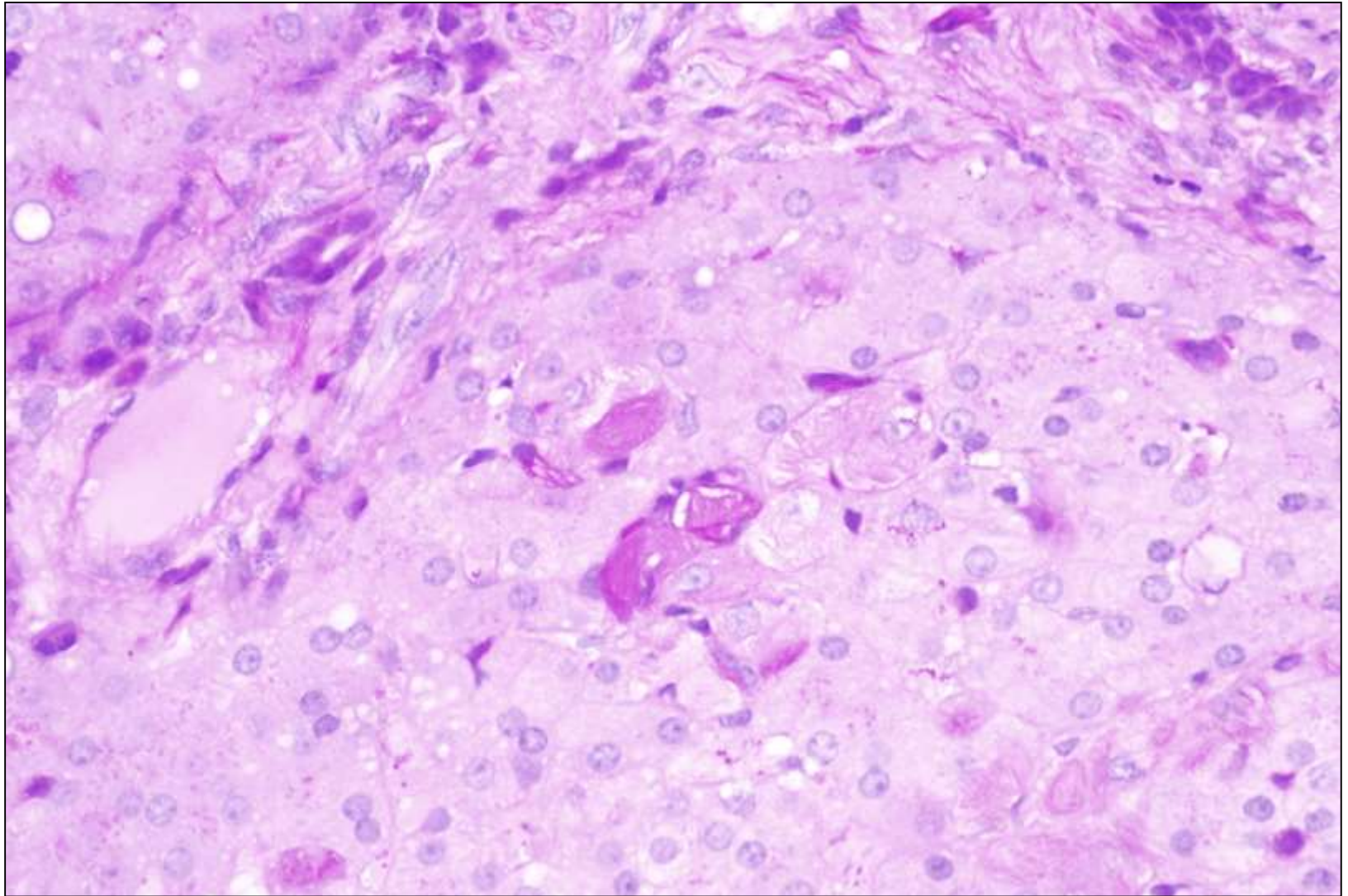












## Diagnosis: Gaucher betegség



## 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 kítotriozidáz 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 kötötten örökítő lysosomalis tárolási betegség, amely az  $\alpha$ -galaktozidáz 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 szervi 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 családfa analízis és a családtagok szűróvizsgálata pedig segít a betegséget örökítő 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  $\alpha$ -galaktozidáz 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 szervi manifesztációk korai diagnosztizálását, szükség esetén speciális kezelését. Kezelő centrumként rendszeresen részt veszünk két nemzetközi Fabry regiszter munkájában és az adatszolgáltatás révén a betegség





# Cysticus 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



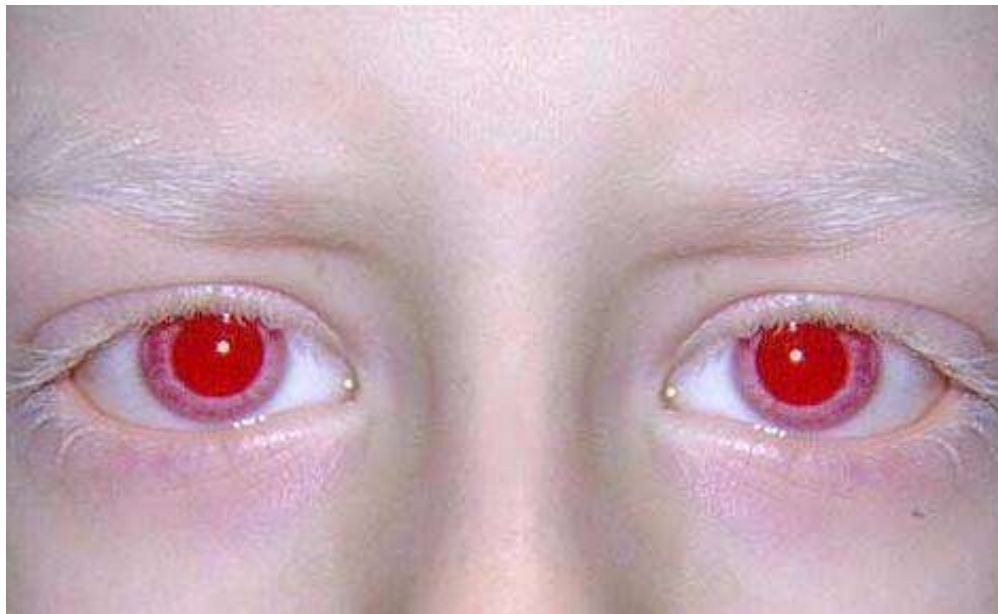
# Phenylketonuria

- ↪ 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







# Ichthyosis congenita



# Nemi chromosomákhoz kötött betegségek

- ↪ Mind X chromosomához kötött (Y chromosoma mutatio lethalis)
- ↪ Beteg apa minden leánygyermek hordozó
- ↪ Beteg apa összes fiúgyermek egészséges
- ↪ Hordozó anya minden fiúgyermek beteg



# X domináns betegség(ek)

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



# X recesszív öröklődésmenet

- ↪ Csak a férfiak betegek  
(a homozygota letális)
- ↪ Beteg férfi minden leánygyermeke  
hordozó, minden fiúgyermeke  
egészséges
- ↪ A hordozó nők fiúgyermekeinek 50%-a  
beteg, leánygyermekeinek 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.





*Postmortem Photo Archive of the 2nd Dept. of Pathology;  
Semmelweis University*



# 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)







# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek II.

Prof. Dr. Kiss András Ph.D., D.Sc.

II. Sz. Patológiai Intézet

*Oktatás, kutatás,  
gyógyítás: 250 éve az  
egészség szolgálatában*

*2020. október- november*

# Kromoszóma Defektusok



**Számszerű eltérések**



**Monosomia, Trisomia**

» **OK: Non-disjunction, Anafázis késése**

→ **Mozaicismus**

» **OK: A korai embyogenesisben történt károsodás**



**Strukturális változások**

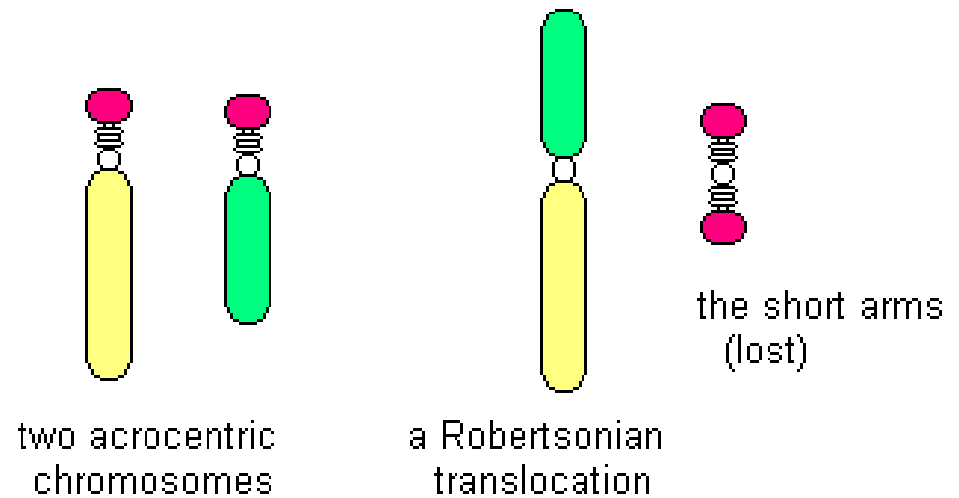
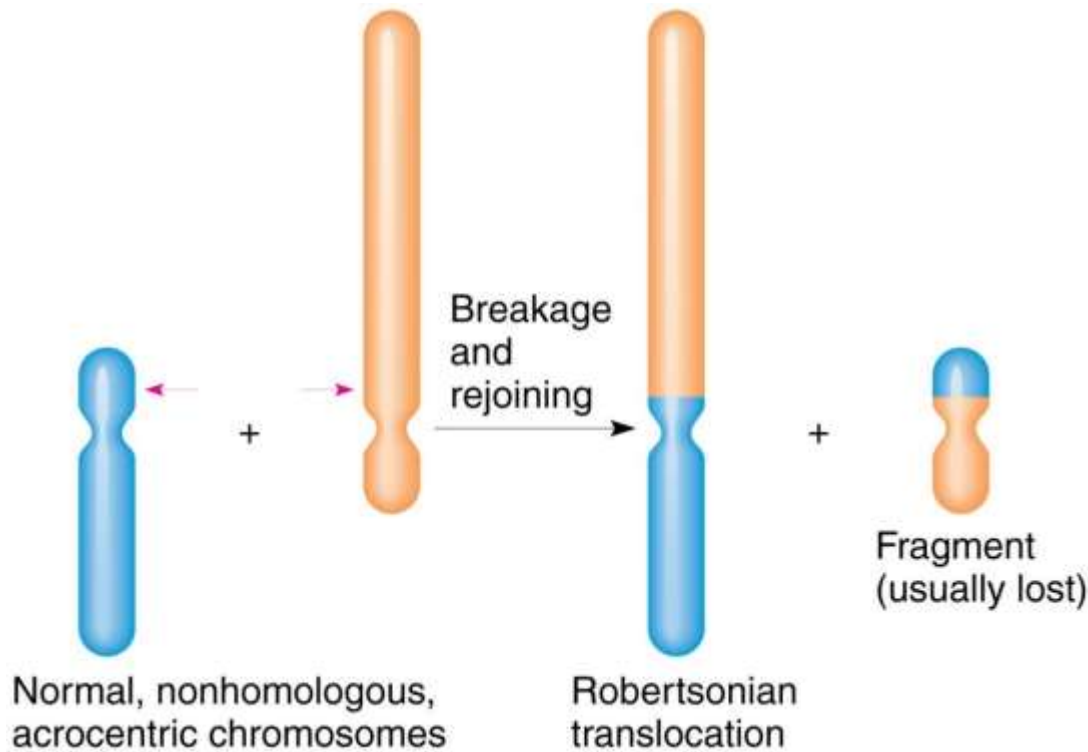
→ **Deletio, Additio**

→ **Inversio**

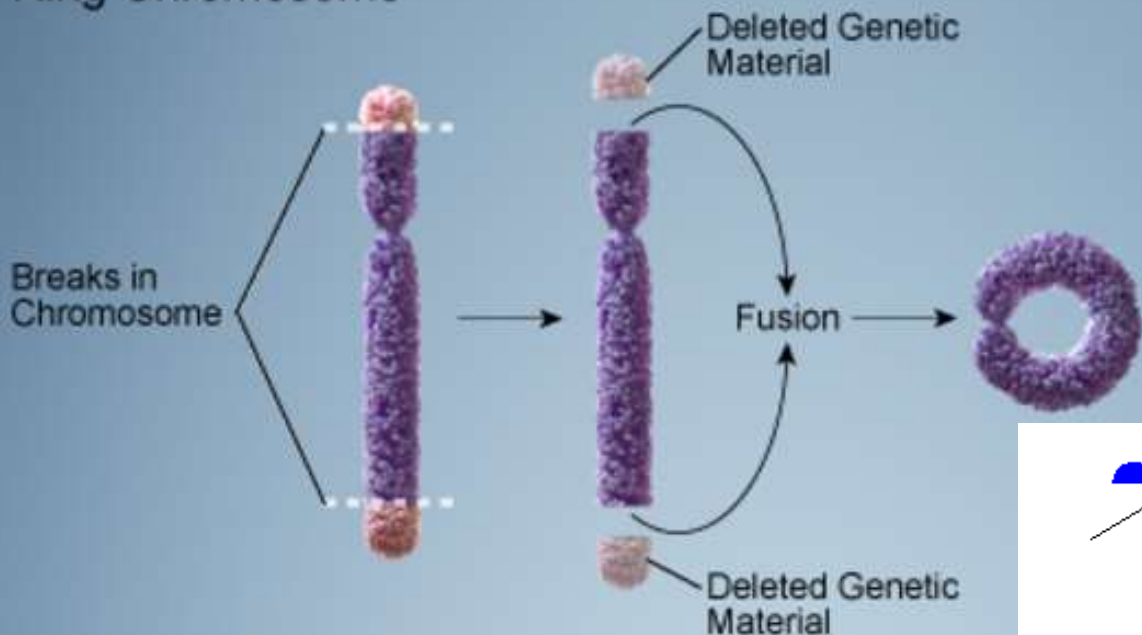
→ **Iso-kromoszóma, gyűrű kromoszóma**



## Robertson transzlokáció (akrális fúzió)

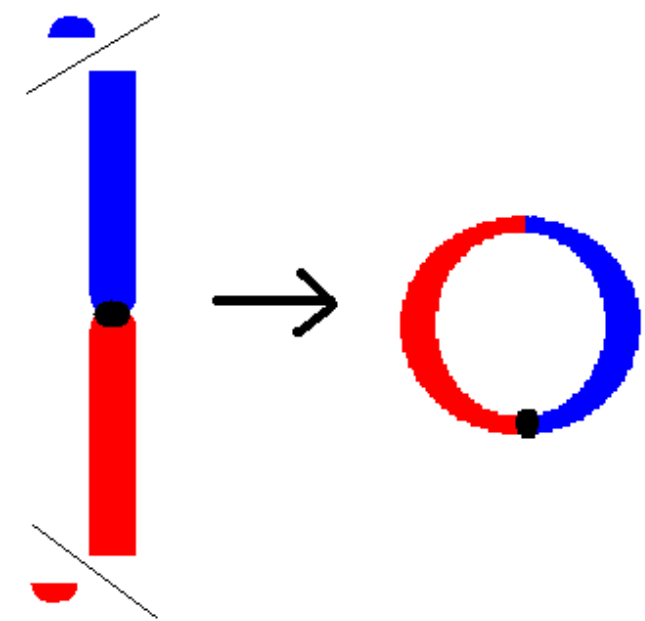


# Ring Chromosome

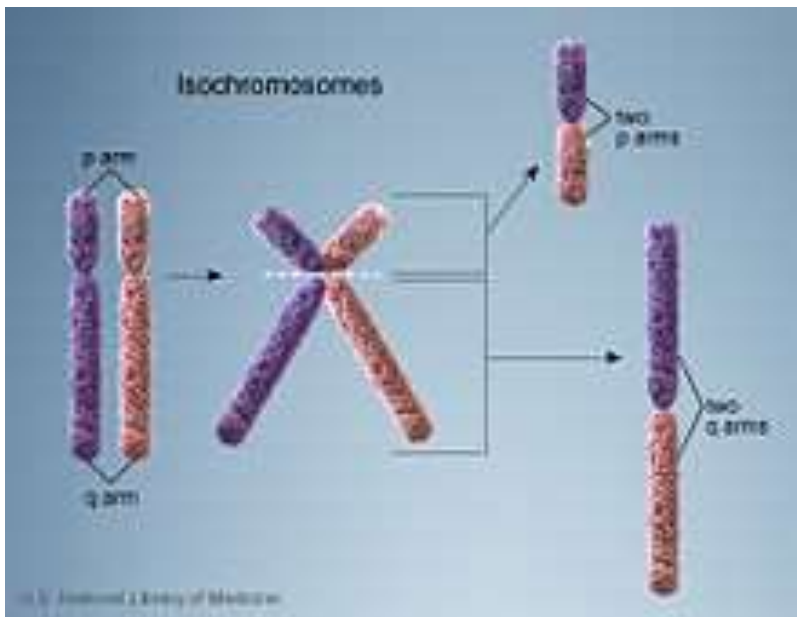


U.S. National Library of Medicine

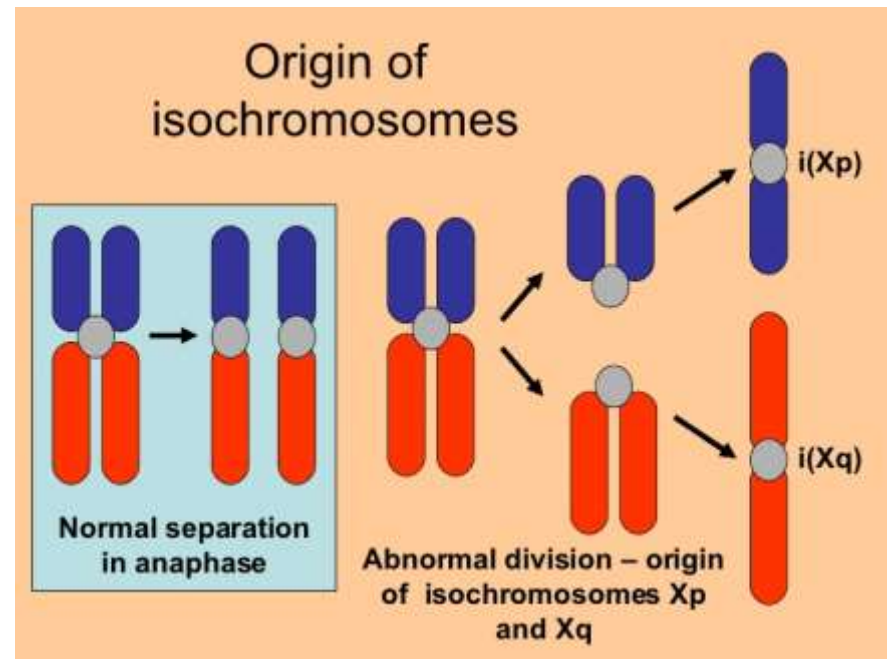
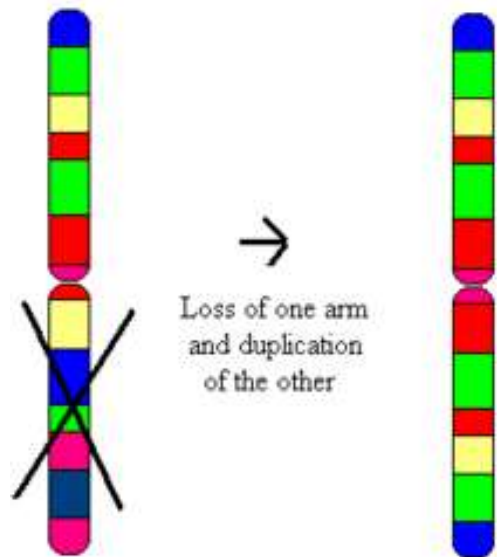
Gyűrű kromoszóma





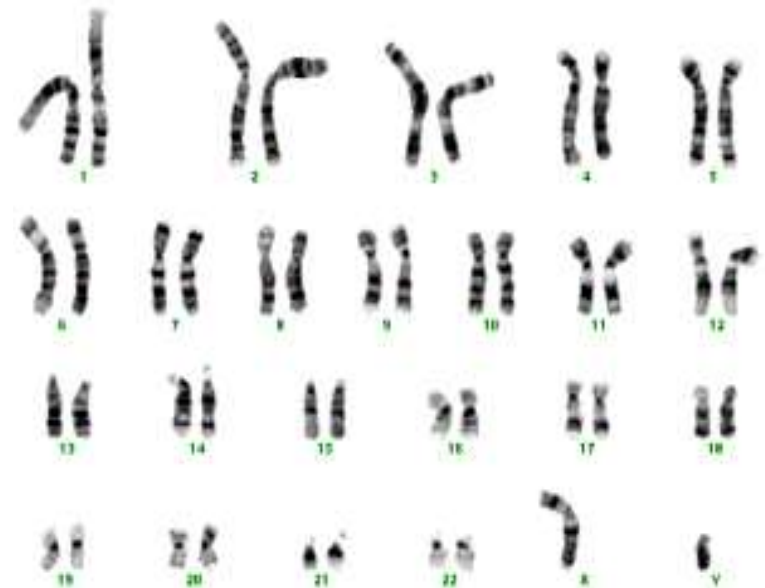
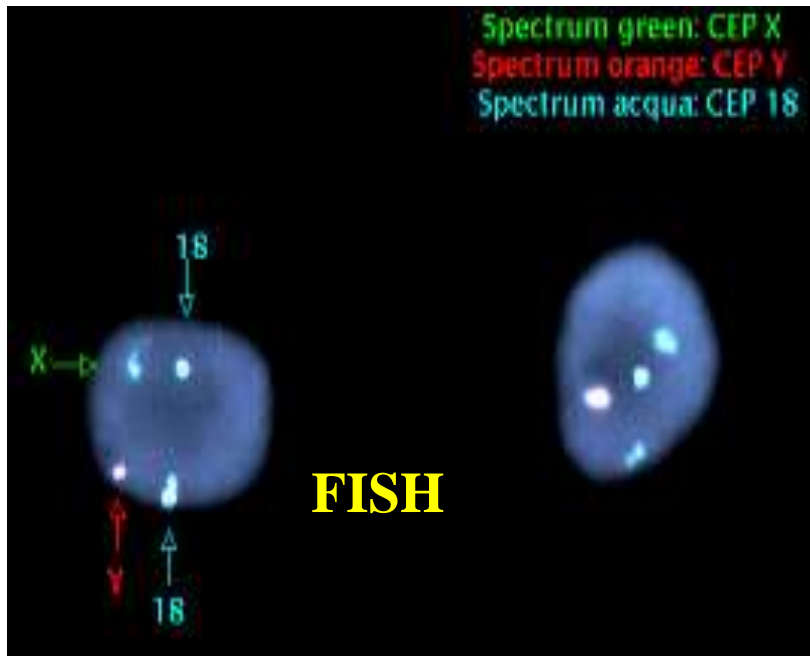


An **isochromosome** is an unbalanced **structural abnormality** in which the arms of the **chromosome** are mirror images of each other.<sup>[1]</sup> The chromosome consists of two copies of either the **long (q) arm** or the **short (p) arm** because isochromosome formation is equivalent to a simultaneous **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.



# MOLEKULÁRIS MEDICINA

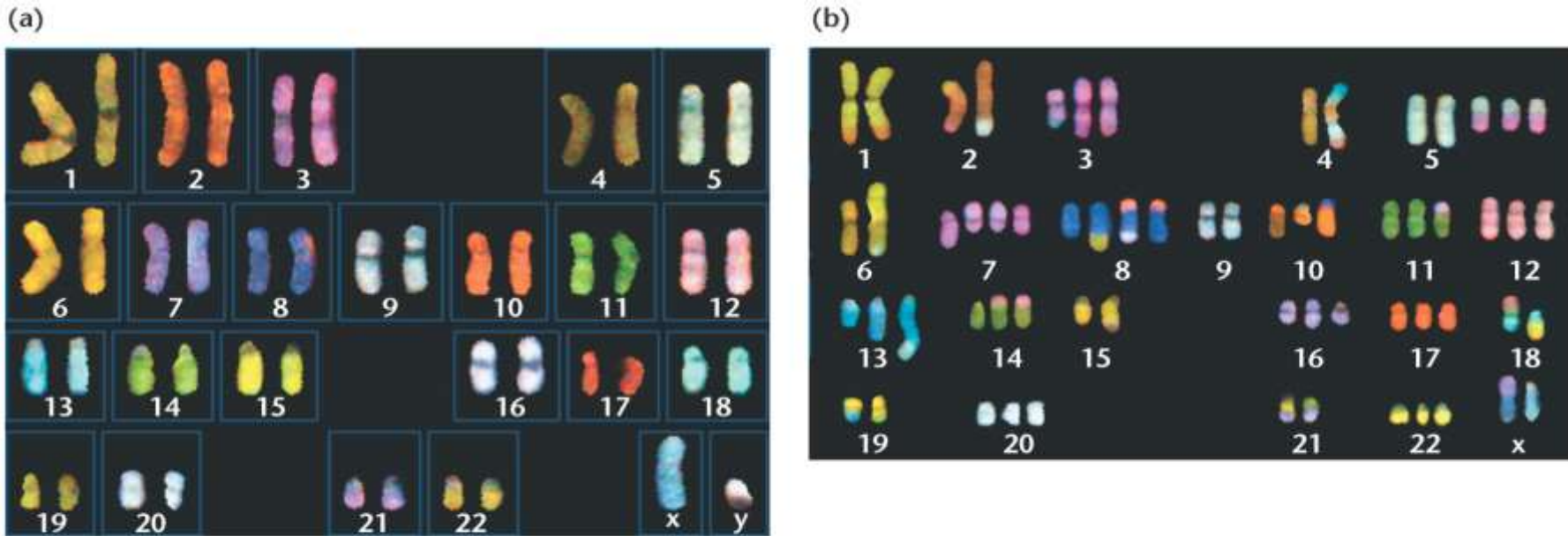
## Cytogenetika



**Cytogenetika- Kariogram**



# Normál sejt és tumorsejt karyotípus



Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

- ↪ Fluoreszcens teljes kromoszóma festés
- ↪ (a) normál sejt (b) tumor sejt számos kromoszómális átrendeződéssel



# Autosomalis kromoszómák defektusai



## Trisomiák:

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



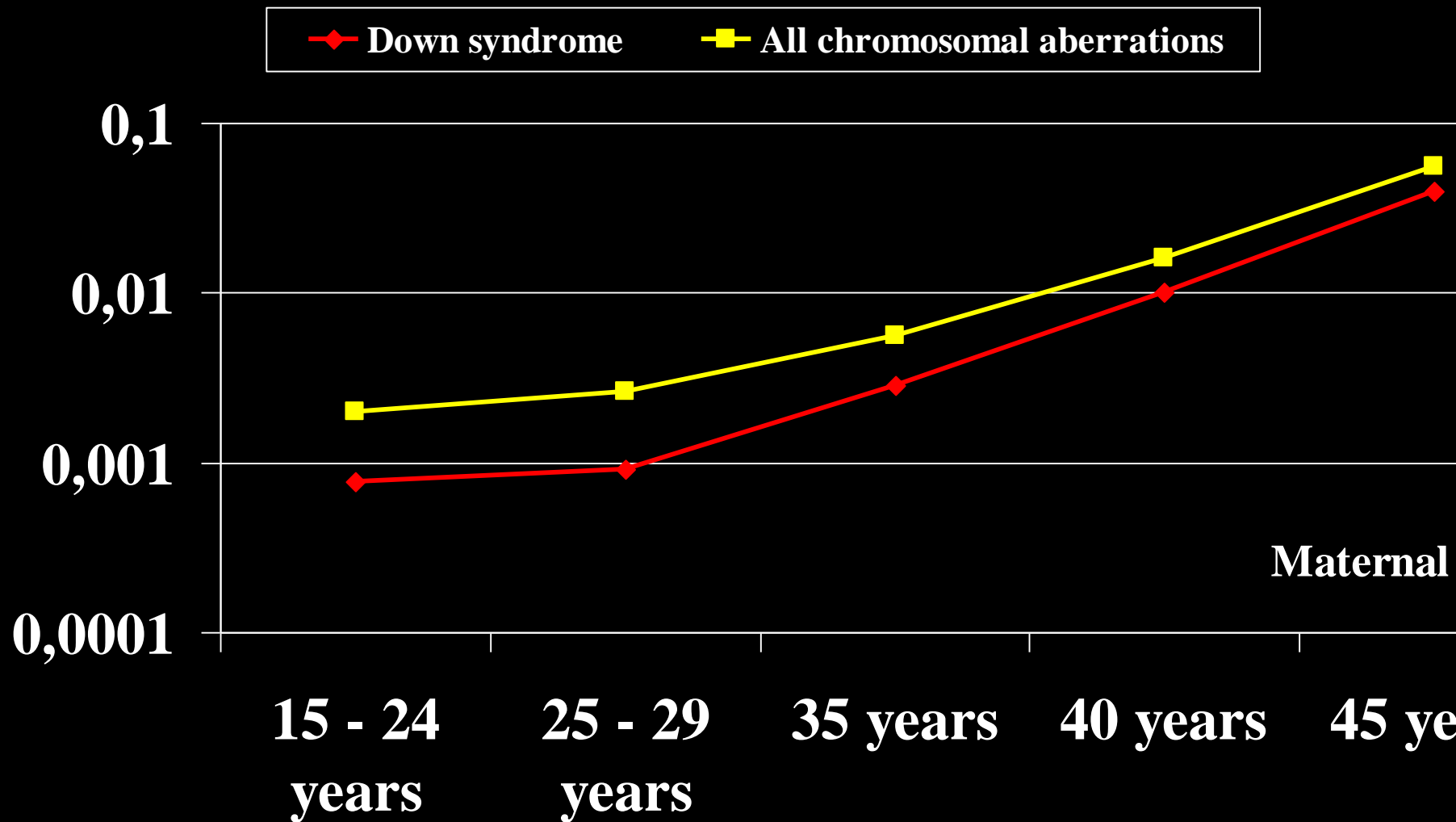
## Deléciók

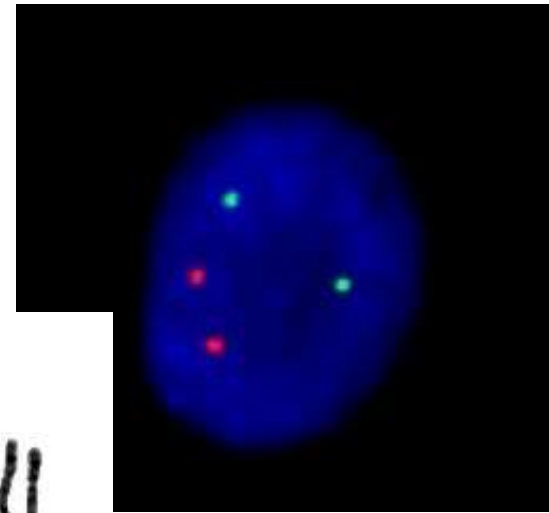
- Cri du chat syndroma (5p deletio)
- 4p deletio





# A kromoszóma abnormalitások gyakorisága





## Down syndroma:

széles, lapos arc

Epicanthus

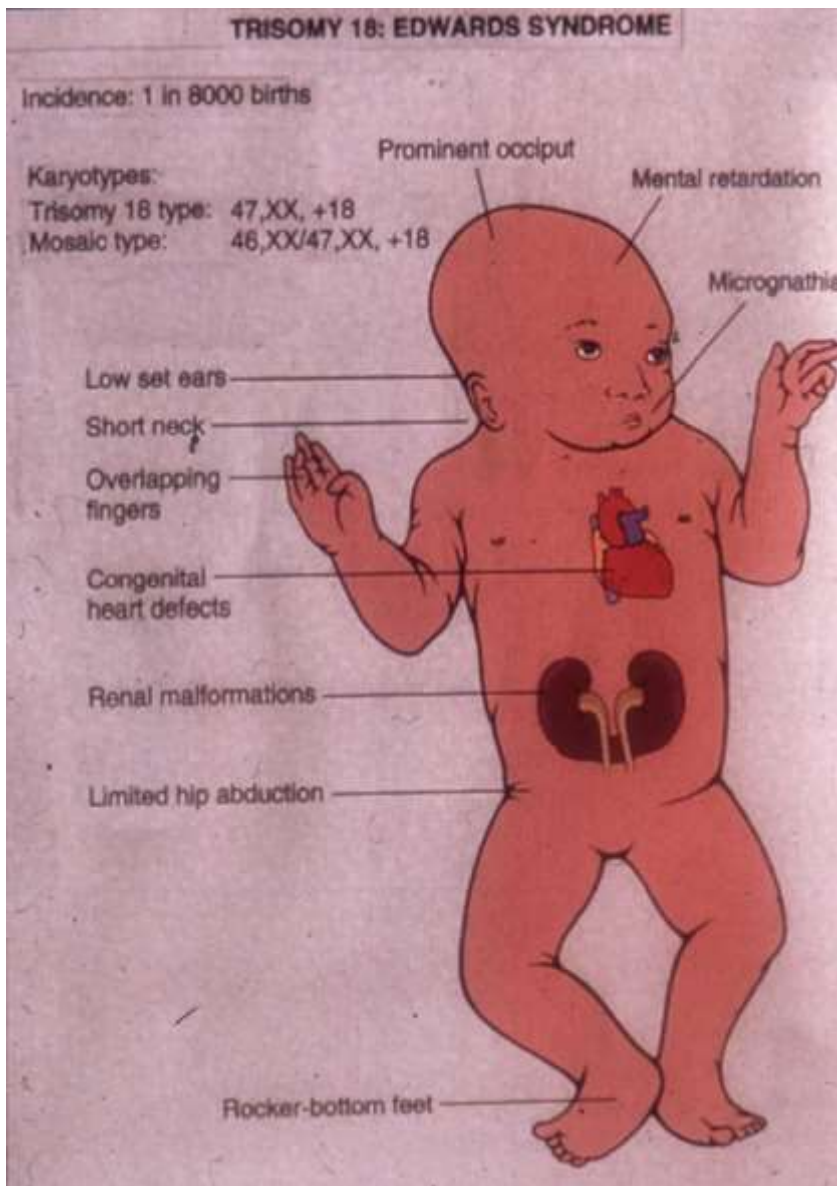
Makroglossia

Négy ujj redő

50 % szívfejlődési rendellenesség  
(VSD, ASD)

Emelkedett rizikó leukémiára





## Edwards syndroma:

### 18 Chr. Trisomia

szellemi retardáció

Kraniofaciális dysplasia jelek

rövid nyak

szívfejlődési rendellenesség (VSD)

patkóvese

## Patau syndrom

### 13 Chr. Trisomia

Ajak-szájpadhasadék

dongaláb

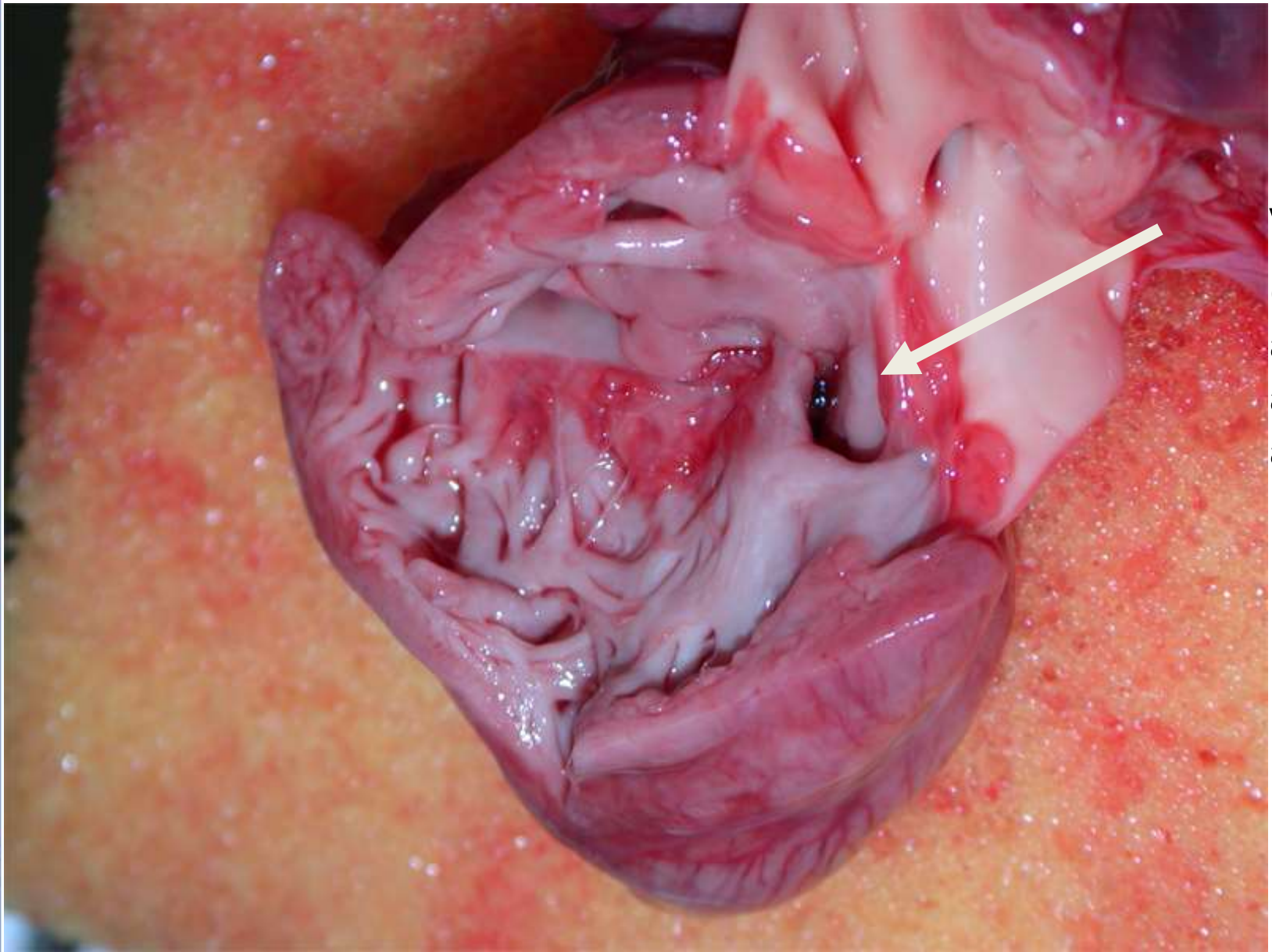
Polydaktylia

szellemi retardáció

szívfejlődési rendellenesség

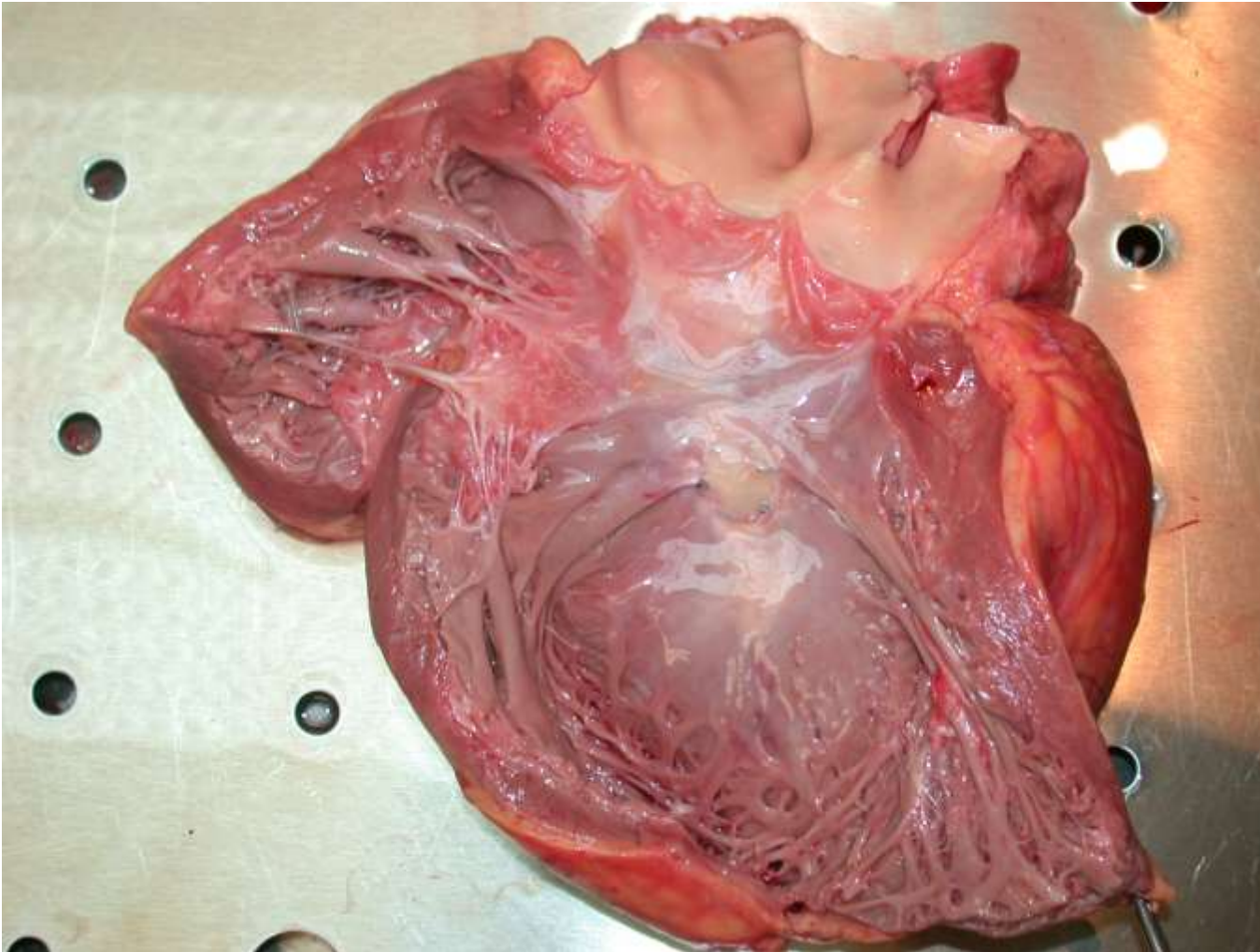






**VSD**  
(ASD,  
aorta  
asc.  
atresia)





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







# Ovarium

**Az ovariumok (XX phenotpye) termelik azon hormonokat, melyek a női fenotípus sexuális differenciálódását irányítják.**

**NB: (az anyai és magzati ) ösztrogének nagy szerepet játszanak a szexuális differenciálódásban.**





Ovarium

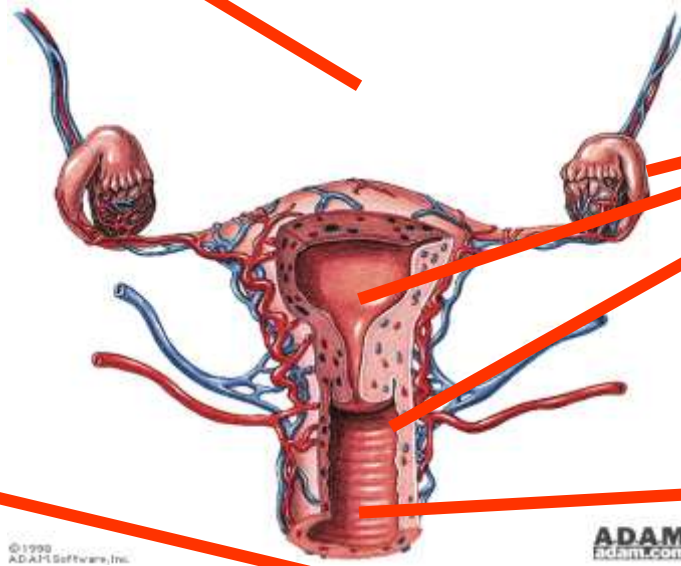
A Wolff cső  
regressziója  
9-13 hét

(kis mennyiségű tesztoszteron is)

A Müller  
cső differenciálódása  
7-12 hét

A primitív genitáliák  
érése  
→ női fenotípus  
7-12 hét

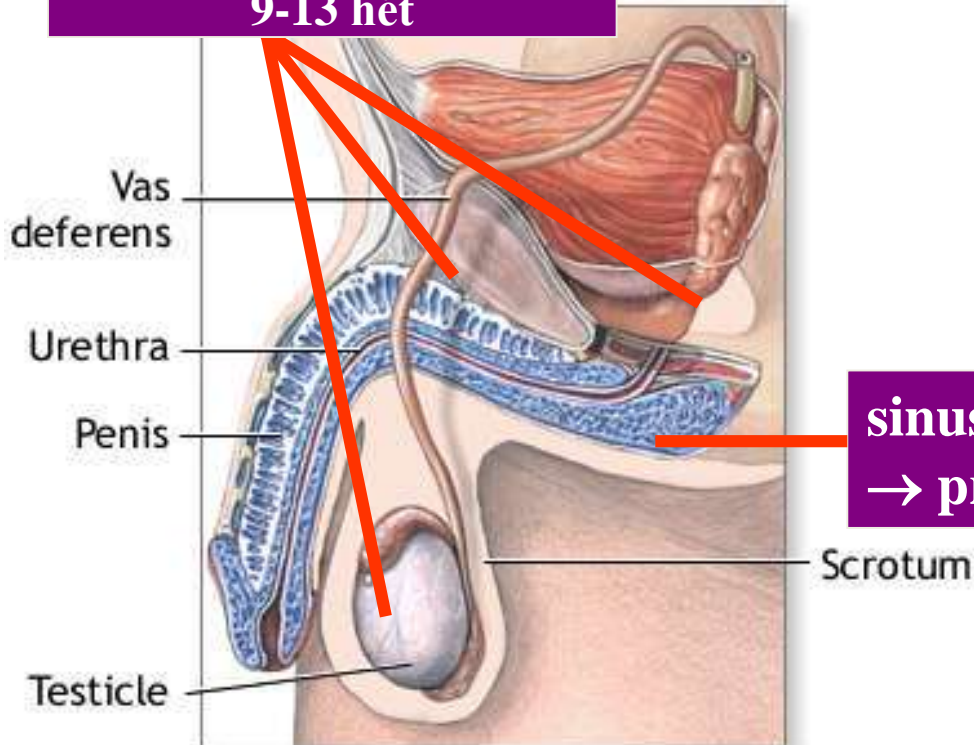
Sinus Urogenitalis  
→ distalis vagina



**Testosteron**

**Dihydrotestosteron**

**Wolff cső →  
epididymis, vas deferens,  
vesicula seminalis  
9-13 hét**



**sinus urogenitalis  
→ prostata**

**A primitív nemi szervek  
differenciálódása  
→ férfi fenotípus  
8-13 hét**

adam.com



# Nemi chromosomák defektusai

---

## ↪ Monosomiák:

→ Turner syndroma: 45 X

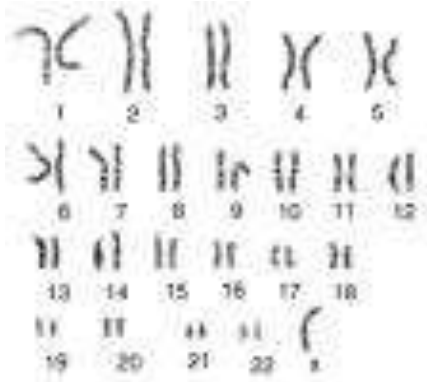
## ↪ Polysomiák:

→ Klinefelter syndroma: 47 XXY  
(48 XXXY, 49 XXXYY, stb.)

→ Superman: 47 XYY (48 XYYY, 49  
XYYYY, stb.)



# 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  
Amenorrhoea  
Coarctatio aortae

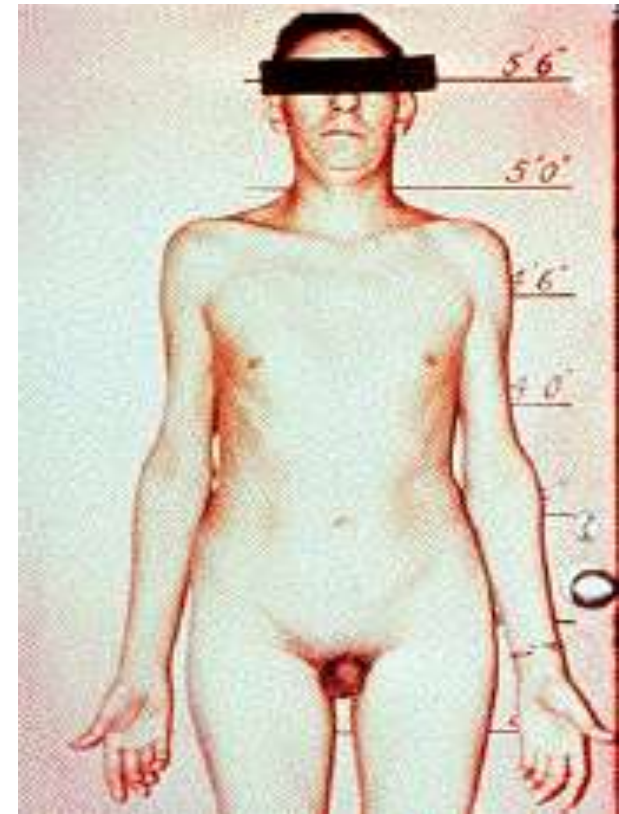


**Bipotens Gonádok  
XXY**

**Here  
Eunuchoid Magas termet**

**Klinefelter (XXY) Syndroma**

**Eunuchoid magas termet  
Herehypoplasia  
Gynecomastia**



# 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.



**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.







# 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)

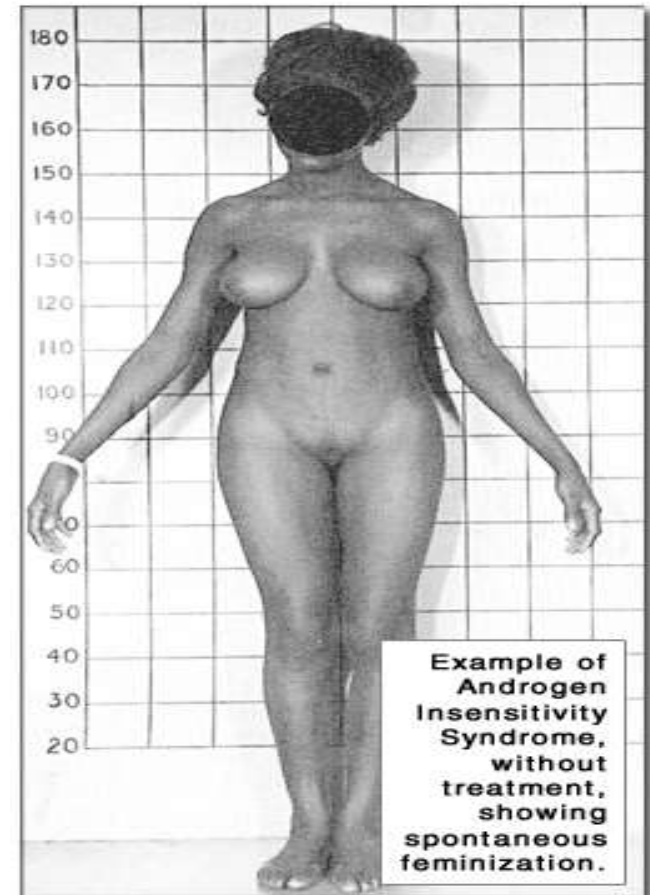
Perzistens Müller cső syndroma (I & II)

Leydig sejt hypoplasia/agenesia

FTZF1 mutációk

WAGR/Denys-Drash syndroma

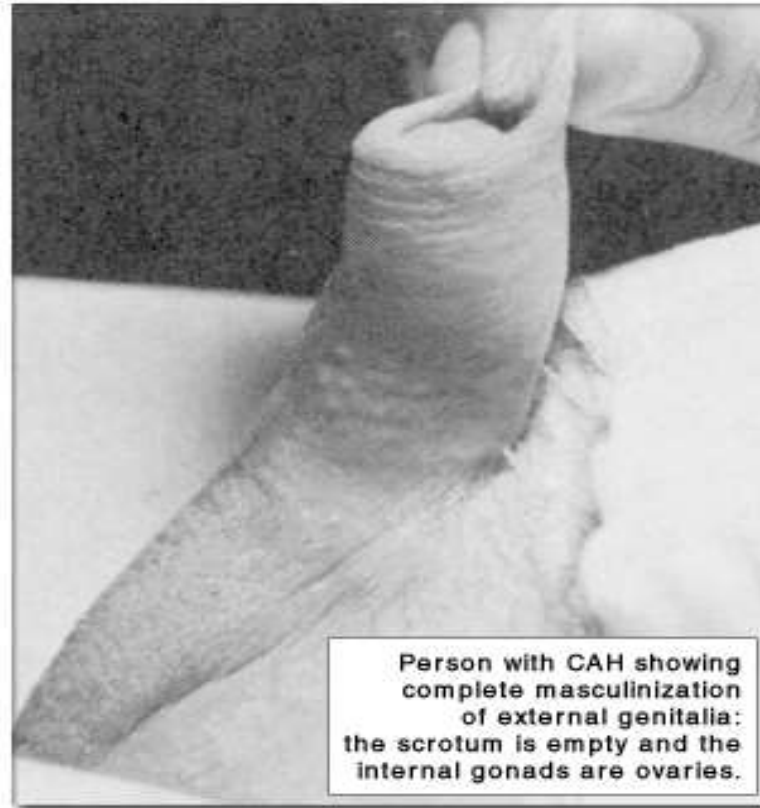
Smith-Lemli-Opitz syndroma (I & II)



## 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







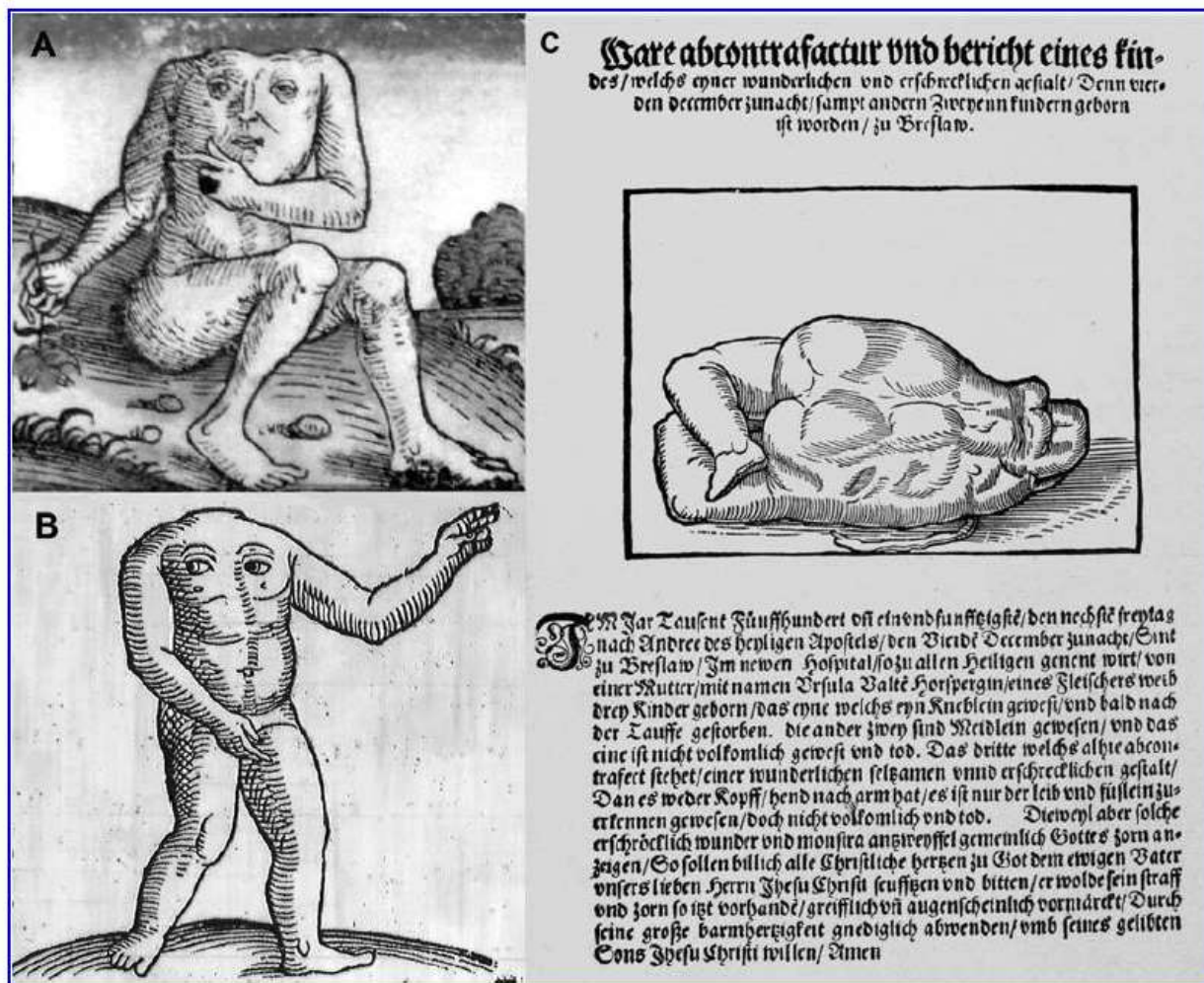
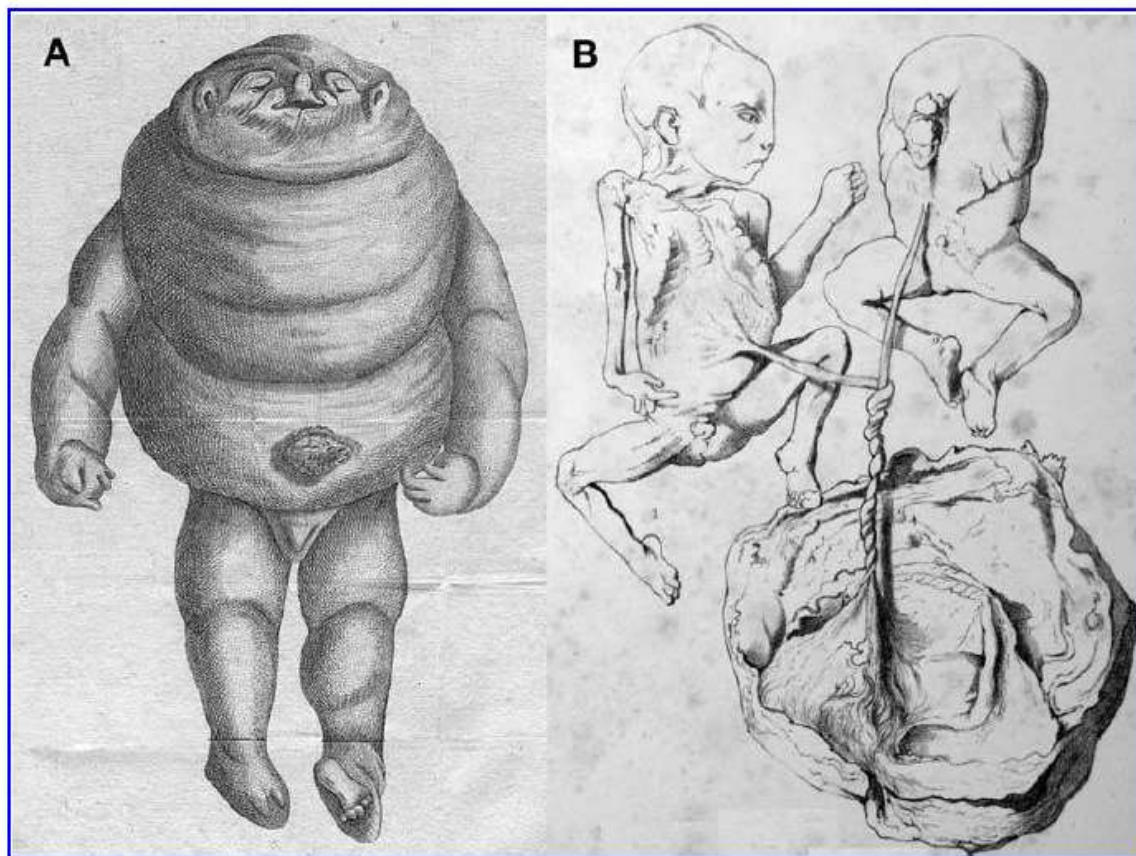


Figure 1 Pre-scientific accounts of acranius as a moral warning. (A) “Headless blemmye” from Schedel’s *Weltchronik* 1493 [39]; (B) “Brustbutzen” from Lycosthenes’ *marvelous wonders* 1557 [22]; (C) “Frightening prodigy” from a Breslau leaflet 1551, see text for details [17].



**Figure 2** (A) Hydropic acardius anceps “larger and heavier than the accompanying twins”, described by Kähler 1777 [18], (B) acardius acranius 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



# Multifaktoriális öröklődésmenet

- ↪ Számos (akár több száz) gén (minor gének) **együttes hatása** környezeti tényezőkkel.
- ↪ Egypetéjű ikrekben is különböző megjelenés.
- ↪ Jellegetességei hasonlóak az alacsony penetranciájú autosomális domináns betegségekhez.

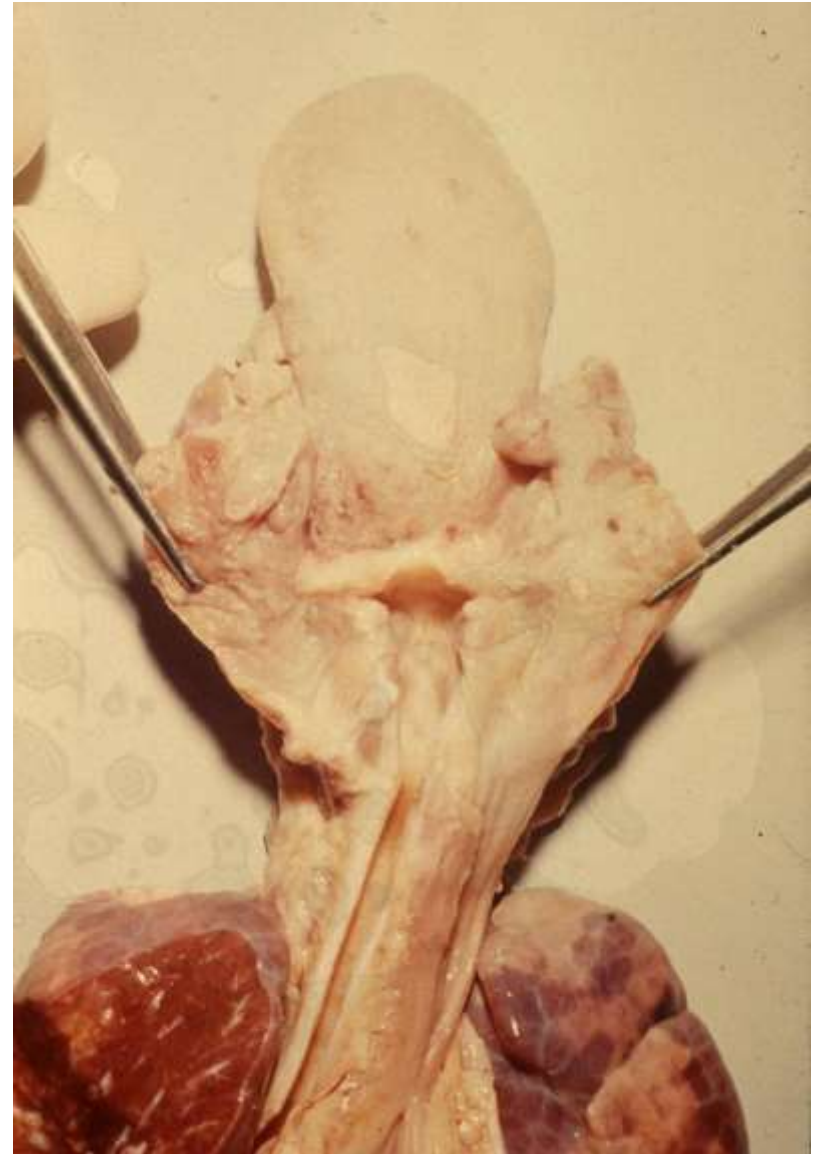


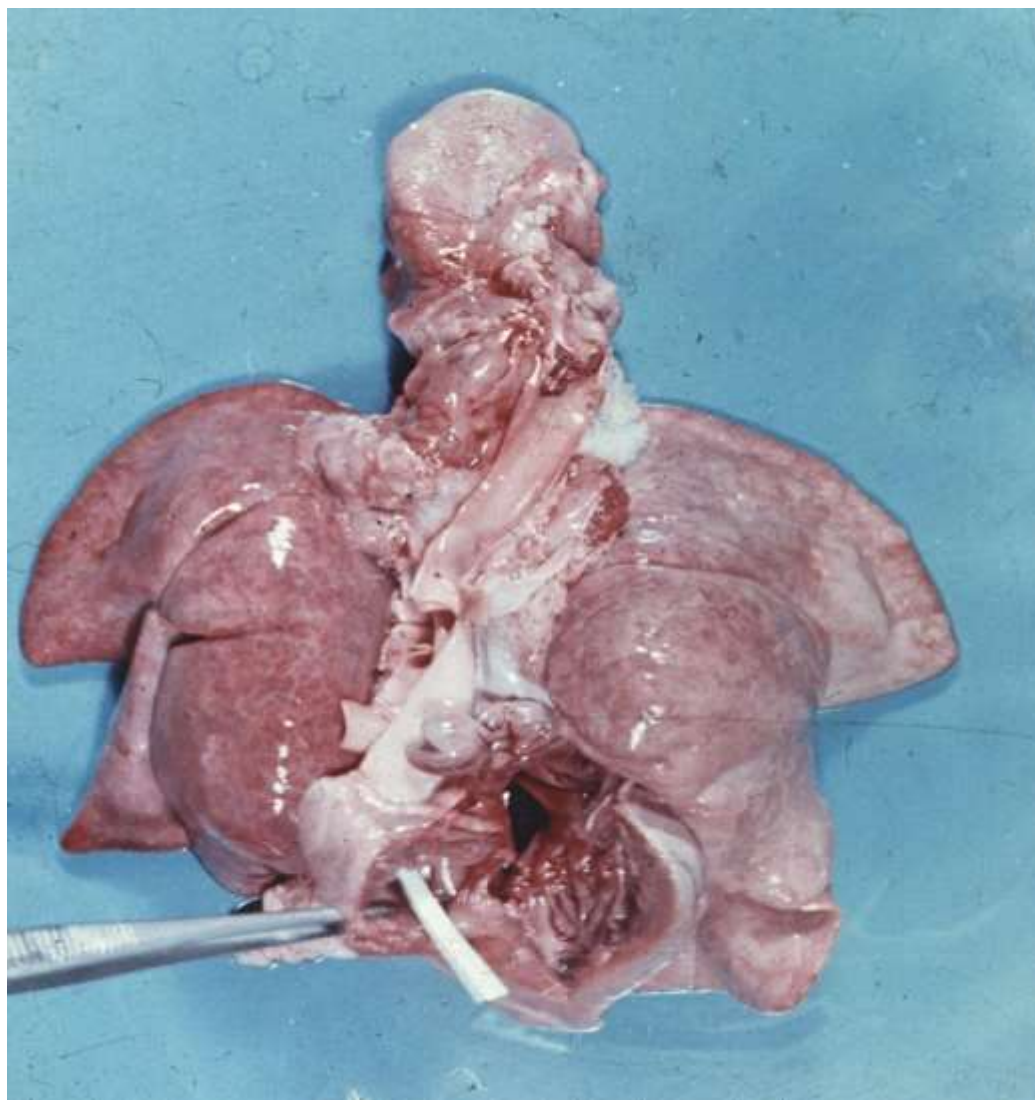


# Multifaktoriális öröklődésű 'betegségek'

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







# Teratologia

---

↪ A teratogenesis olyan fejlődési rendellenességek kialakulását jelenti, melyeket nagy részben környezeti hatások okoznak

↪ Formái:

→ Izolált fejlődési rendellenességek (általában egy szervrendszer érintett)

» Malformációk

» Deformációk

» Dysrupciók

» területi defektus (pl. Pachygyria, Agyria or Lissenzepahlia, Mikropolygyria, Teleenzepahalon fejl. Problémák, a commissura rostok csökkent száma: vékony corpus callosum, Holoprosencephalia: a nagyagy nem teljes kifejlődése, Zyklopia, nyúlajak, farkastorok)

» Szekvenciák, Potter szekvencia

» Szindrómák

→ Többszörös fejlődési rendellenességek





# A differenciálódás zavarai

---

- Agenesia - a szerv teljesen hiányzik
- Aplasia - a szervkezdemény szövettanilag igazolható, de nem fejlődik ki a szerv
- Dysgenesis - szervkezdemény asszociált fejlődési zavar  
Hypoplasia - alulfejlett szerv (CAVE: nem atrófia !)
- Stenosis - egy üreges szerv szűkülete
- Atresia - egy üreges szervnek, vagy kiszáradzásának elzáródása
- Dysraphia - a velőcső zavart, inkomplett záródása, hasadék képződés: pl. spina bifida



# Malformációk

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



# Deformációk

↪ Általában a mozgatórendszert érintik

↪ Okai:

→ téraránytalanság (oligohydramnion, ikerterhesség)

→ motoros beidegzési zavarok, központi idegrendszeri defekusok

→ öröklött izomfajulások









**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 létrejött 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



atresiák

Meningocele, spina bifida



# Többszörös fejlődési rendellenességek

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



# 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)



# 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



# Terápia

## ↳ Prenatalisan

- Művi abortus, korai szülésindukció
- **Intrauterin sebészet**

## ↳ Postnatalisan

- Tüneti kezelés
- **Génterápia** (génsebészet)
  - DNS vírus vagy retrovírus vektor



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !

