



Γενετικές Διαταραχές Διαταραχές της ανάπτυξης

A. Κωνσταντινίδου

Καθηγήτρια

A΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών



ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων
 - Φυλετικών χρωμοσωμάτων
- Συνήθως *de novo*.

Μονογονιδιακές βλάβες

- Μεταλλαγή στο ένα αλληλόμορφο $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ επικρατούσα μεταλλαγή
- Μεταλλαγή και στα δύο αλληλόμορφα $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ υπολειπόμενη μεταλλαγή

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

- Συγγενείς ανωμαλίες ανάπτυξης
- Κλινικές νόσοι
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Αρτηριοσκλήρωση
 - Καρκίνος
 - Σχιζοφρένεια

Σωματικές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγές σε σωματικά κύτταρα ως αποτέλεσμα έκθεσης σε δυσμενείς περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Δεν κληρονομούνται

- Νεοπλασία (αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και κληρονομικής γενετικής προδιάθεσης)

Μιτοχονδριακές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγή στο μιτοχονδριακό DNA.

Φυλοσύνδετες. Προσβάλλονται **όλοι** οι απόγονοι

Χρωμοσωμικές (κυτταρογενετικές) διαταραχές

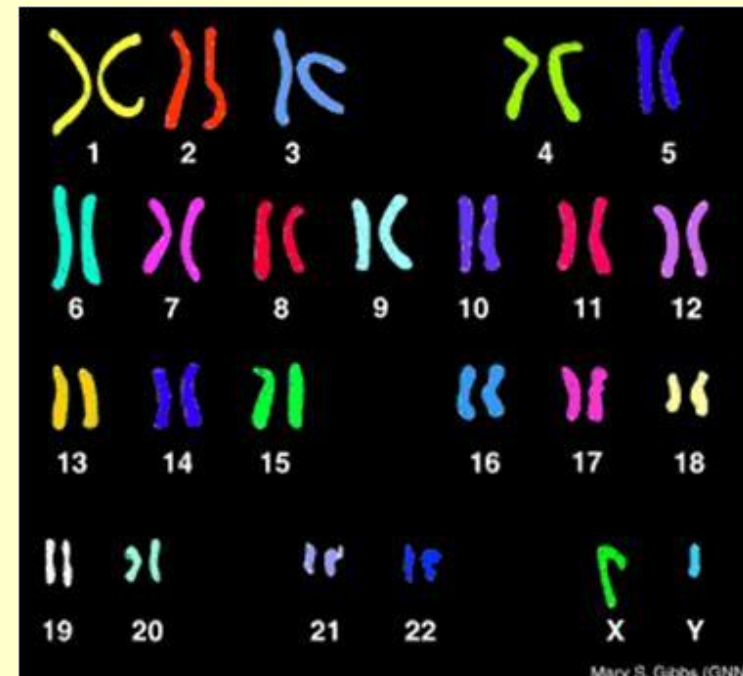
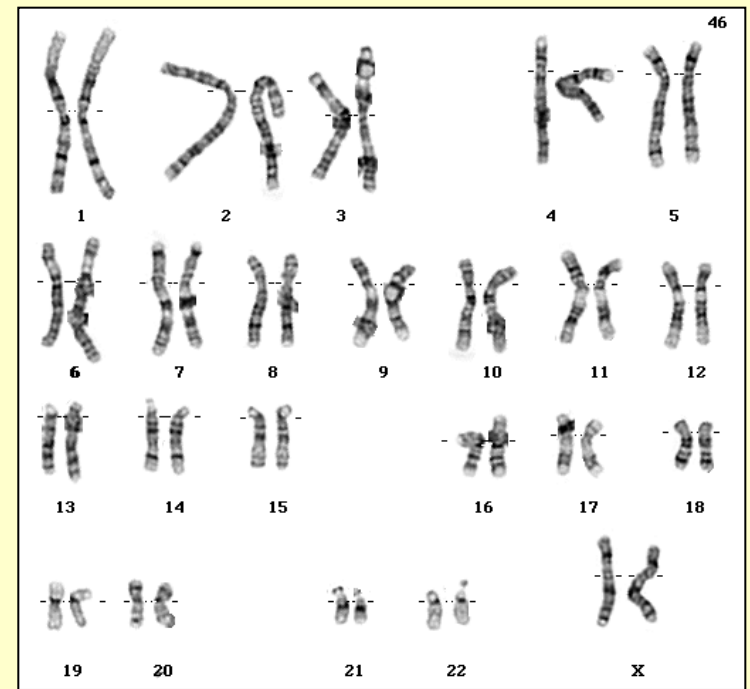
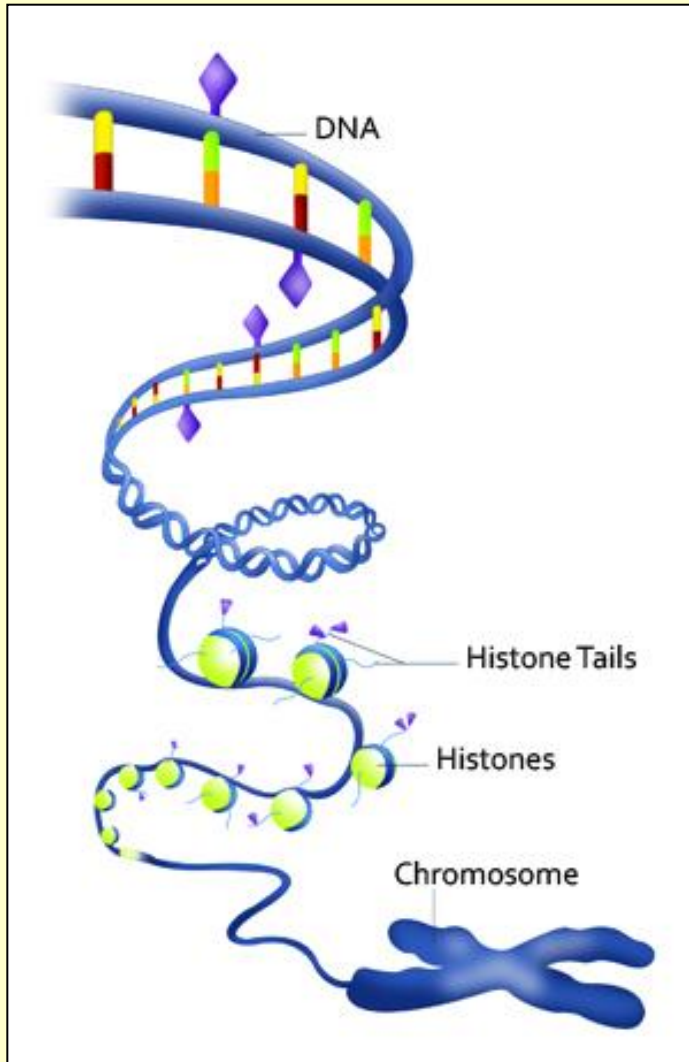
Αριθμητικές

- **Δομικές**

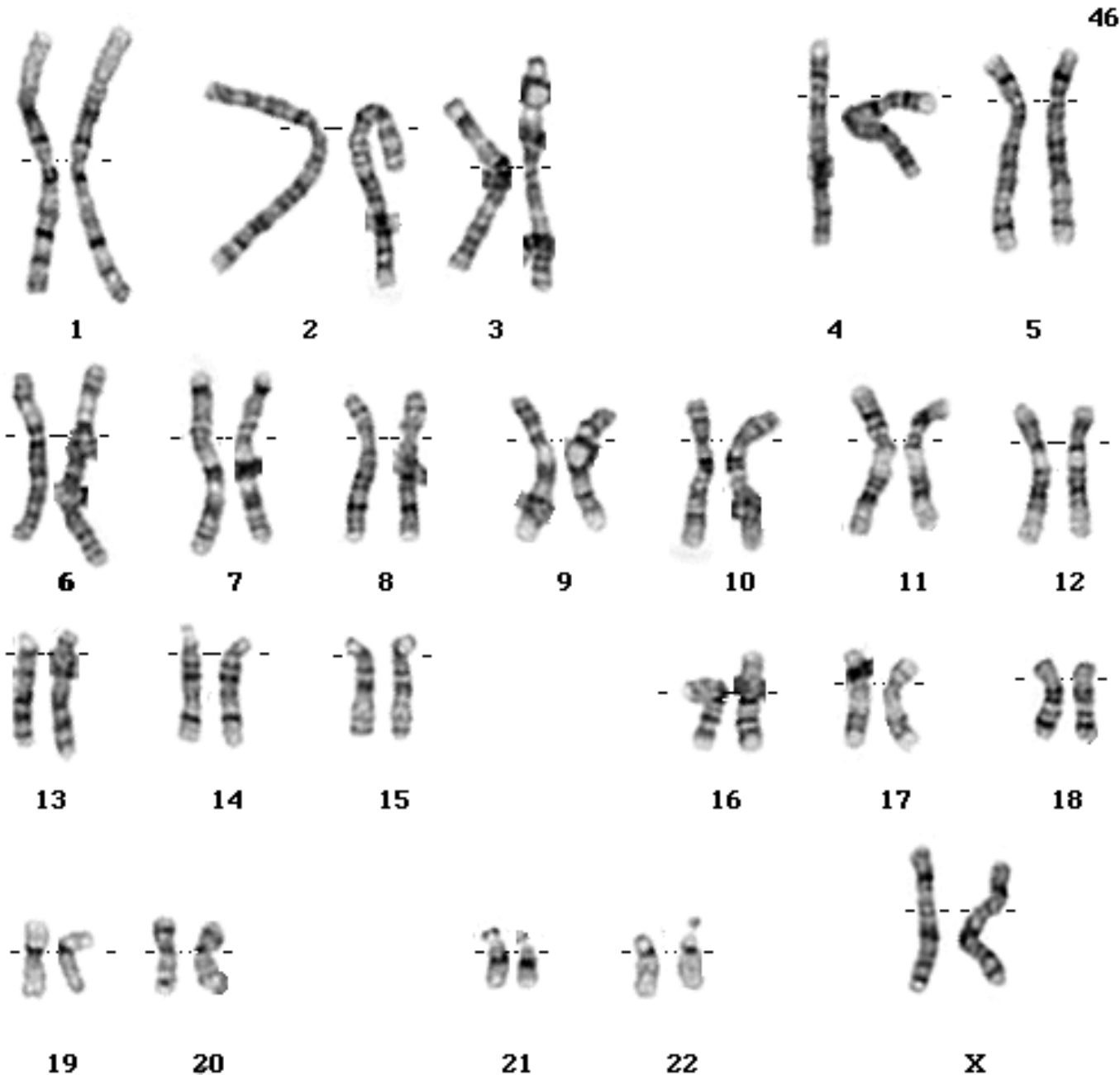
Διάγνωση με τον καρυότυπο

Εκδήλωση: Πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες

Χρωμοσώματα: μεγάλα μόρια DNA και ιστόνες



ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ



Χρώση Giemsa

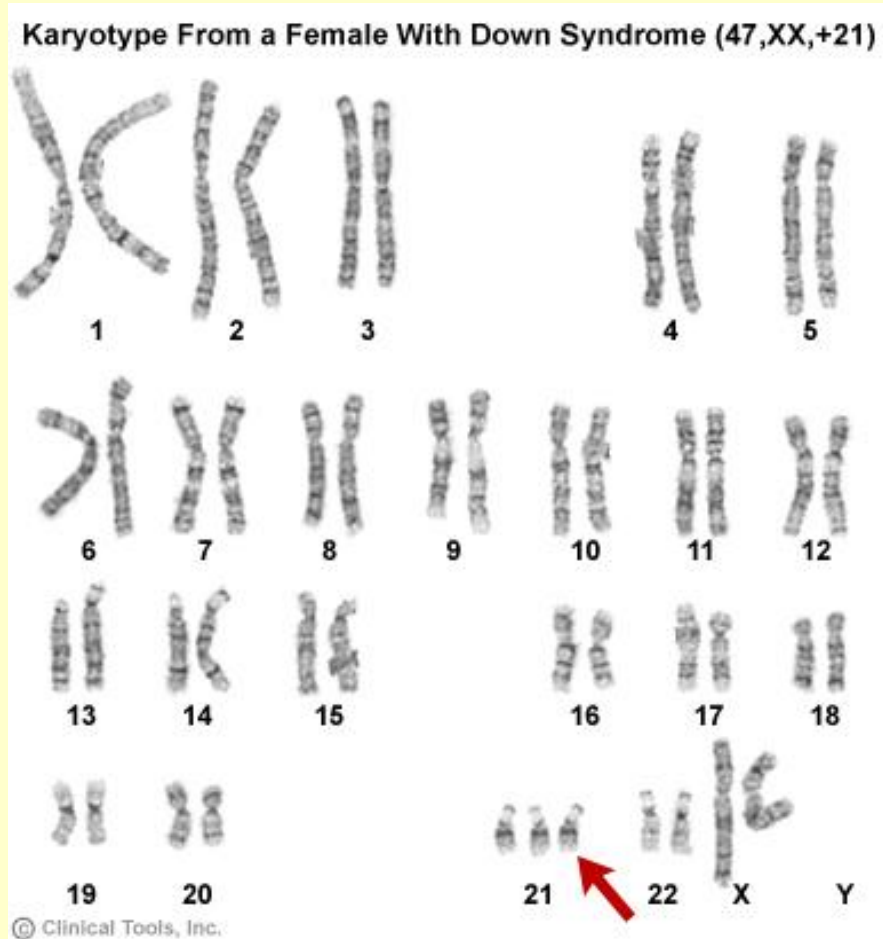
300 – 500 G-bands

Μέγεθος G-band
σε μετάφαση
4000 – 5000 kb

σε προμετάφαση
2000 kb

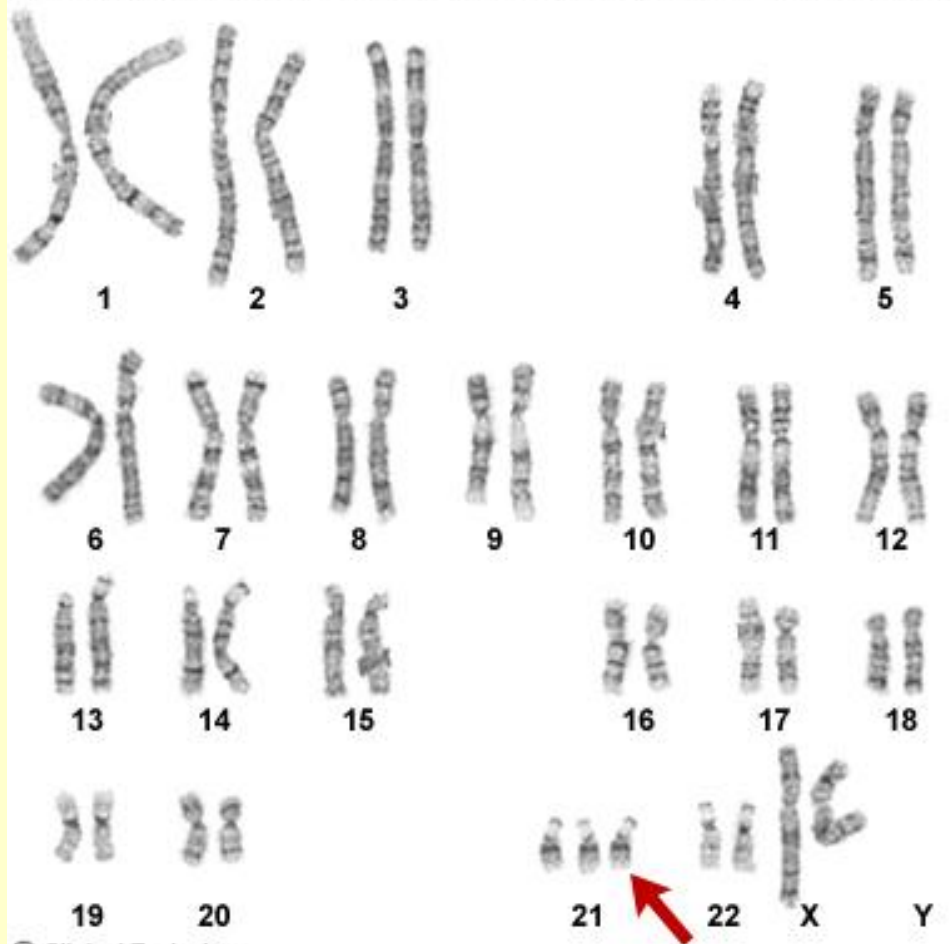
Τρισωμία 21 (σ. Down)

1: 600 νεογέννητα

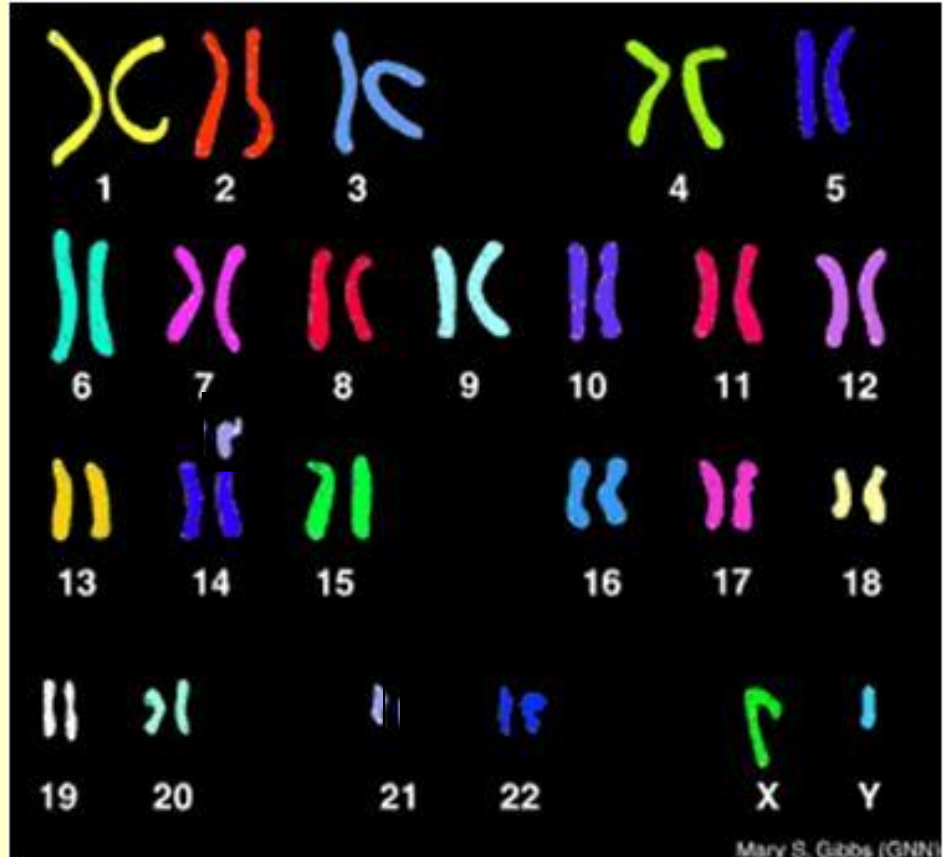


47, XX +21

Karyotype From a Female With Down Syndrome (47,XX,+21)

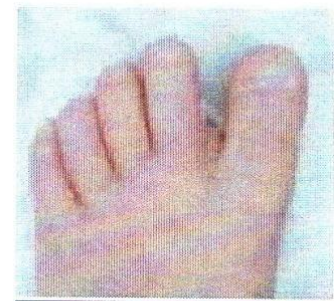


© Clinical Tools, Inc.



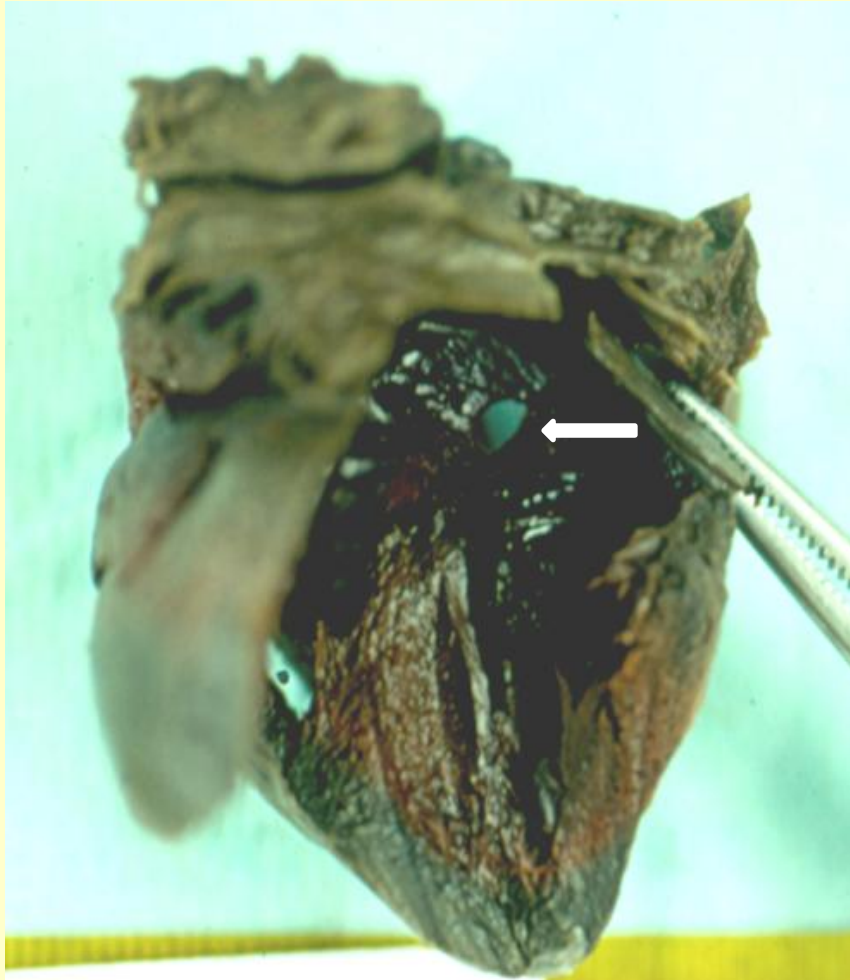
Mary S. Gibbs (GNN)

Τρισωμία 21 – Σ. Down

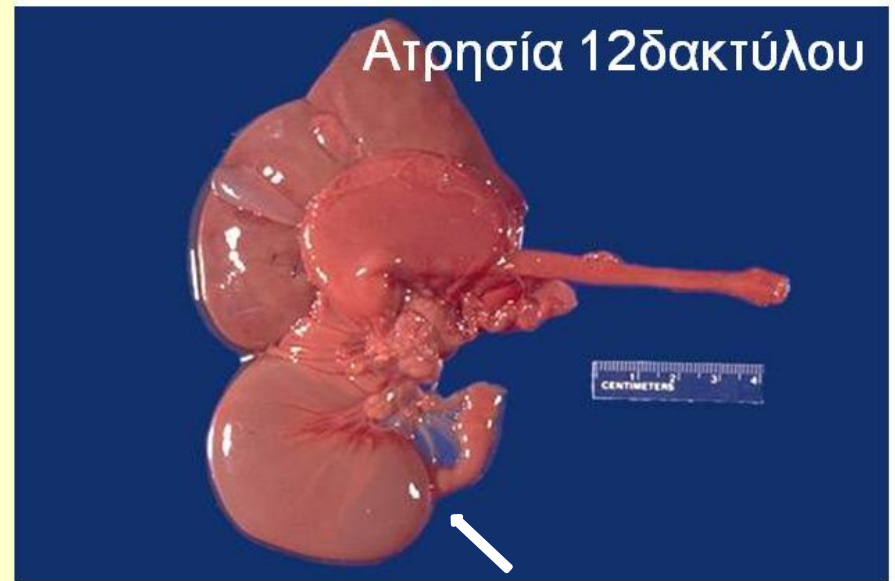


Διάσταση 1ου – 2ου δακτύλου

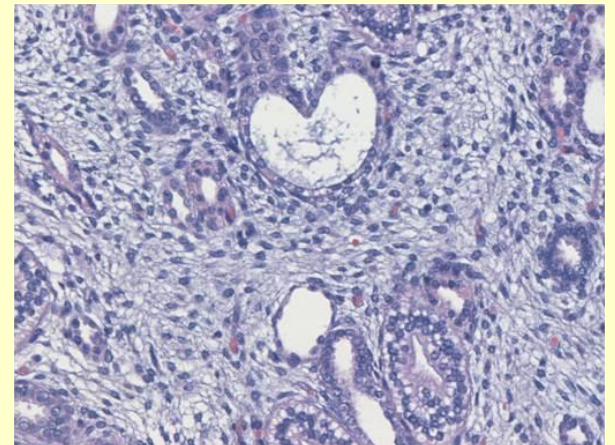
Σ. Down



Μεσοκολπική επικοινωνία

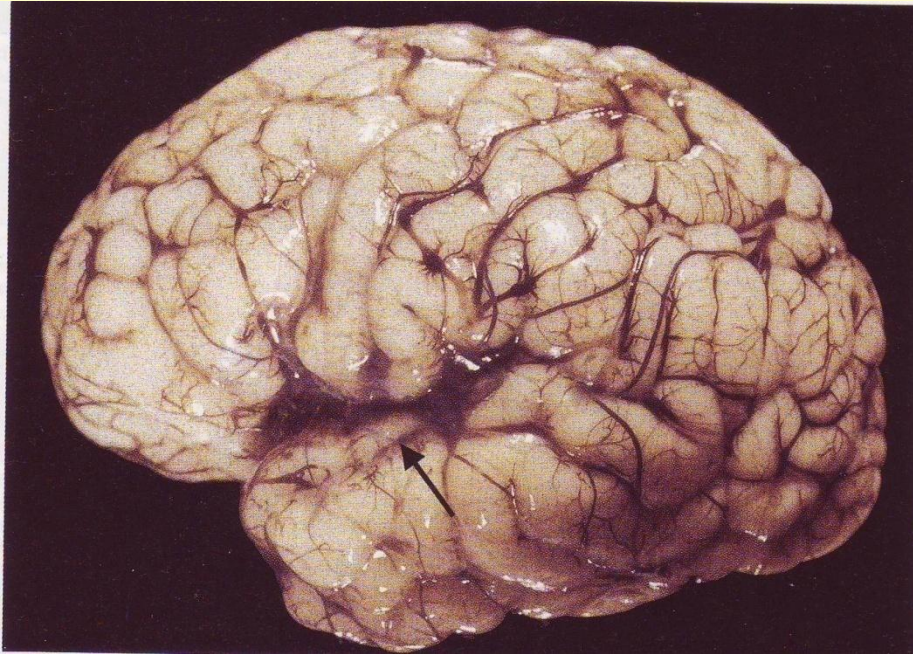


Ατρησία 12δακτύλου



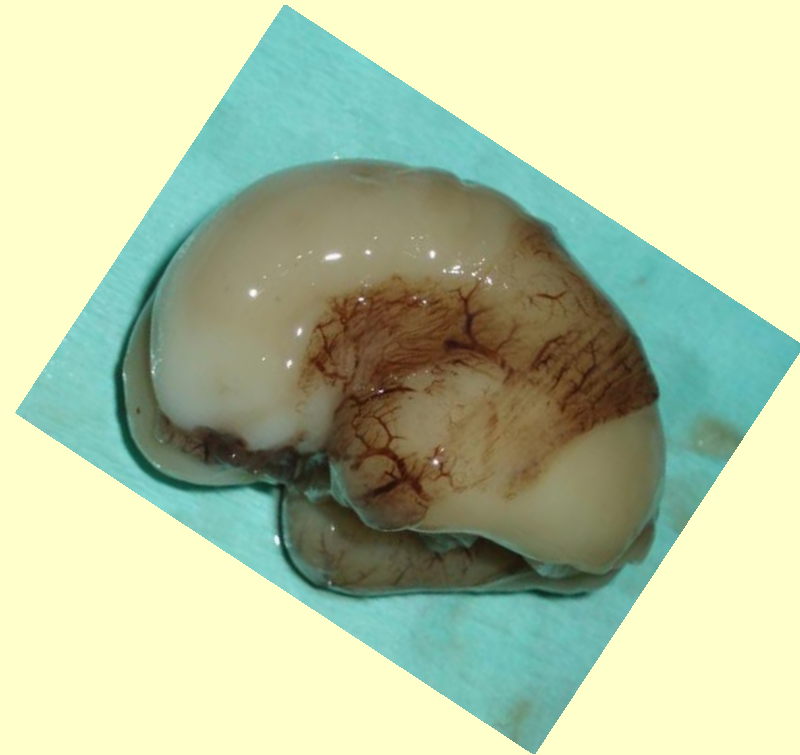
μικροκύστεις νεφρών

Σύνδρομο Down

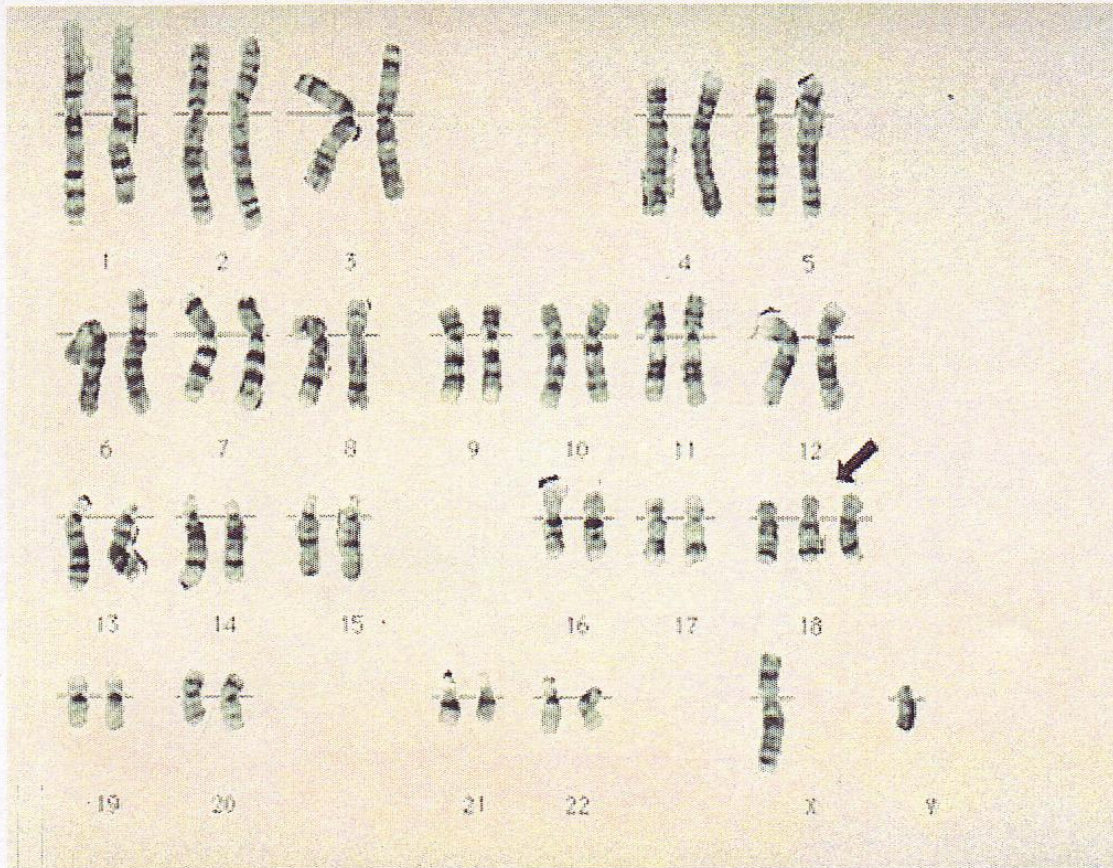


> 26 w

- Μικρή ελάττωση βάρους (μέχρι 20%)
- Στρογγυλοποίηση μετωπιαίου λοβού
- Στενή άνω κροταφική έλικα (βέλος)



Τρισωμία 18 (σ. Edwards)



Καρυότυπος τρισωμίας 18

47, XY, +18

Τρισωμία 18 (σ. Edwards)

1: 3000 γεννήσεις



Περιγεννητικά
θανατηφόρος

Τρισωμία 18

Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Ανάπτυξη
IUGR: *Intrauterine growth restriction*



Τρισωμία 18



Εφίππευση δακτύλων



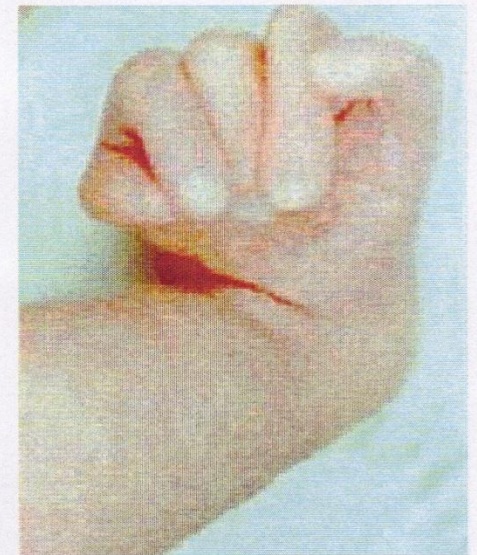
Ραιβοποδία



Τρισωμία 18. Εφίππευση δακτύλων χειρός και ραιβοποδία

Τρισωμία 18. Κερκιδική κάμψη του καρπού υποδηλώνει υποπλασία της κερκίδας

Τυπική εφίππευση 5^ο επί 4^ο και 2^ο επί 3^ο δακτύλου χειρός



Τρισωμία 18

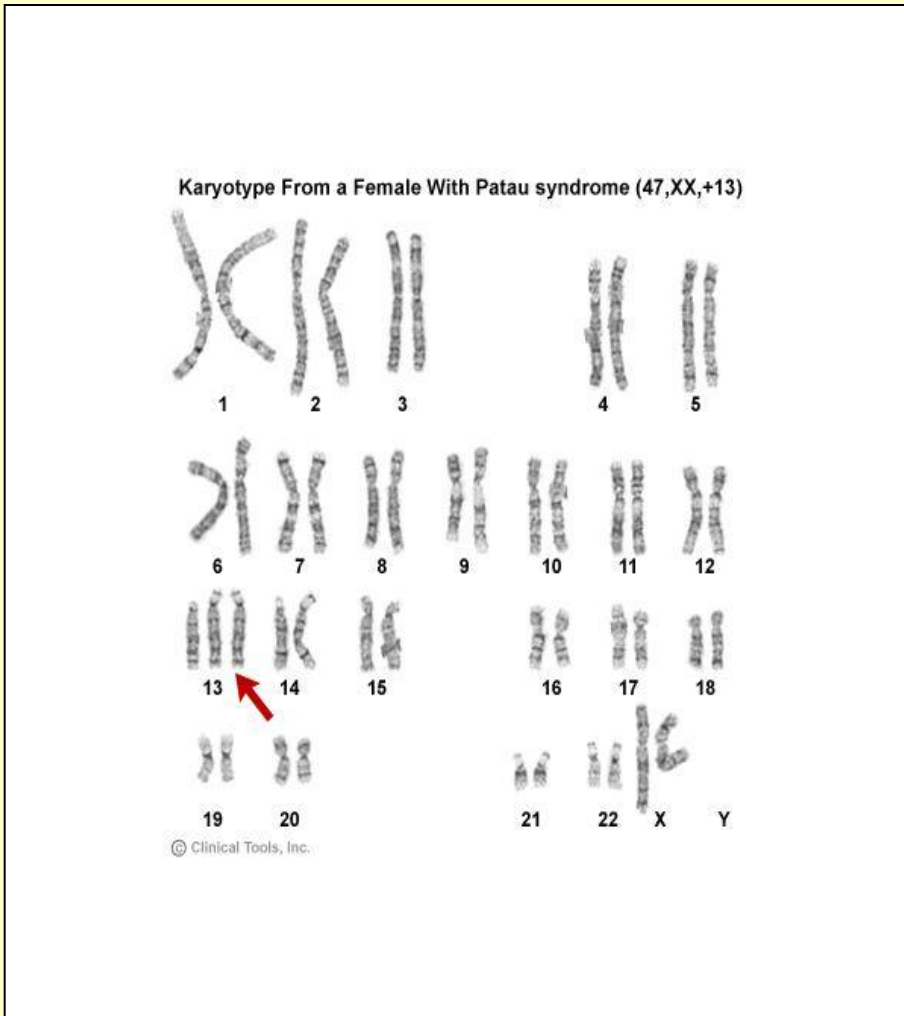


Ανωμαλία περιστροφής εντέρου

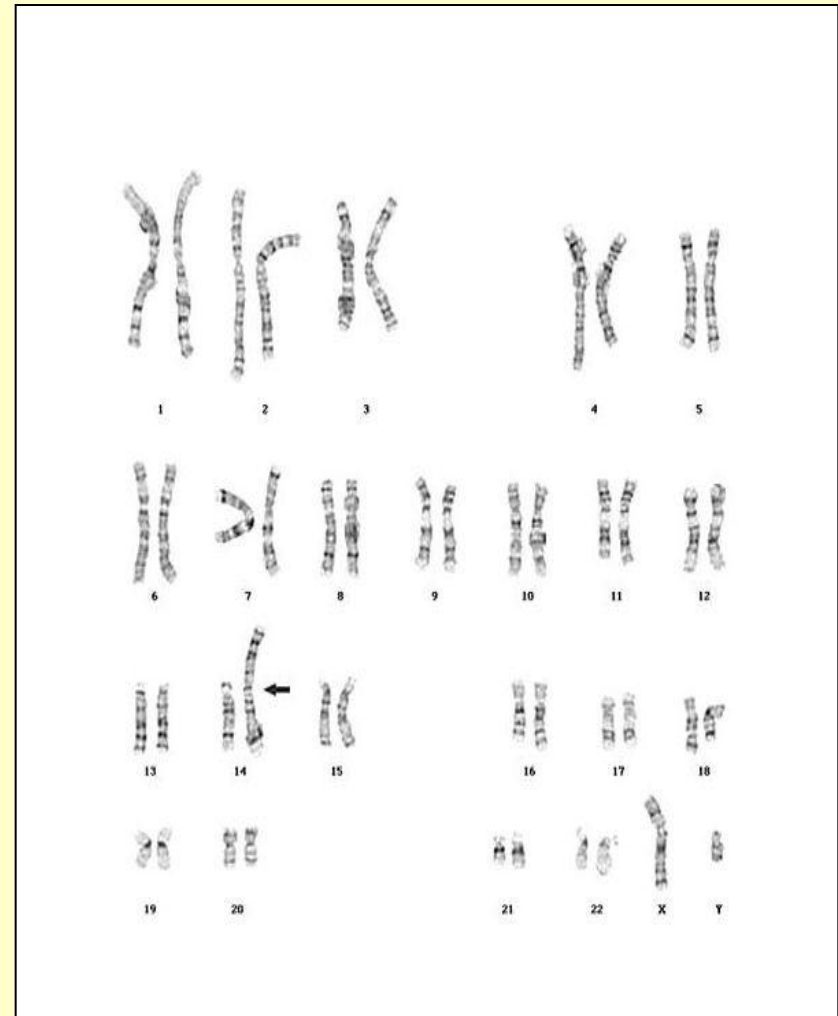


Καρδιαγγειακή ανωμαλία
Υποπλαστική αρ. κοιλία

Τρισωμία 13 (σ. Patau)



τυχαίο γεγονός



Κληρονομήθηκε από τον γονέα

Τρισωμία 13 (σ. Patau)



Υπερτελωρισμός, χειλοσχιστία

Περιγεννητικά
θανατηφόρος



Εξώμφαλος μέσω του οποίου προβάλλουν
κοιλιακά σπλάγχνα

Τρισωμία 13 (σ. Patau)



Διαταραχή στις οδούς σήμανσης του προνωτιαίου μεσοδέρματος

Τρισωμία 13

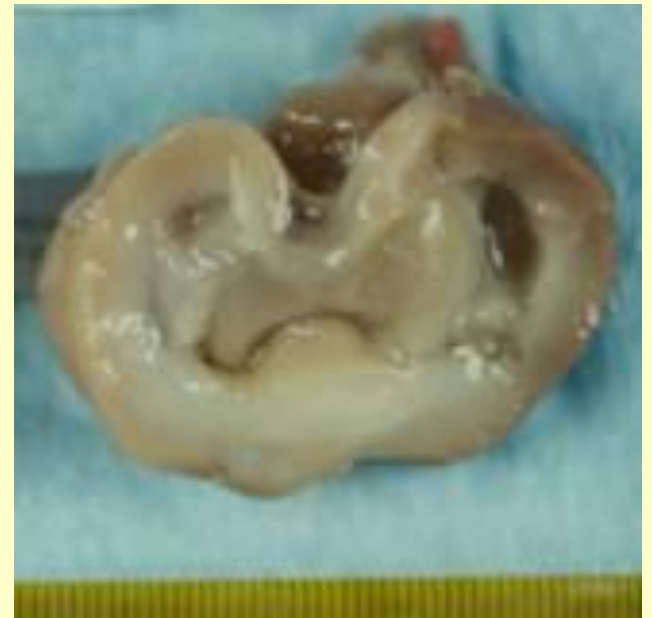
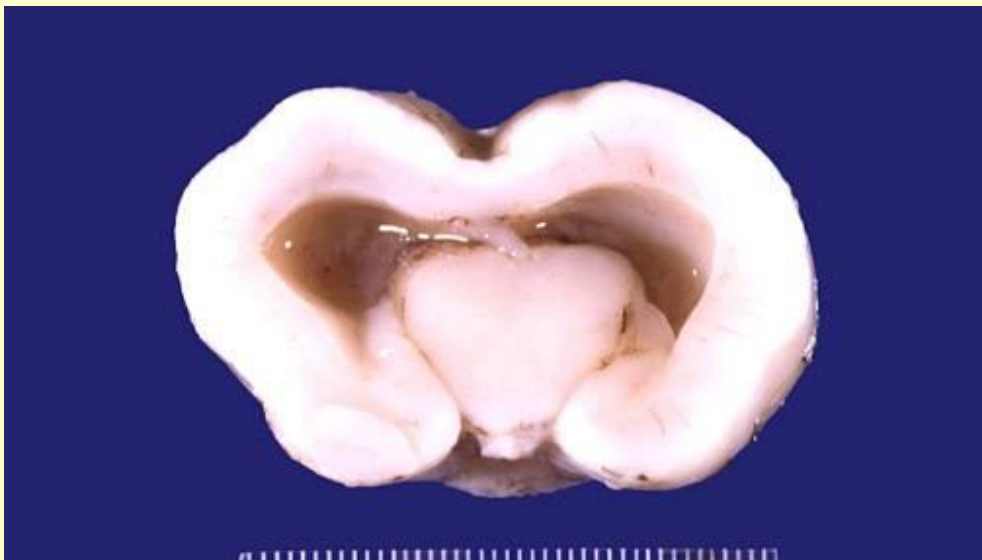
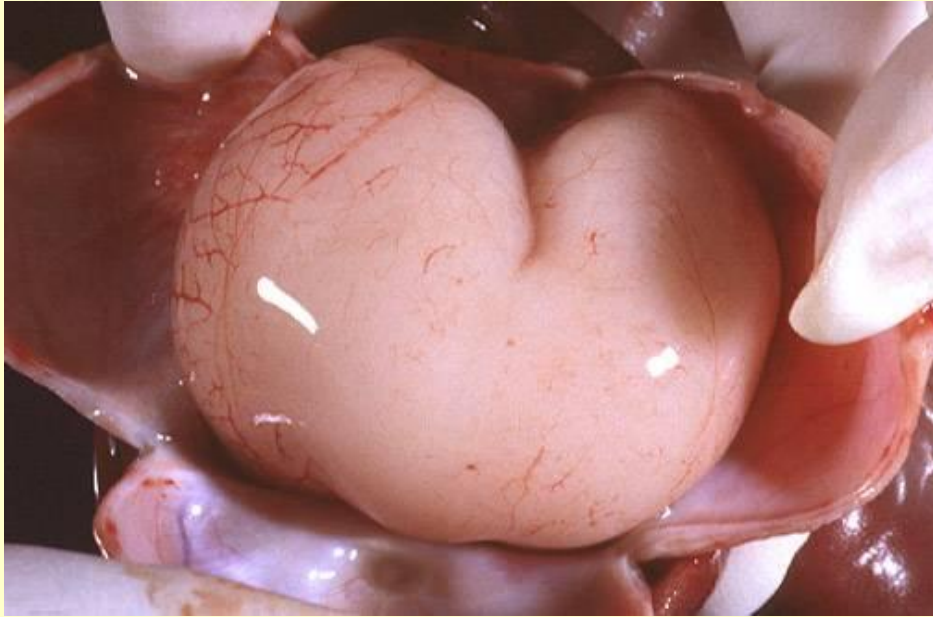


Κυκλωπία



Ολοπροσεγκεφαλία

Ολοπροσεγκεφαλία



Τρισωμία 13

Κυκλωπία



- Σύμφυση των 2 οφθαλμών στη μέση γραμμή
- Αρρινία
- Προβοσκίδα άνωθεν των οφθαλμών

Κηβοκεφαλία (κήβος = πίθηκος) *Cebocephaly*

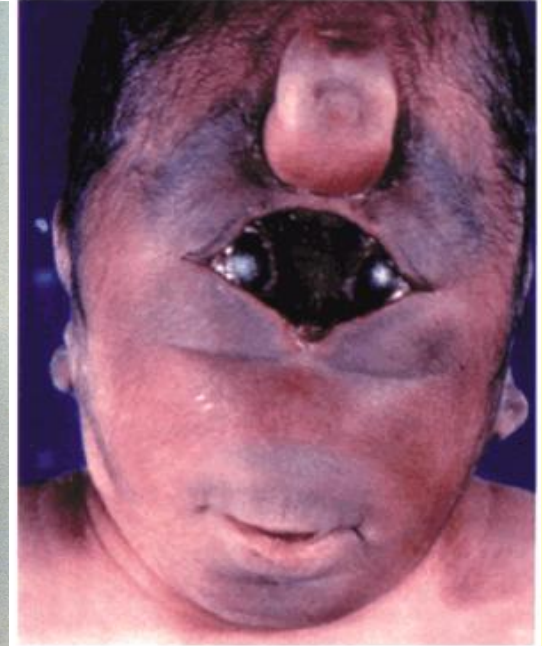


- Συμπλησίαση των 2 οφθαλμών
- Ρινική υποπλασία

Μονήρης τομέας

Κηβοκεφαλία

Κυκλωπία



Nature Reviews | Genetics

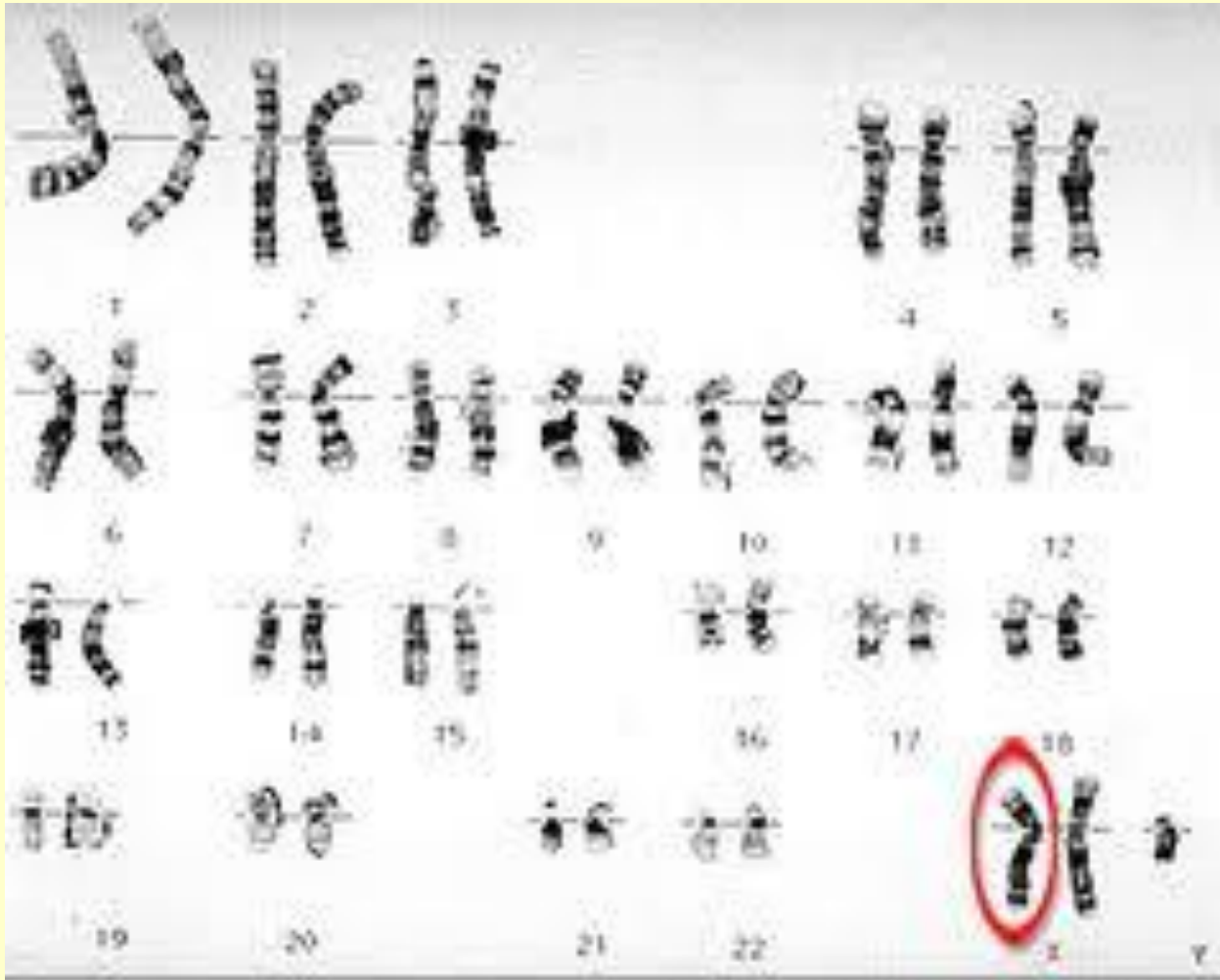
Αρρινεγκεφαλία

Ολοπροσεγκεφαλία

- Θανατηφόρος
- Σπασμοί, υποφυσιακή ανεπάρκεια, ψυχοκινητική και νοητική καθυστέρηση
- Ανοσμία

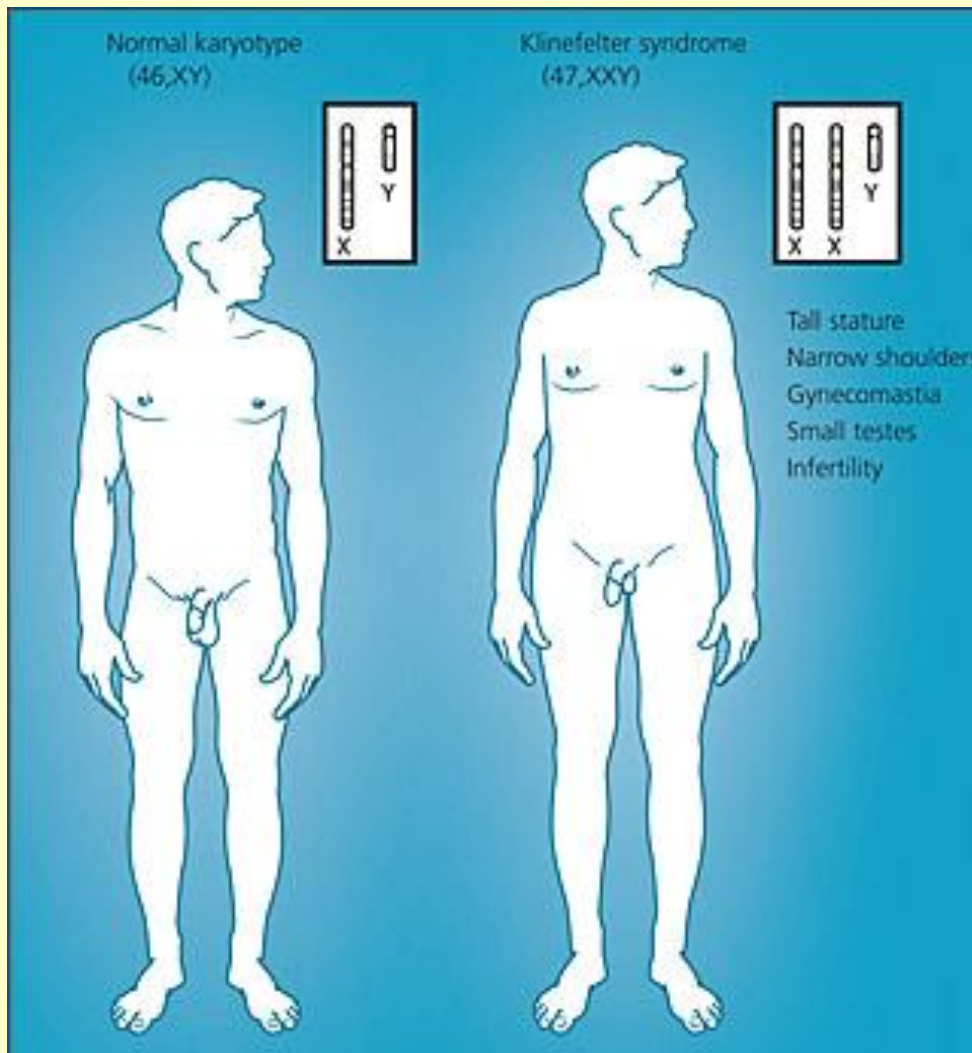
Τρισωμία φυλετικών χρωμοσωμάτων:

Σύνδρομο Klinefelter

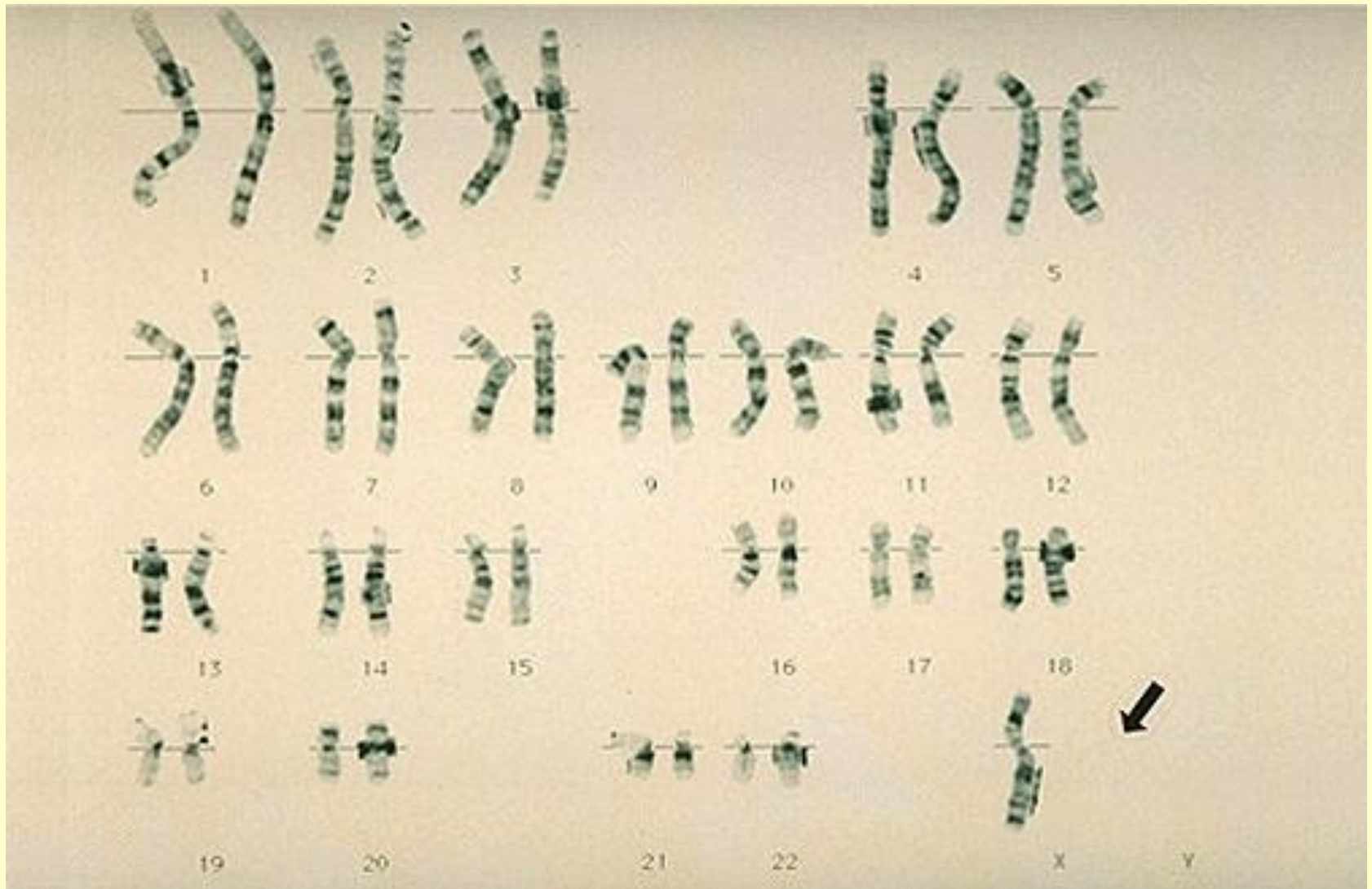


47, XXY

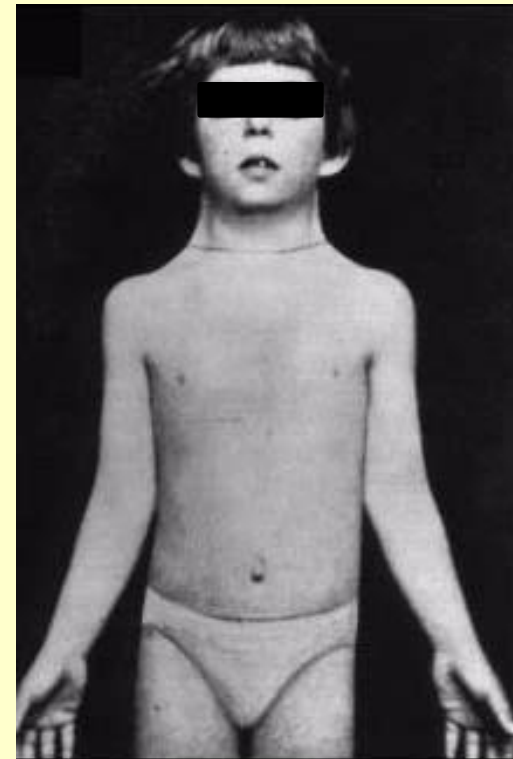
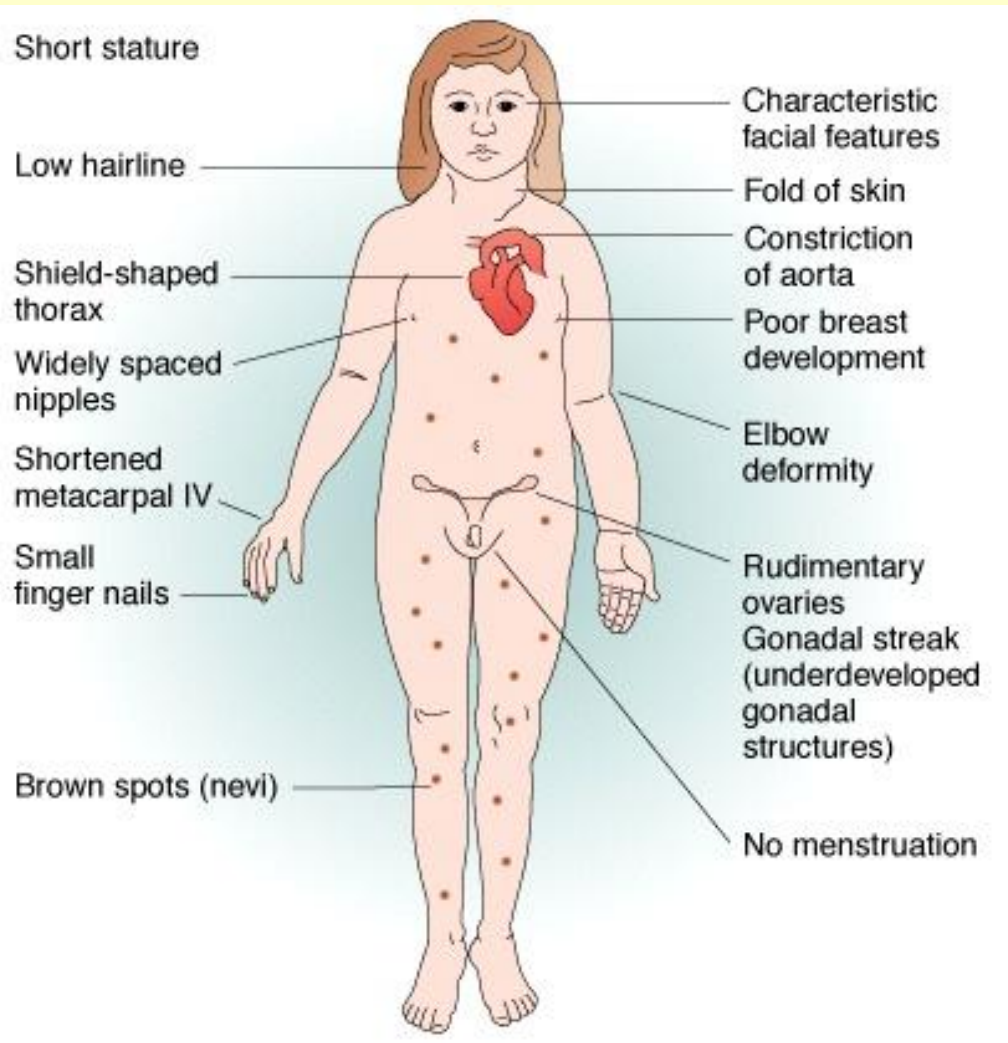
Σύνδρομο Klinefelter



Μονοσωμία X (σ. Turner)



Σύνδρομο Turner



Μονοσωμία X 45, X

-

Turner S.



Κυστικό ύγρωμα
Εμβρυϊκός ύδρωψ
Μονήρης Ο.Α.
Γεννητικά όργανα θήλεος



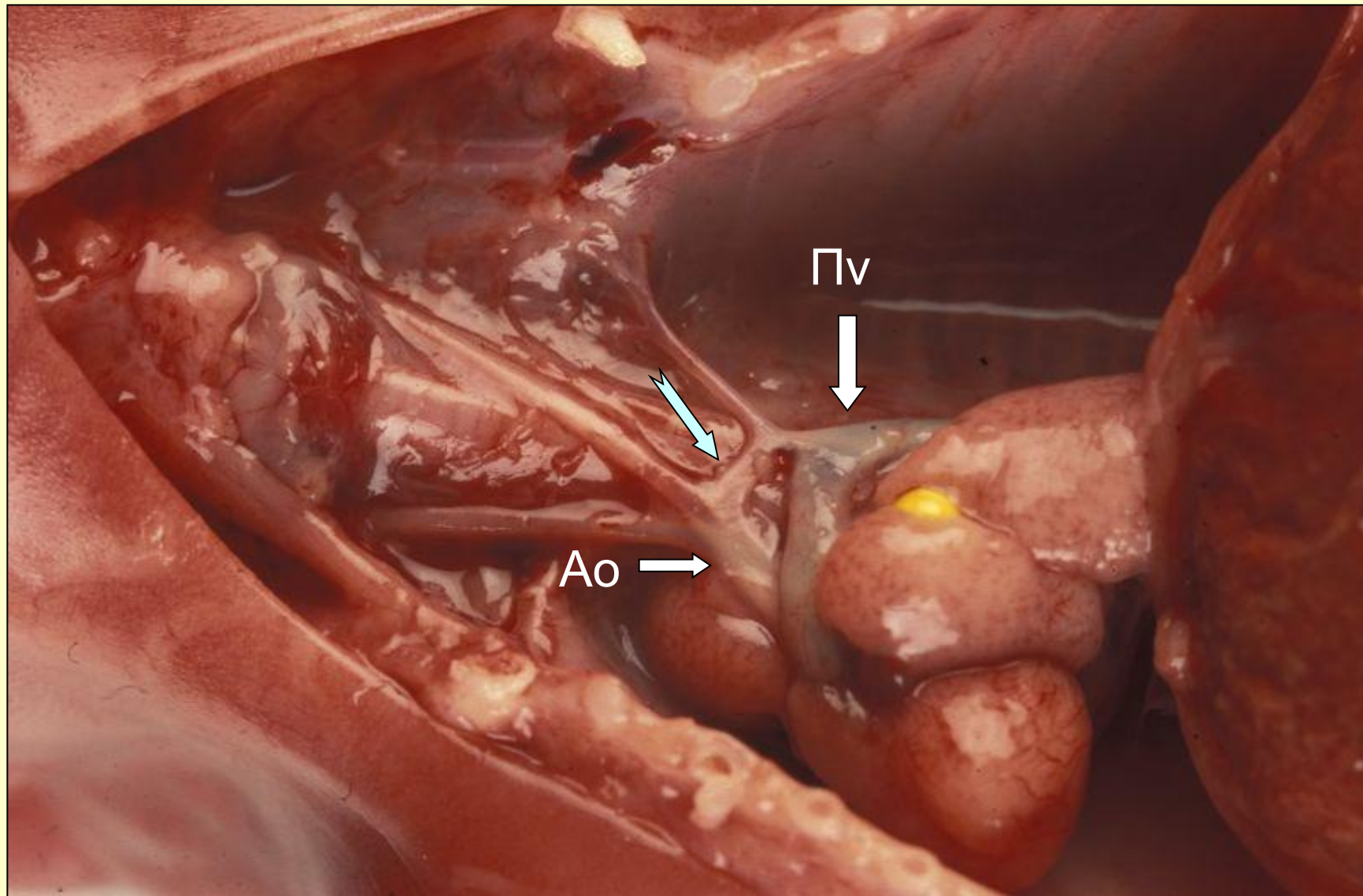
Εσωτερικά γεννητικά όργανα θήλεος

45, ΧΟ

Σύνδρομο Turner



Ταινιοειδείς ωοθήκες



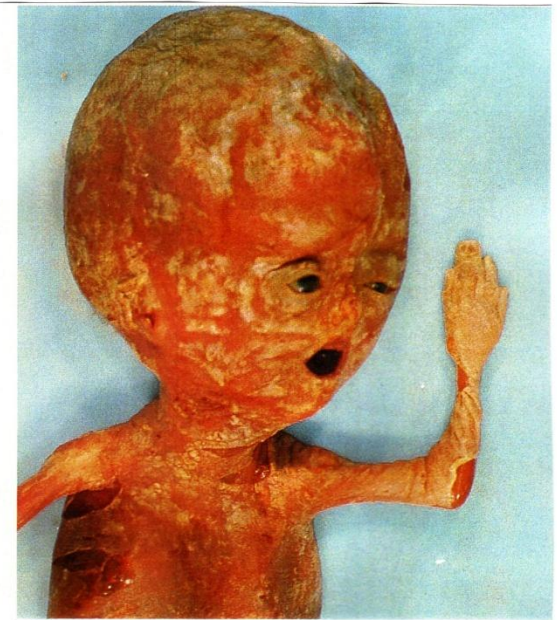
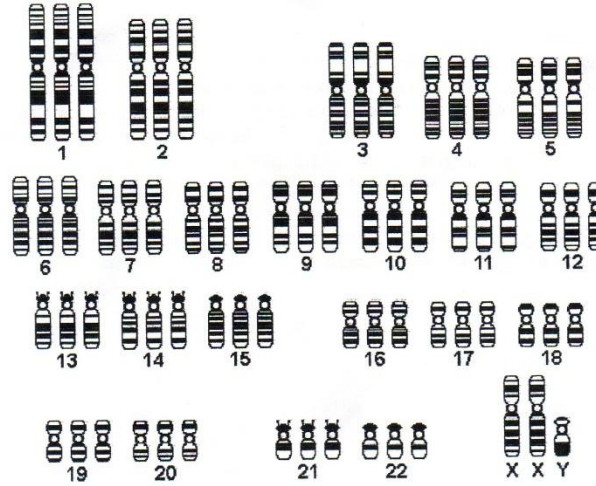
Προϊσθμική στένωση αορτής

Τριπλοειδία

69, XXX

69, XXY

69, XYY



Τριπλοειδία. Μεγάλου βαθμού υδροκεφαλία, υπερτελωρισμός και μέση συνδακτυλία



Μερική μόλη κήση. Διάσπαρτες κυστικές λάχνες στη μητρική επιφάνεια του πλακούντα

Τριπλοειδία



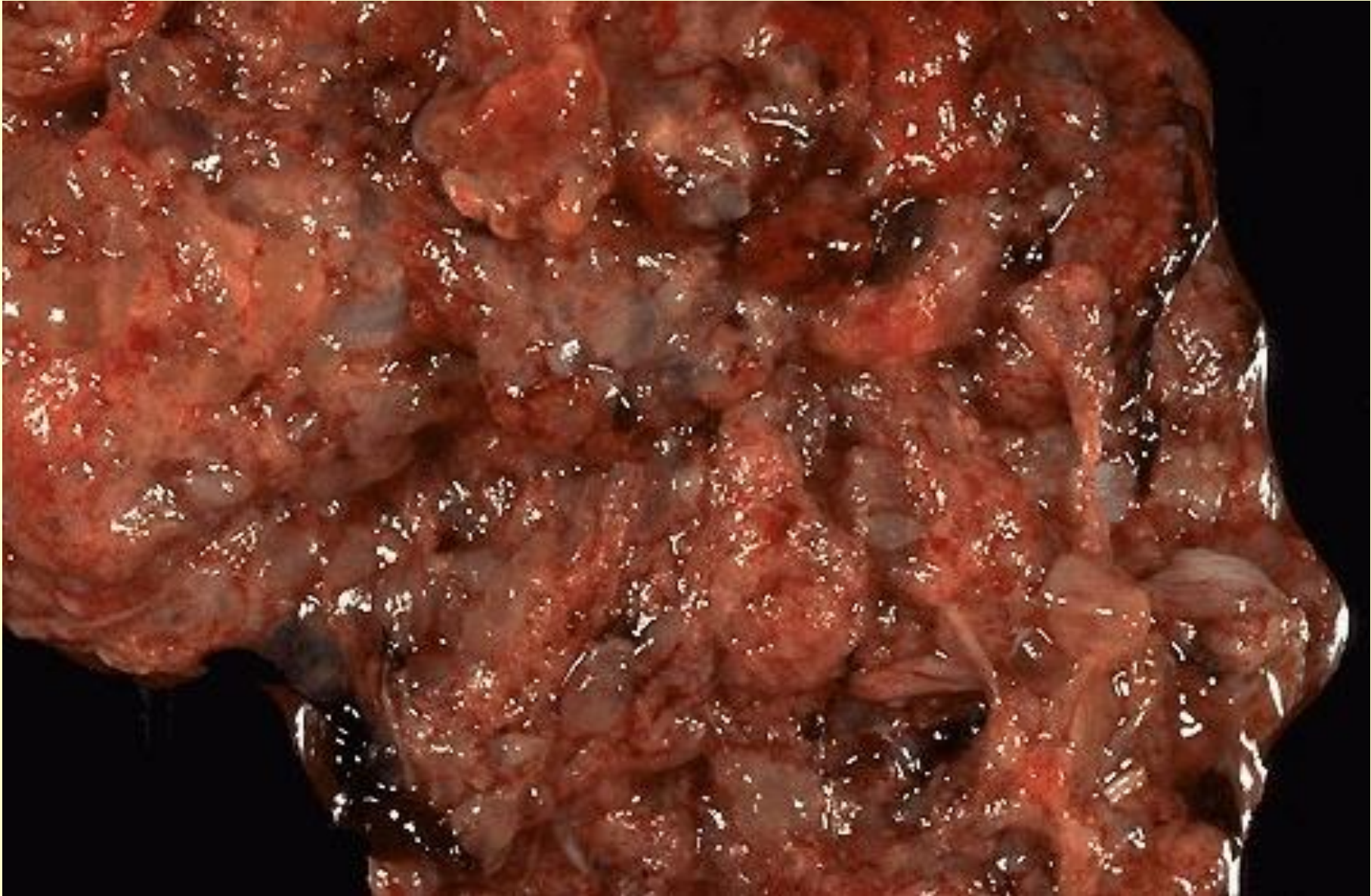
Υδροκεφαλία



Μέση συνδακτυλία

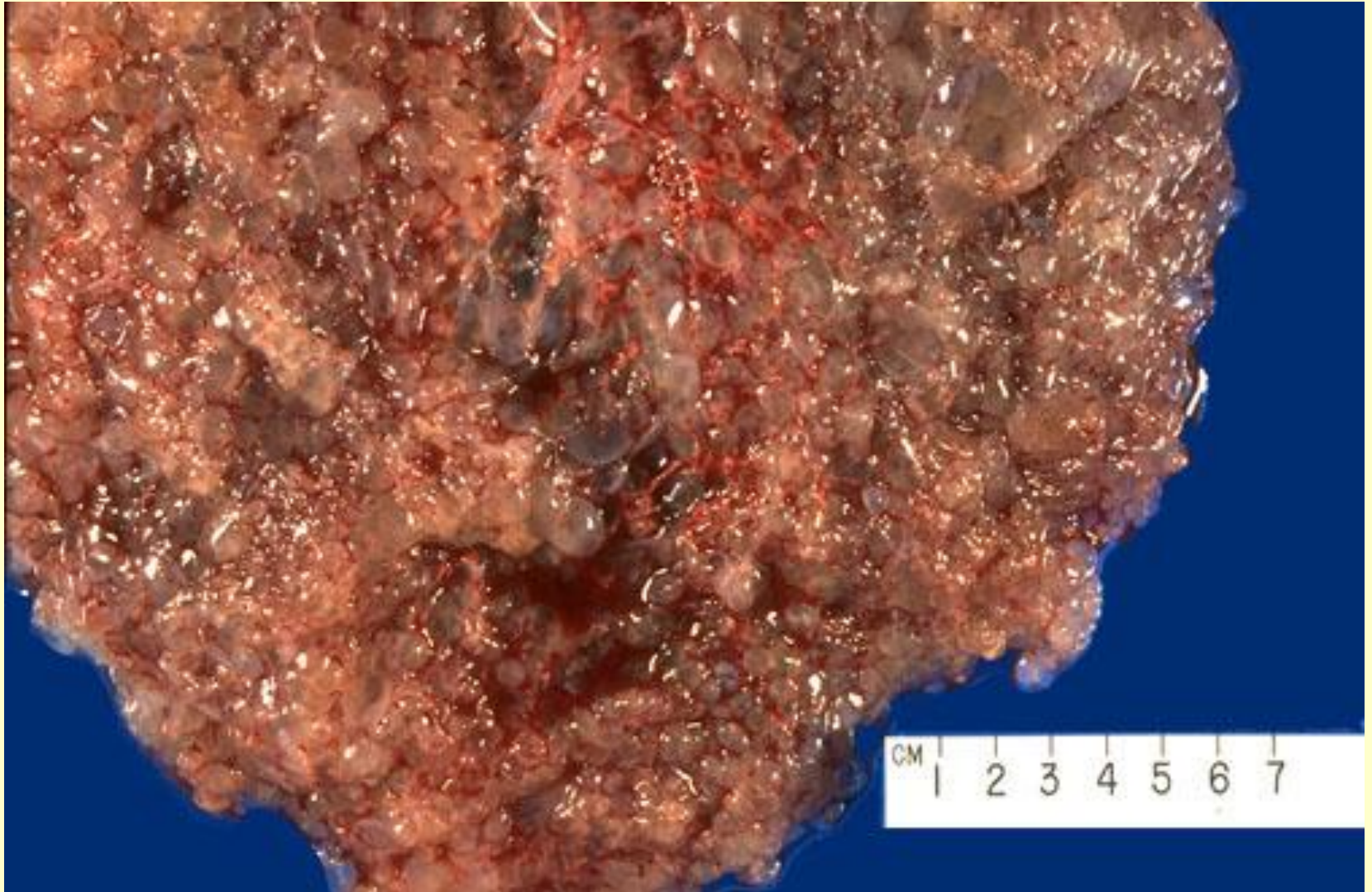
**Μερική μύλη κύηση
(μερικό ψευδοκύημα)**

Τριπλοειδία πατρικής προέλευσης
69, XXY 69, XYY 69, XXX

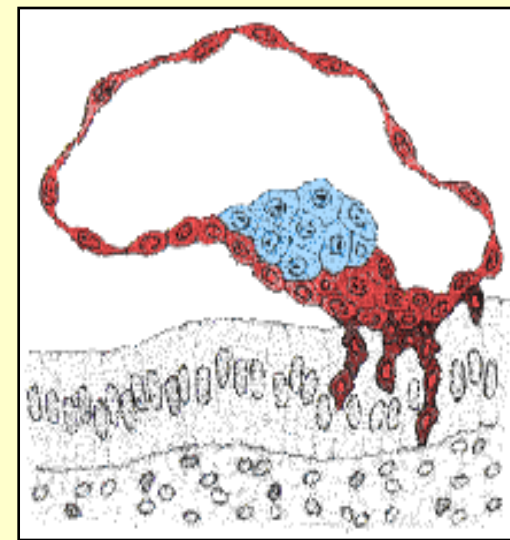
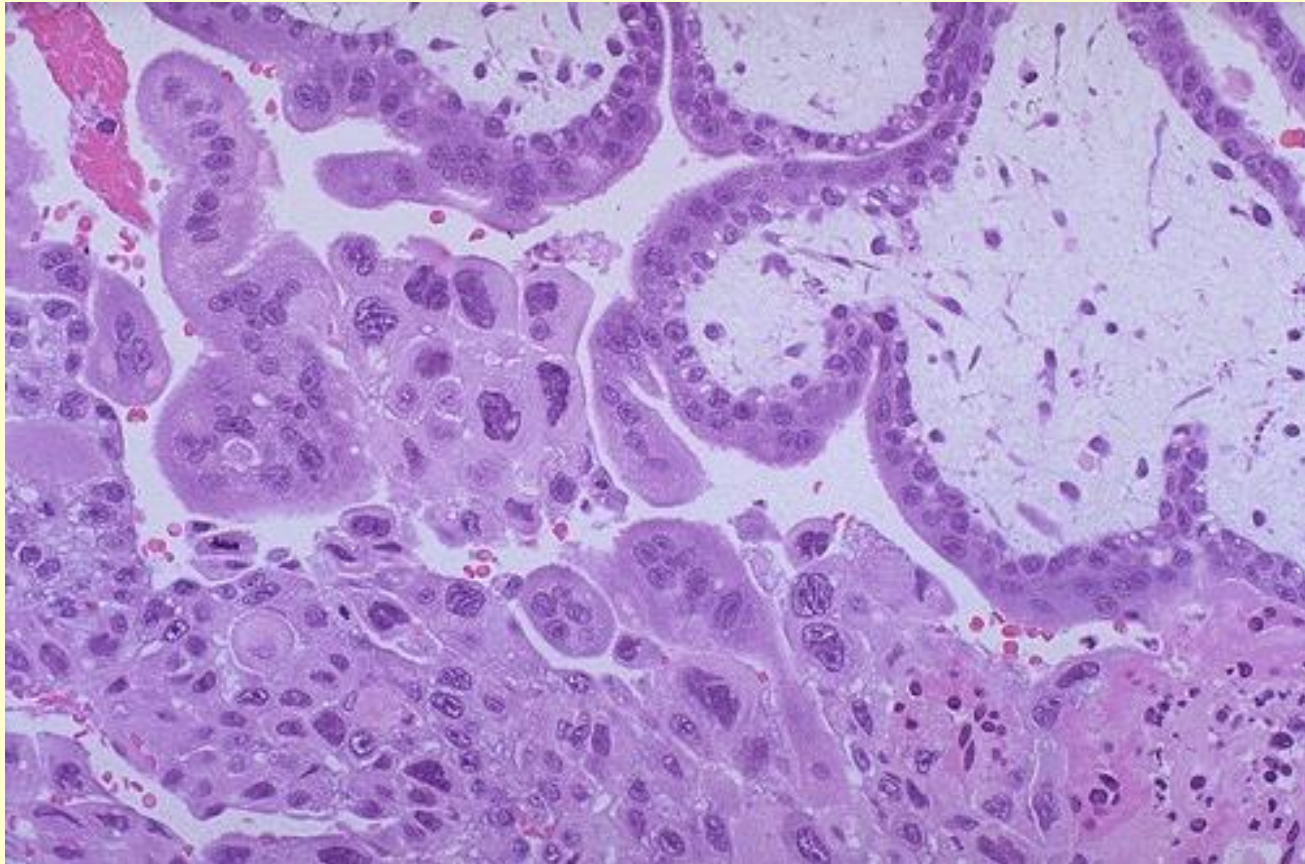


Γνήσια μύλη κύηση
(πλήρης κενή κύηση)

46, XX
Μονοπατρική δισωμία
διανδρία



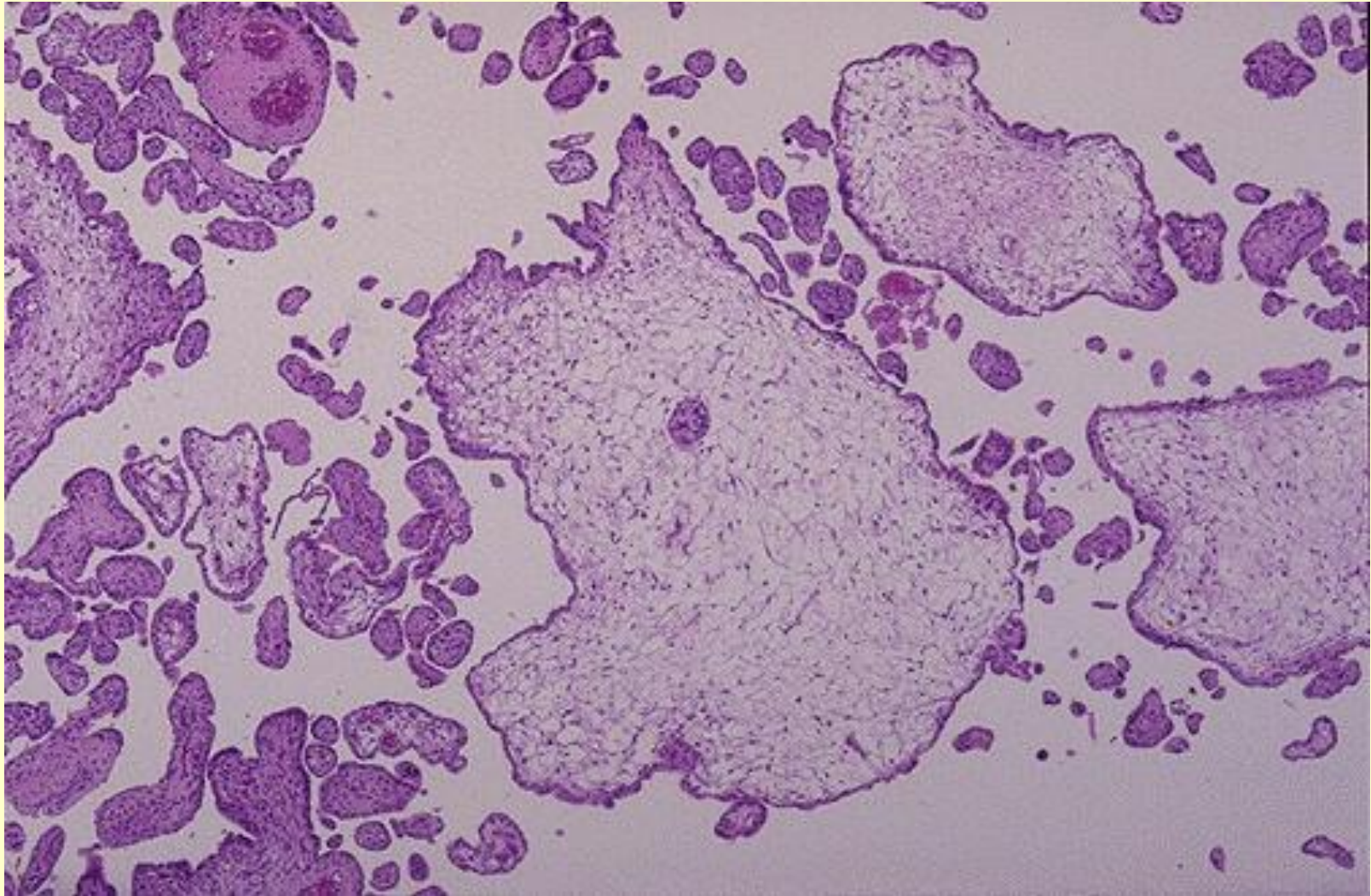
Γνήσια μύλη κύηση



Υπερπλασία της (συγκυτιο-)τροφοβλάστης

Αυξημένος κίνδυνος μετάπτωσης σε εμμένουσα τροφοβλαστική νόσο και
κακοήθους εξαλλαγής σε **χοριοκαρκίνωμα**

Μερική μύλη κύηση



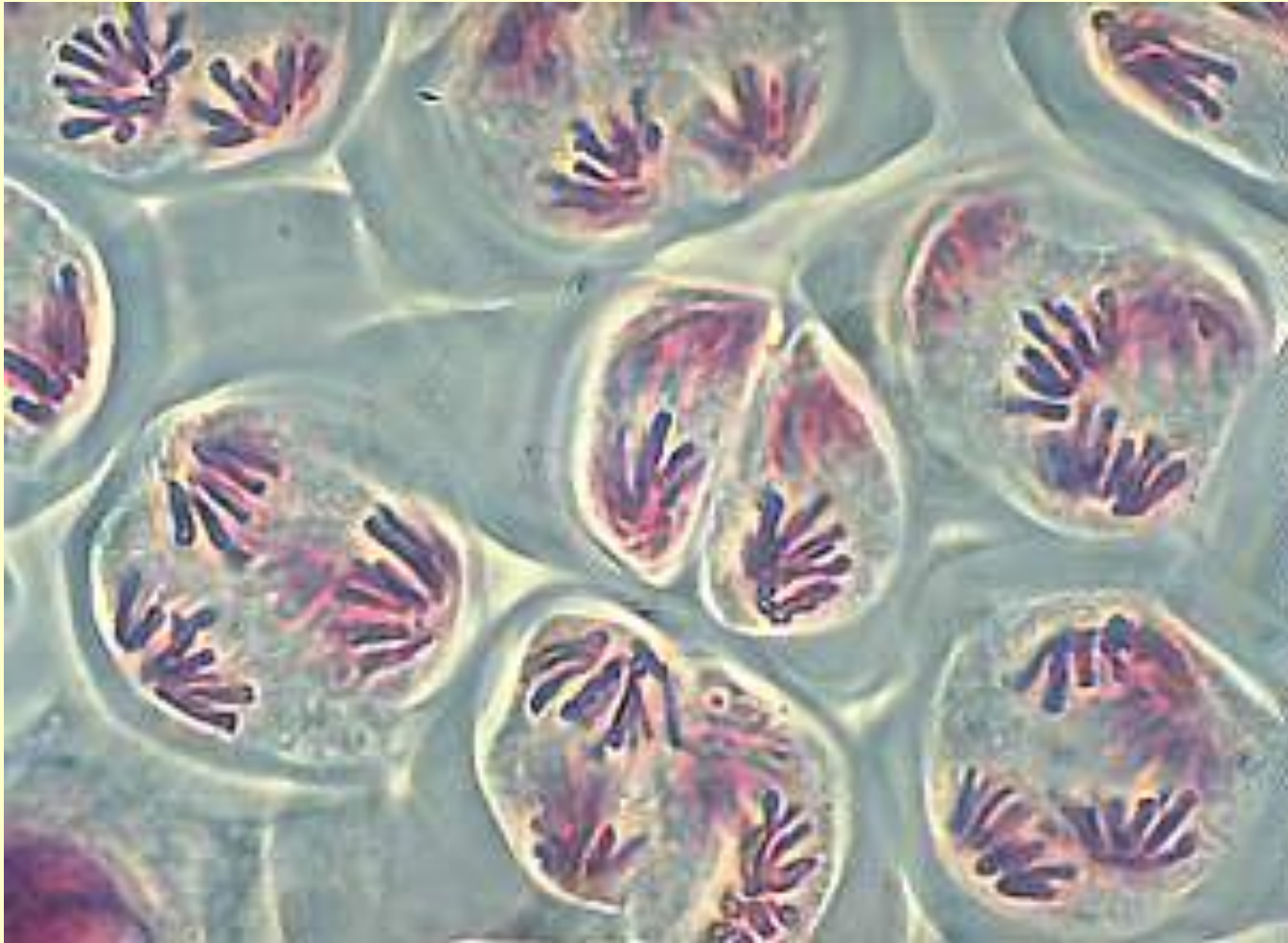
Ελάχιστος κίνδυνος μετάπτωσης σε εμμένουσα τροφοβλαστική νόσο
και
κακοήθους εξαλλαγής σε χοριοκαρκίνωμα

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Ως επί το πλείστον σποραδικές

*«ατύχημα» κατά την κυτταρική διαίρεση των γαμετών
(αποτέλεσμα μη διαχωρισμού κατά τη μείωση ή
καθυστερημένης μετακίνησης χρωμοσώματος κατά την
ανάφαση)*

**Πολύ χαμηλός κίνδυνος υποτροπής
όταν ο καρυότυπος των γονέων είναι κ.φ.
και δεν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες**



Διαχωρισμός χρωματισμάτων κατά τη μειωτική διαίρεση

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων
 - Φυλετικών χρωμοσωμάτων
- Συνήθως *de novo*. Δεν κληρονομούνται.

Μονογονιδιακές βλάβες

- Μεταλλαγή στο ένα αλληλόμορφο $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ επικρατούσα μεταλλαγή
- Μεταλλαγή και στα δύο αλληλόμορφα $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ υπολειπόμενη μεταλλαγή

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

- Συγγενείς ανωμαλίες ανάπτυξης
- Κλινικές νόσοι
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Αρτηριοσκλήρωση
 - Καρκίνος
 - Σχιζοφρένεια

Σωματικές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγές σε σωματικά κύτταρα ως αποτέλεσμα έκθεσης σε δυσμενείς περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Δεν κληρονομούνται

- Νεοπλασία (αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και κληρονομικής γενετικής προδιάθεσης)

Μιτοχονδριακές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγή στο μιτοχονδριακό DNA.

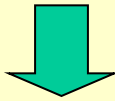
Φυλοσύνδετες. Προσβάλλονται **όλοι** οι απόγονοι.



Μονογονιδιακές διαταραχές

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Ορθή διάγνωση



- Γενετική καθοδήγηση
- Προγεννητική διάγνωση στην επόμενη κύηση



Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

OMIM Statistics for Feb 10, 2015

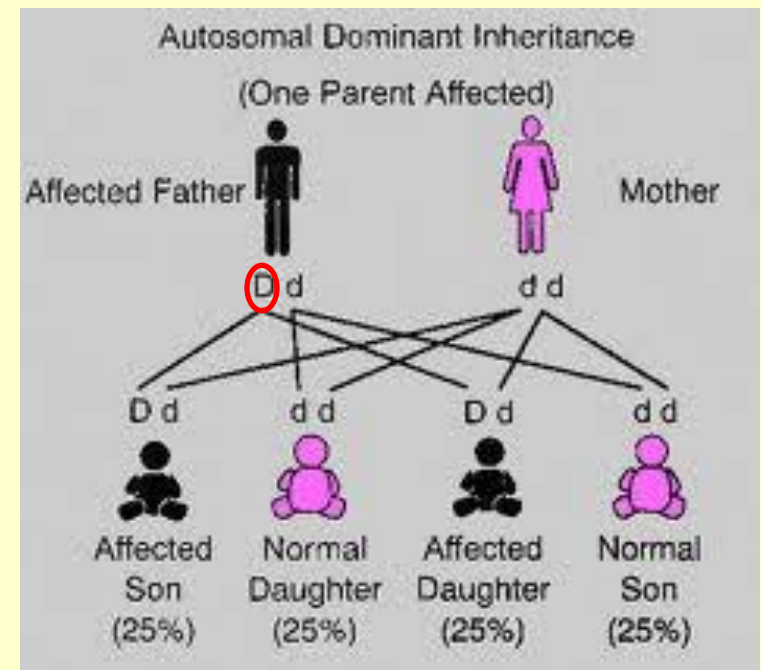
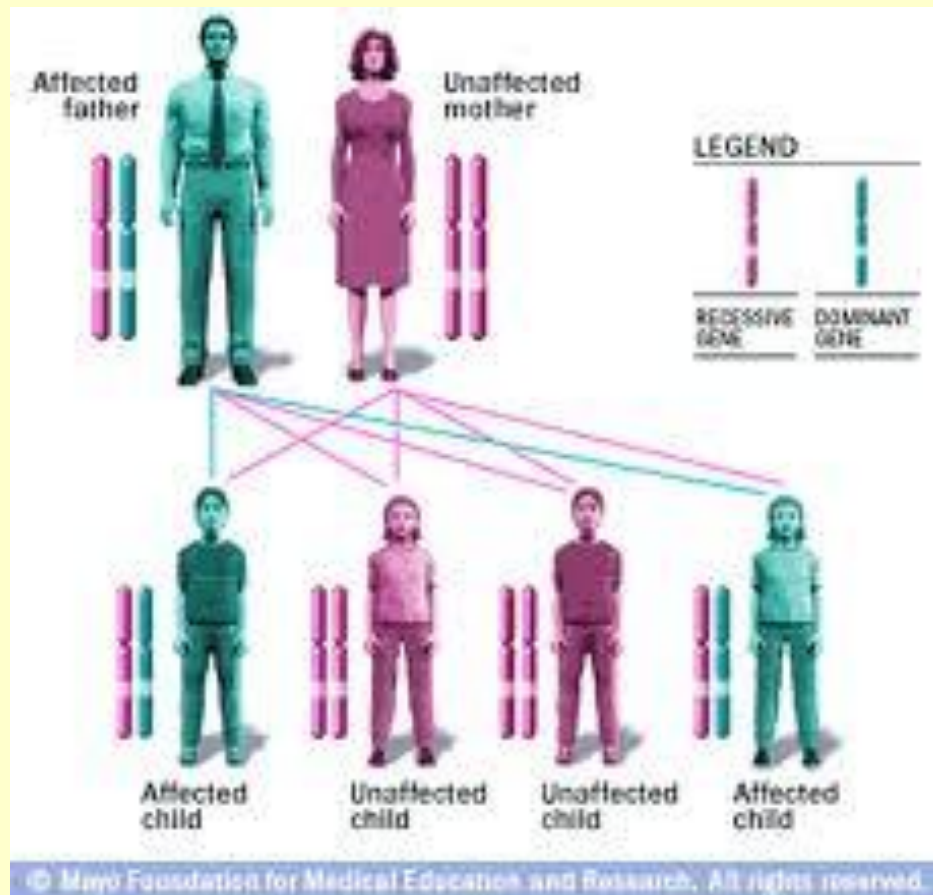
Number of Entries

	Autosomal	X-Linked	Y-Linked	Mitochondrial	Total
# Phenotype description, molecular basis known	2093	193	2	26	4349
% Mendelian phenotype or locus, molecular basis unknown	1475	134	5	0	1670
Other, mainly phenotypes with suspected mendelian basis	1948	140	2	0	1846
Total	17509	1034	57	63	7865

Διαγνωστική εξέταση
γονιδιακών μεταλλάξεων:

Γονιδιακή αλληλούχιση /Gene sequencing
ή Whole Exome Sequencing

Αυτοσωματική Επικρατούσα κληρονομικότητα (ΑΕ)



Αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα ΑΕ

Αχονδροπλασία



μετάλλαξη FGFR-3

**Θανατηφόρος
Δυσπλασία**



μετάλλαξη FGFR-3

Ατελής Οστεογένεση Ια



μετάλλαξη COL1A



Υ/Γ: Συγγενή κατάγματα



Έμβρυο 22 εβδ. - Πολλαπλά αυτόματα κατάγματα πλευρών



Μεμβρανώδες κρανίο

Αυτοσωματική Επικρατούσα κληρονομικότητα (ΑΕ)

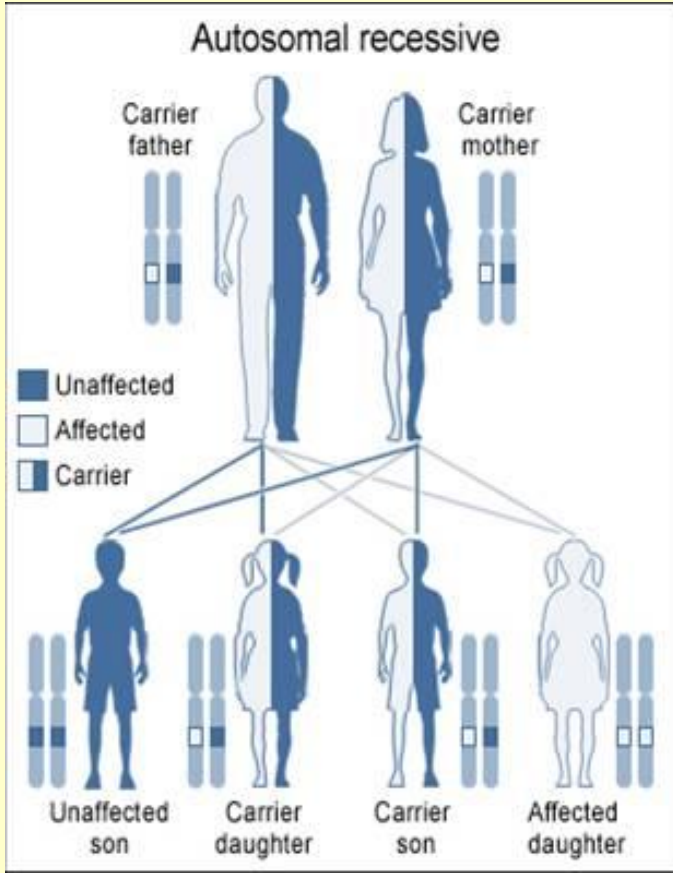
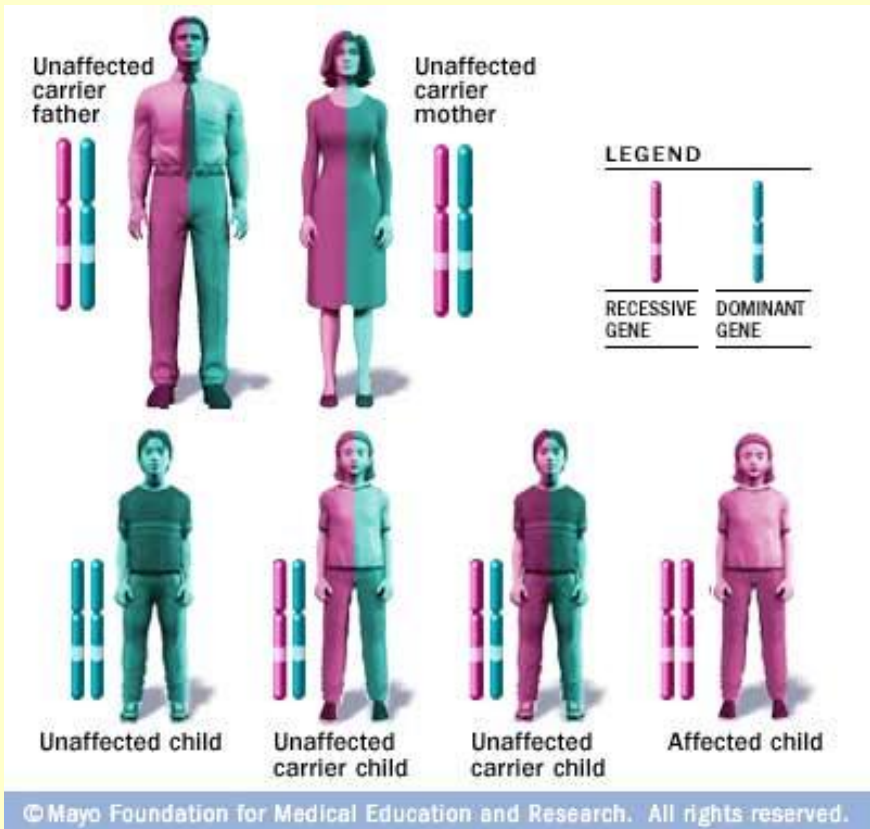


Περιγεννητικά θανατηφόρες παθήσεις
αλλά: Γονείς φυσιολογικοί

?

de novo μετάλλαξη στα γεννητικά κύτταρα των γονέων
πιο συχνά πατρικής προέλευσης

Αυτοσωματική Υπολειπόμενη κληρονομικότητα (ΑΥ)



Αυτοσωματική Υπολειπόμενη κληρονομικότητα (ΑΥ)

Γονείς φυσιολογικοί φορείς (υποχρεωτικοί ετεροζυγώτες)

Το ποσοστό φορείας στο γενικό πληθυσμό ποικίλλει (1:10 – 1:200).

- Μεταβολικά νοσήματα (ενζυμικές ανεπάρκειες)
- Αιμοσφαιρινοπάθειες
- Κυστική Ίνωση
- Άλλα μονογονιδιακά γενετικά σύνδρομα

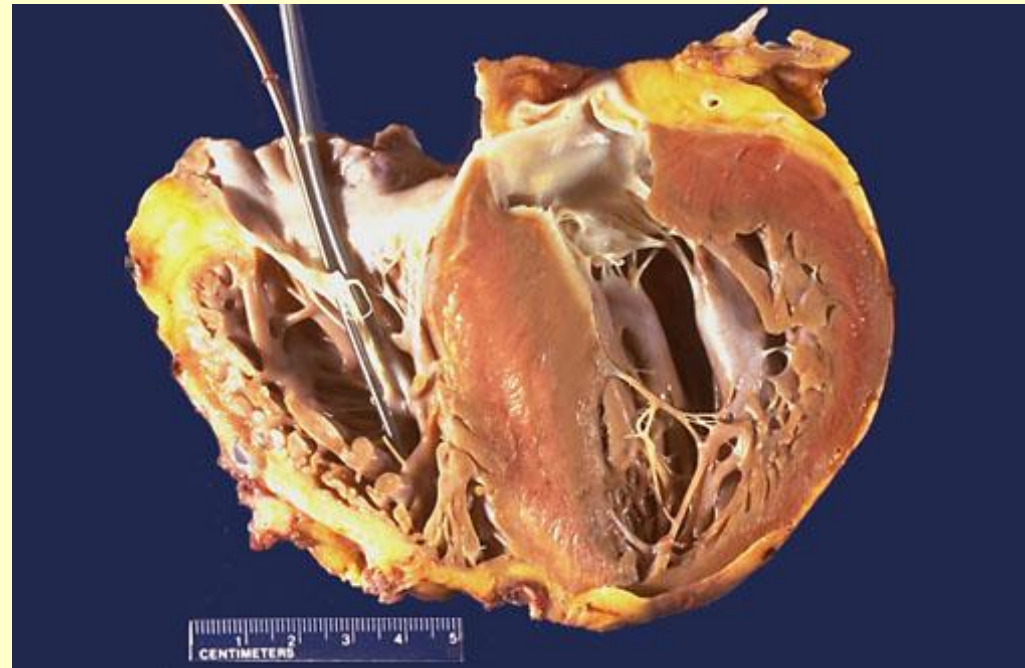
Γλυκογονίαση τύπου ΙΙ (νόσος Pompe)

Ανεπάρκεια όξινης μαλτάσης - λυσοσωματική εναπόθεση γλυκογόνου

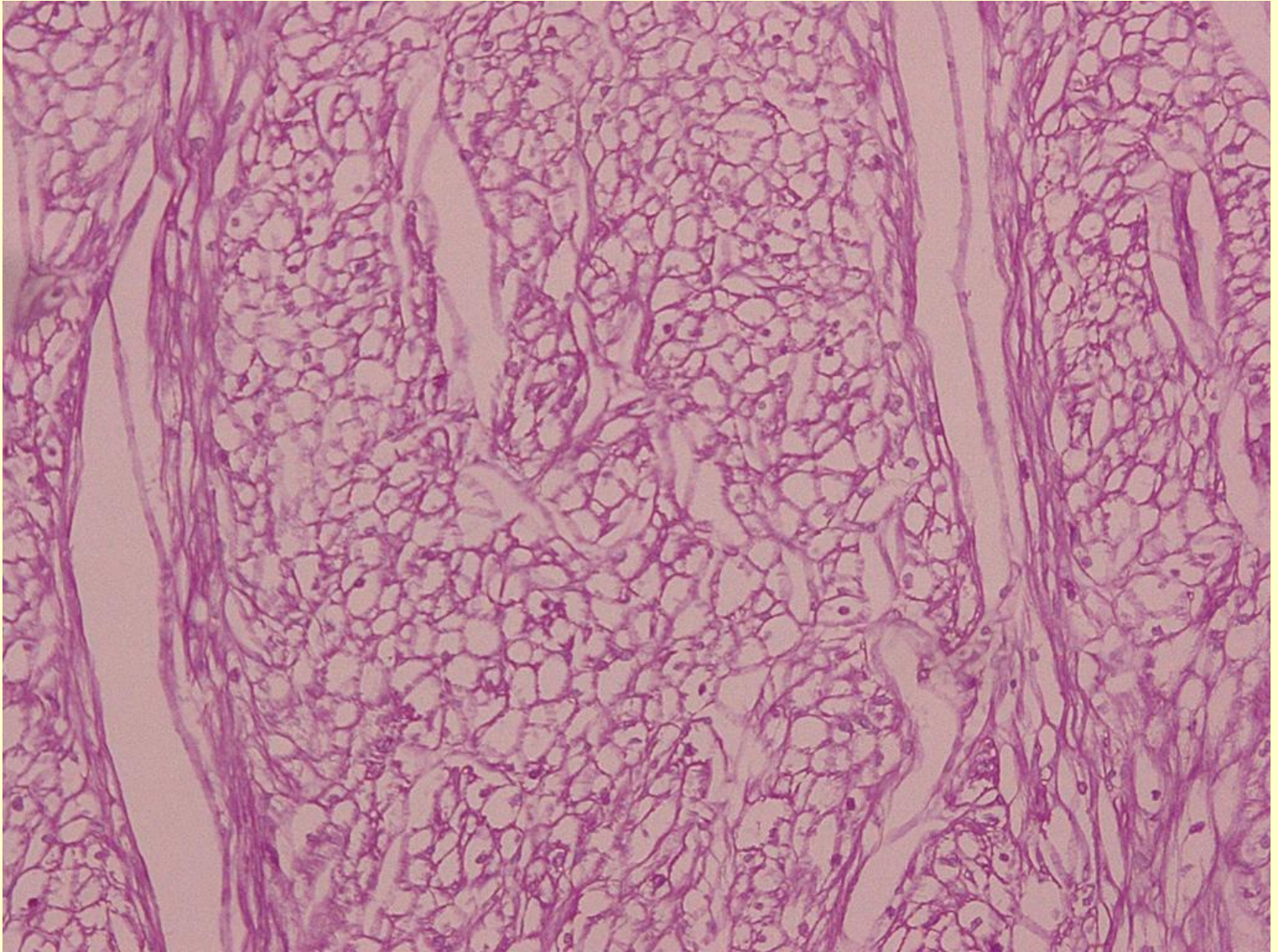
- ✓ νεογνική – βρεφική μορφή (θανατηφόρος)
- ✓ νεανική μορφή και ενηλίκων (ηπιότερες)

προσβολή

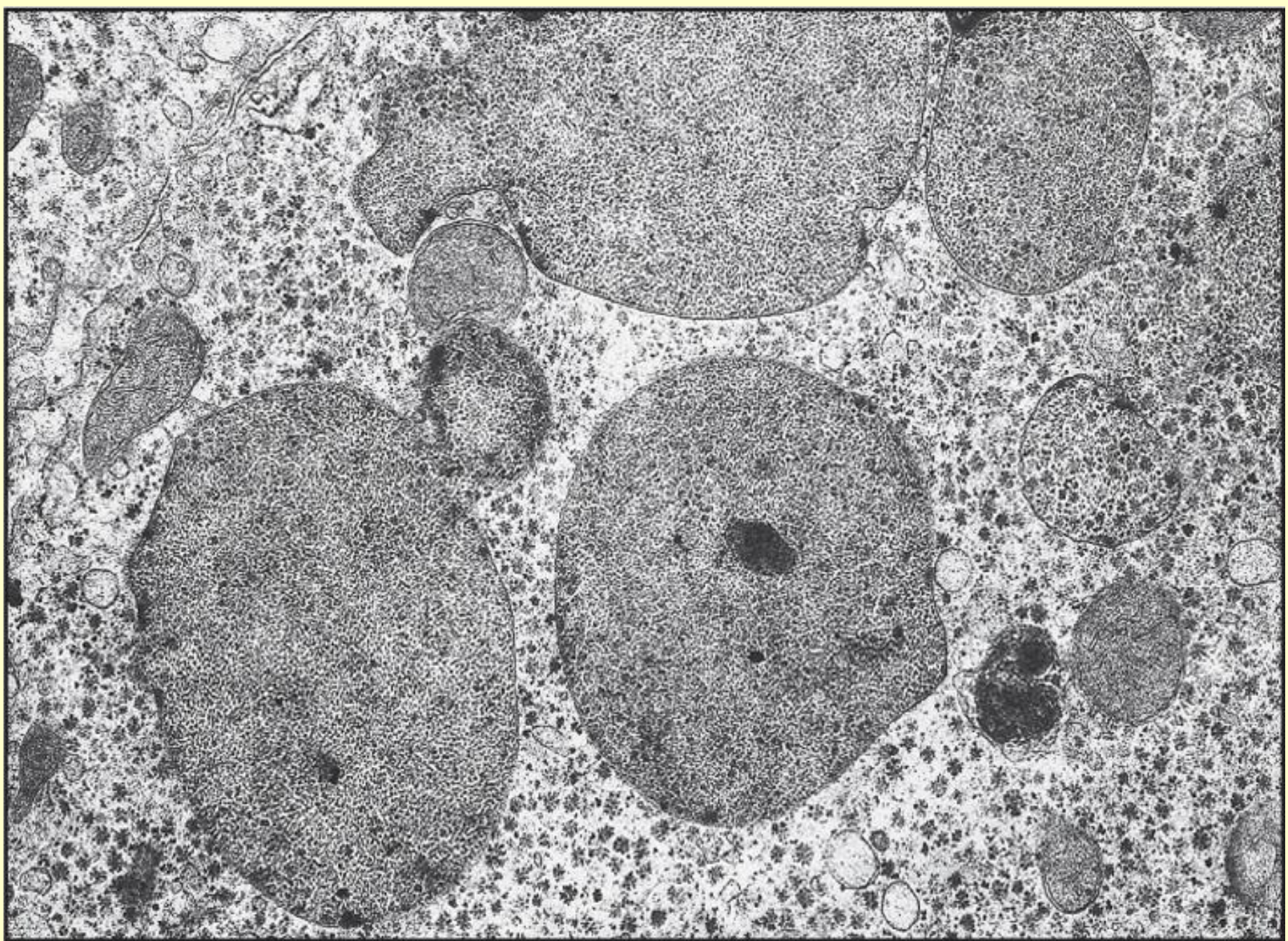
- μυοκαρδίου (νεογνική)
- γραμμωτού μυϊκού ιστού (floppy baby)
- ήπατος



Γλυκογονίαση τύπου ΙΙ (νόσος Pompe)



Διαυγείς «κενές» μυοκαρδιακές ίνες



GSD II (v. Pompe)

Λυσοσωμική θησαυρίσμωση γλυκογόνου

Κυστική ίνωση AR

CFTR cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene

7q31.2 ΔF508 και 1000 άλλες μεταλλάξεις

ΔF508: 50 - 75% των πασχόντων

Το συχνότερο γενετικό νόσημα με αυτ. υπολειπόμενη κληρονομικότητα

Το συχνότερο θανατηφόρο γενετικό νόσημα της παιδικής ηλικίας

~ 1: 2500 ζώσες γεννήσεις λευκών πληθυσμών

~ 3% των λευκών είναι ετεροζυγώτες

Διαταραχή αντλίας ιόντων

- Διαταραχή έκκρισης υγρών και αλάτων (βλεννώδεις-ορώδεις αδένες)
- Παρακώλυση εξωκρινούς ροής σε πάγκρεας και ήπαρ
- Συσσώρευση παχύρρευστης βλέννης στους αεραγωγούς
- Υπέρτονες εκκρίσεις ορογόνων αδένων (π.χ. υπέρτονος ιδρώτας)

Κυστική ίνωση

Ειλεός εκ μηκωνίου

Βρογχεκτασία

Αναπνευστικές λοιμώξεις
(*pseudomonas aeruginosa*)

Χολαγγειακή απόφραξη -
Κίρρωση

Παγκρεατικές κύστεις

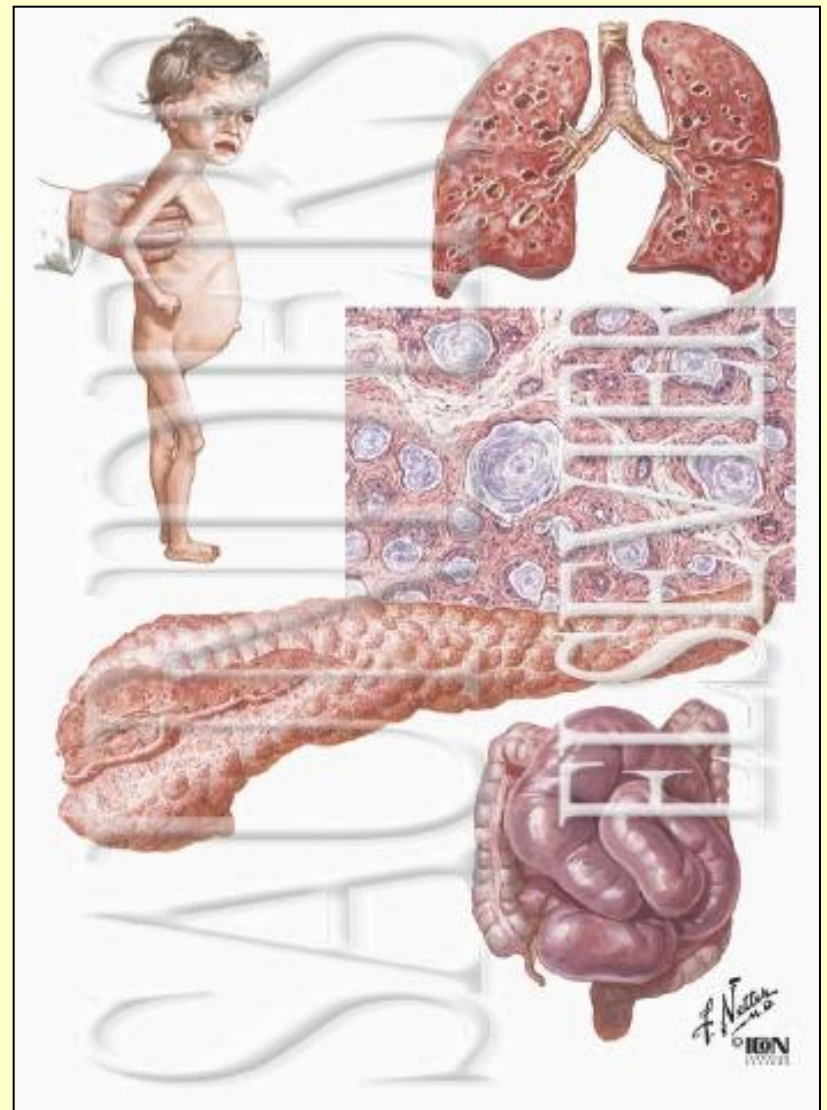
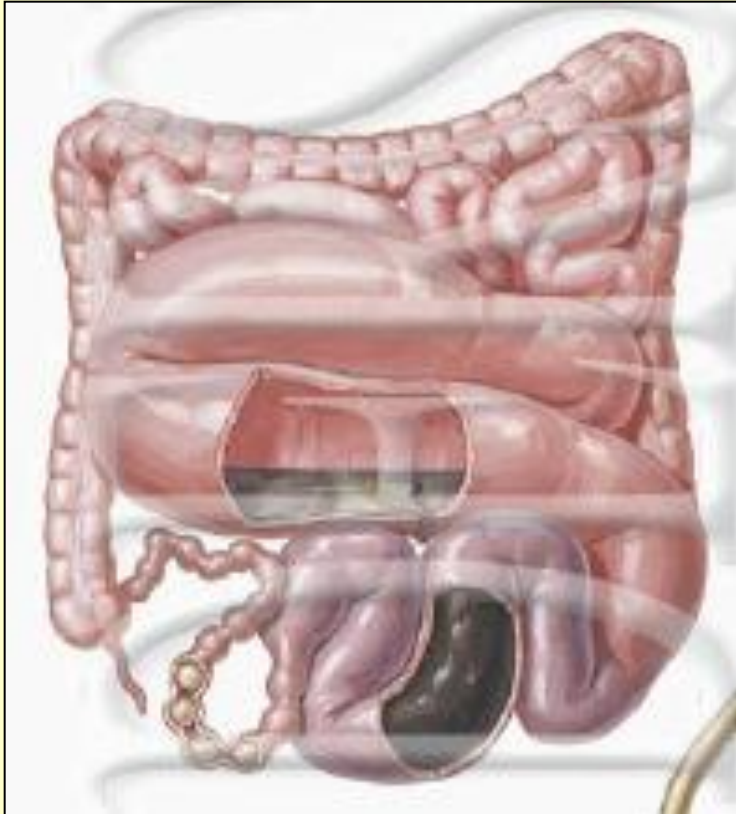


Διάγνωση

ΤΕΣΤ ΙΔΡΩΤΑ μετά τις 6 εβδ.

Κυστική ίνωση

Νεογνική – Βρεφική ηλικία

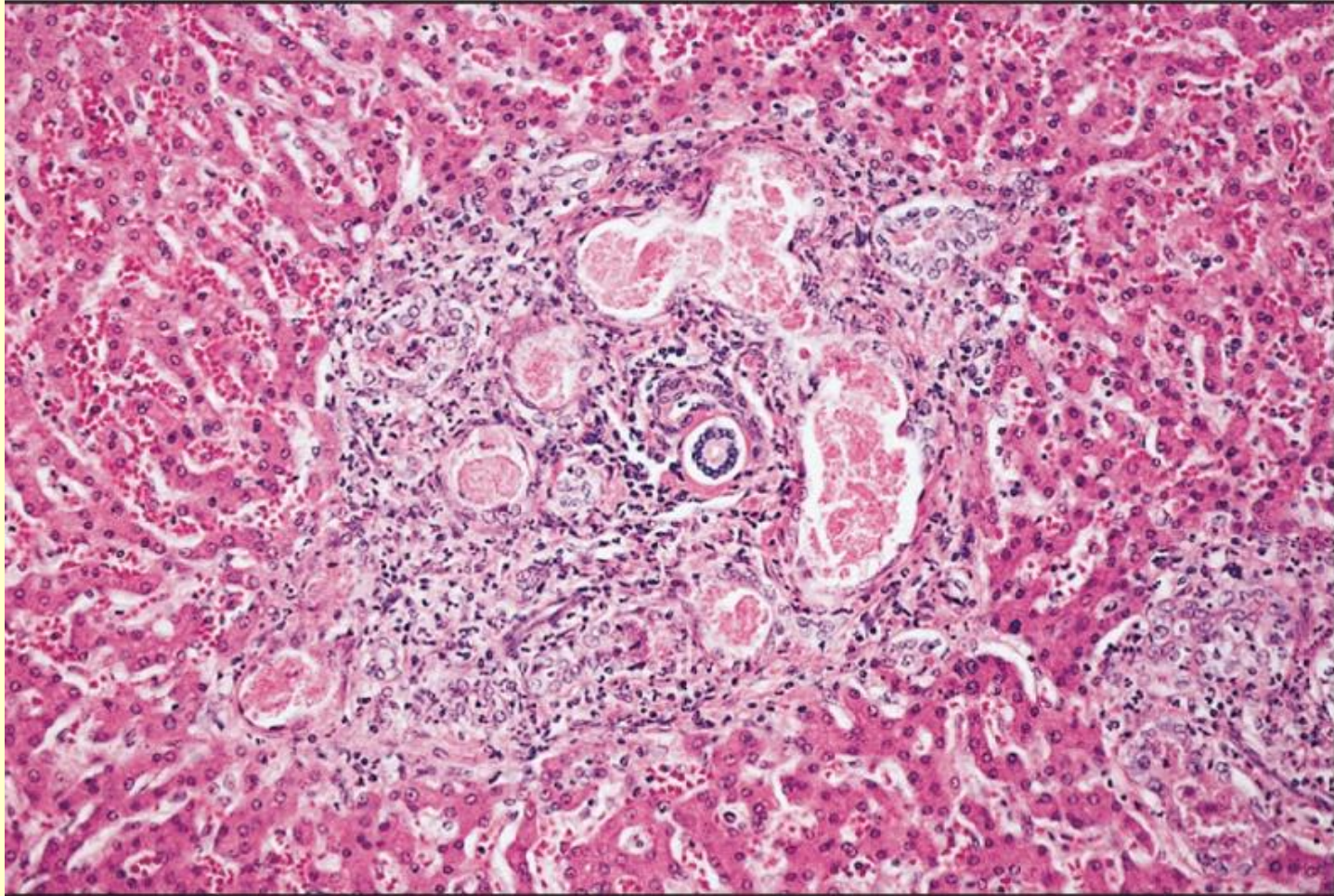


Ειλεός εκ μηκωνίου

⇒ Αυξημένο ιξώδες

Πλεονέκτημα των φορέων **ΔF508**
κατά τις επιδημίες χολέρας
λόγω διαταραχής έκκρισης χλωριούχων στο
έντερο

Κυστική ίνωση



Εστιακή χολική ίνωση

Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (α1-ΑΤ)

α1-ΑΤ: προστατευτική δράση στο συνδετικό ιστό των πνευμόνων
από την ελαστάση (πρωτεάση) των ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων

- Πνευμονικό εμφύσημα
- ΧΑΠ

ενήλικες

Ηπατική νόσος

νεογνική – πρώιμη παιδική ηλικία

α1-AT (Pi **Z** ή S ή M)
14q31-32.3

Παθολογική Φυσιολογία

Γονιδιακός τόπος **PI** λίαν πολυμορφικός

Γονότυποι Pi-SS, Pi-MZ and Pi-SZ: ελάττωση A1AT στο αίμα **40 – 60%** των φυσιολογικών επιπέδων.

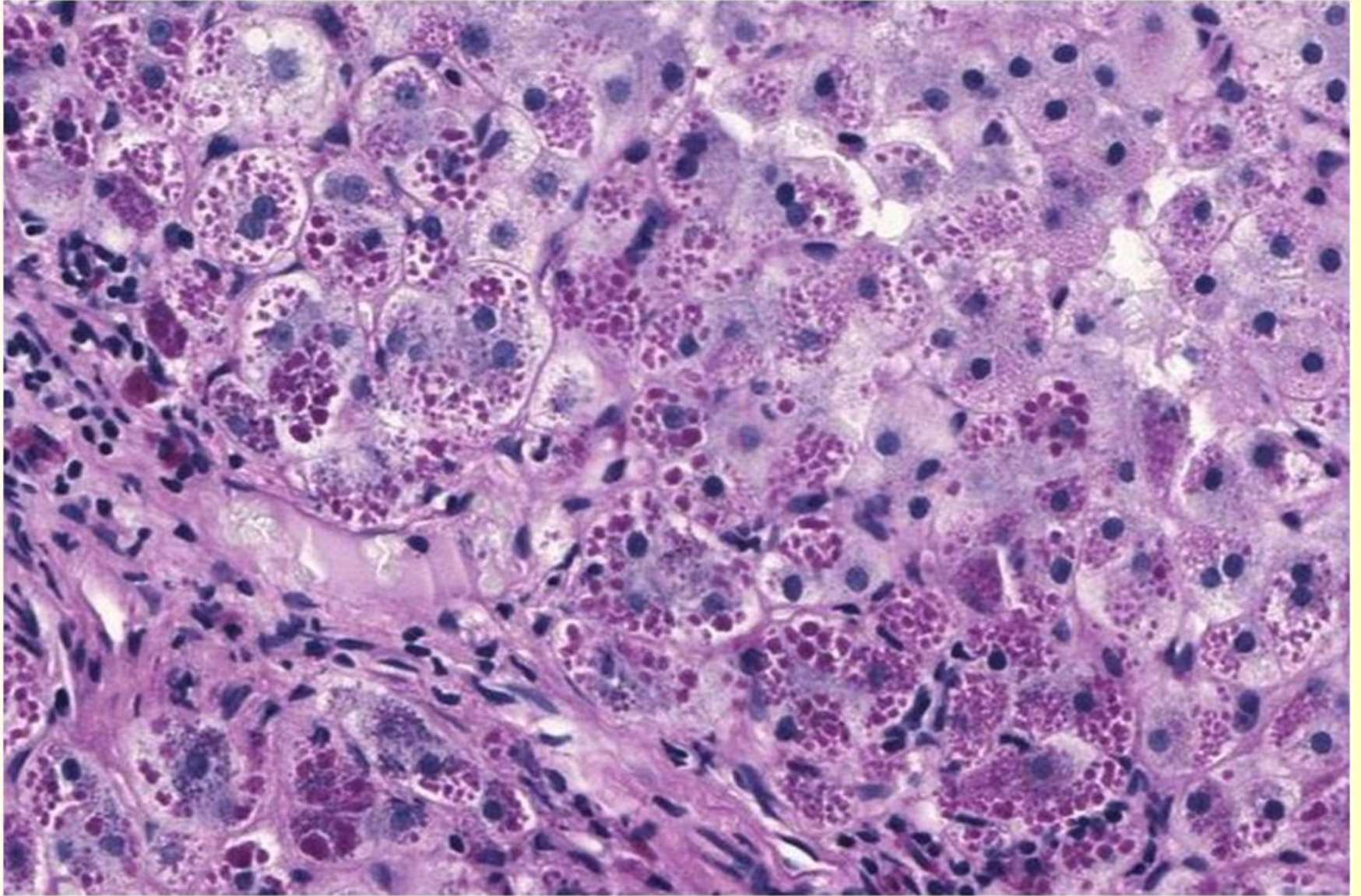
Επαρκής για προστασία από την ελαστάση **σε μη καπνιστές**

Γονότυπος PiZZ: ελάττωση A1AT στο αίμα **< 15%** των φυσιολογικών επιπέδων. Οι ασθενείς αναπτύσσουν πανλοβιακό εμφύσημα σε νεαρή ηλικία.

50% των PiZZ θα αναπτύξουν **κίρρωση** του ήπατος, λόγω διαταραχής της απέκκρισης της μεταλλαγμένης A1AT και συγκέντρωσης στο ήπαρ.

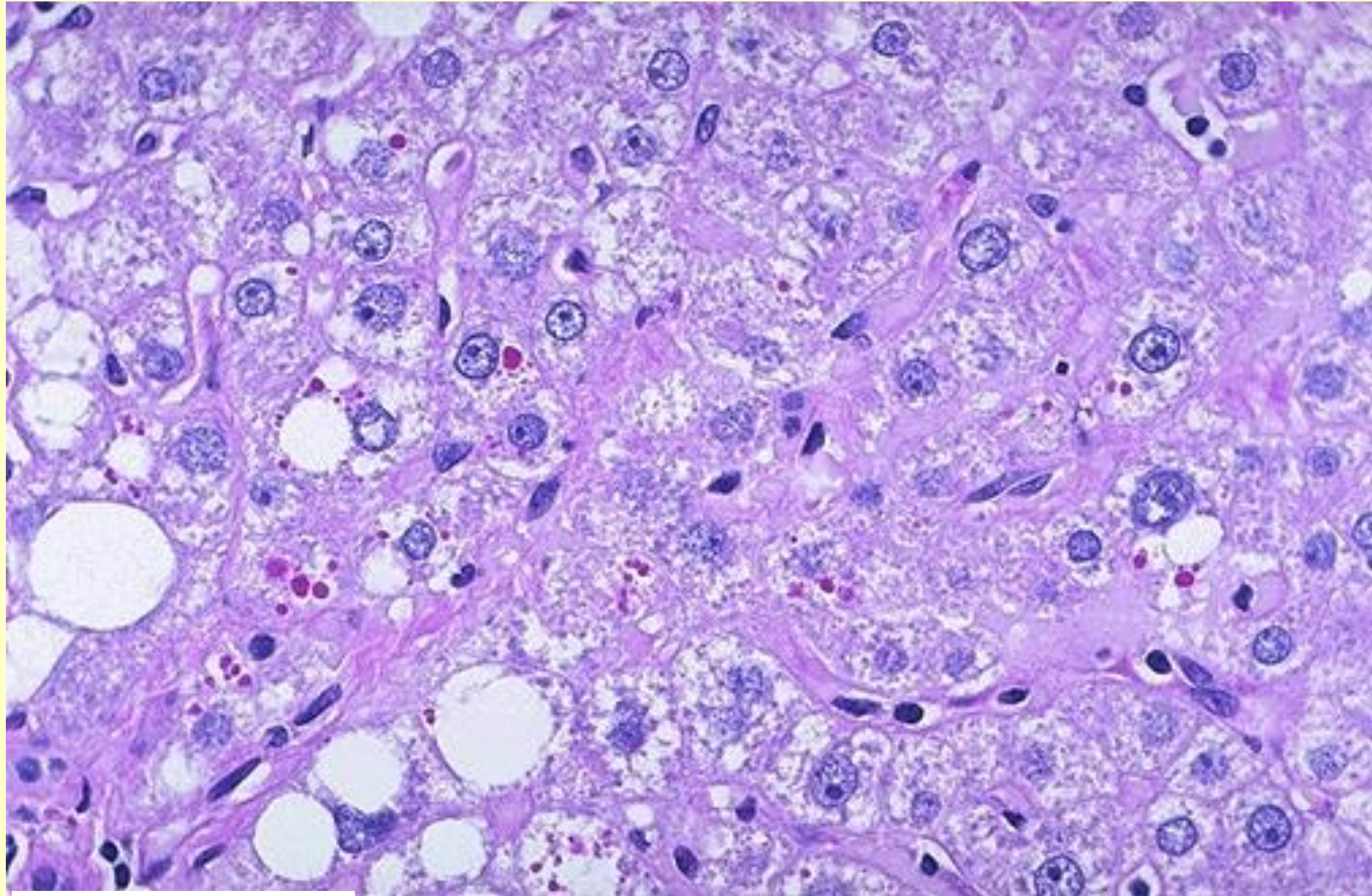
Το κάπνισμα είναι ιδιαίτερα επιβλαβές – επιτείνει τη φλεγμονή στους αεραγωγούς και συντελεί στην αδρανοποίηση της A1AT.

Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (α1-AT)



Pas-diastase (+)

Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (α1-AT)



PAS-diastase (+)

Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (α1-AT)

Παθογένεση ηπατοπάθειας

Αδυναμία μεταφοράς της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης εντός του ενδοπλασματικού δικτύου

Διάταση ενδοπλασματικού δικτύου

Αποταμίευση ως άμορφο υλικό - άλως

Παρεμβολή στο μεταβολισμό του κυττάρου



Ηλεκτρονικό
Μικροσκόπιο

Νόσος πολυκυστικών νεφρών

- αυτοσωματική επικρατούσα
- αυτοσωματική υπολειπόμενη

Νόσος πολυκυστικών νεφρών (ADPKD) αυτοσωματική επικρατούσα

η συχνότερη θανατηφόρος νόσος επικρατούσας κληρονομικότητας (1:400 - 1:1000 γεννήσεις)

- ✓ **ADPKD ενηλίκων**
- ✓ **εμβρυϊκή και νεογνική ADPKD (σπάνια)**

Μετάλλαξη PKD1 – Πολυκυστίνη -1

(30-50 ετών) Υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια
(50% τελικού σταδίου)

Μετάλλαξη PKD2 - Πολυκυστίνη -2

(50-70 ετών)

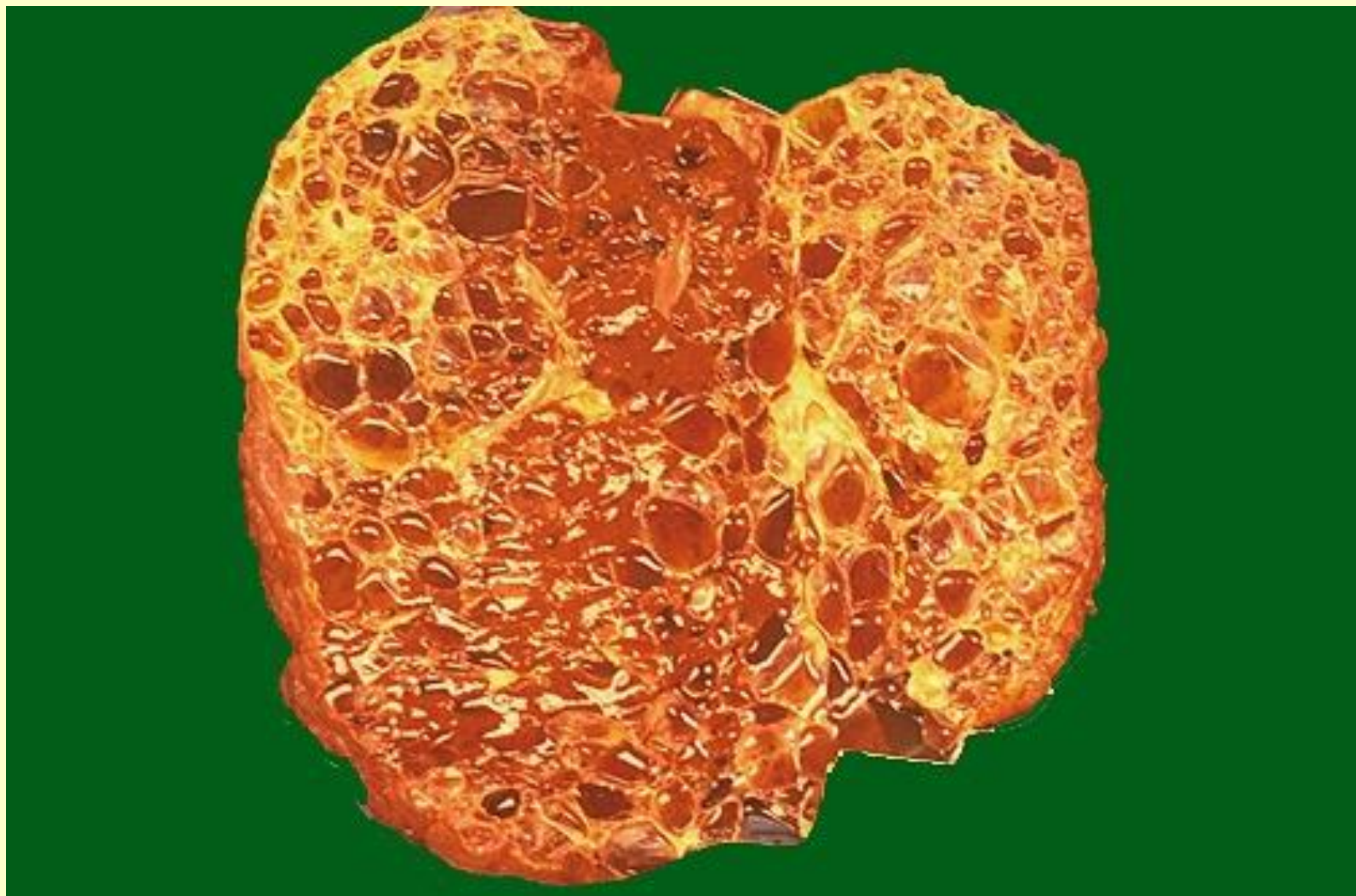


ADPKD



- νεφροί φυσ. μεγέθους ή **μεγάλοι**
- **κύστεις (>30 ετών) (40% < 30 ετών)**
- **κύστεις στρογγυλές**
- από μικροσκοπικές έως **3 εκ.**
- **ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες**

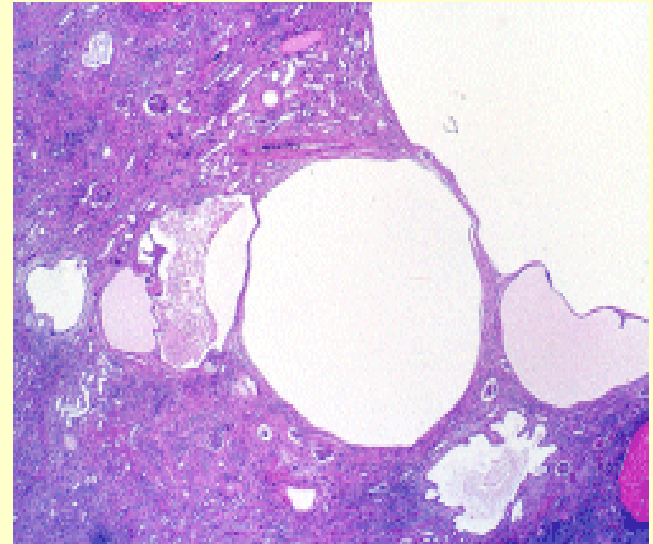
ΑΔΡΚΔ - ΗΠΑΡ



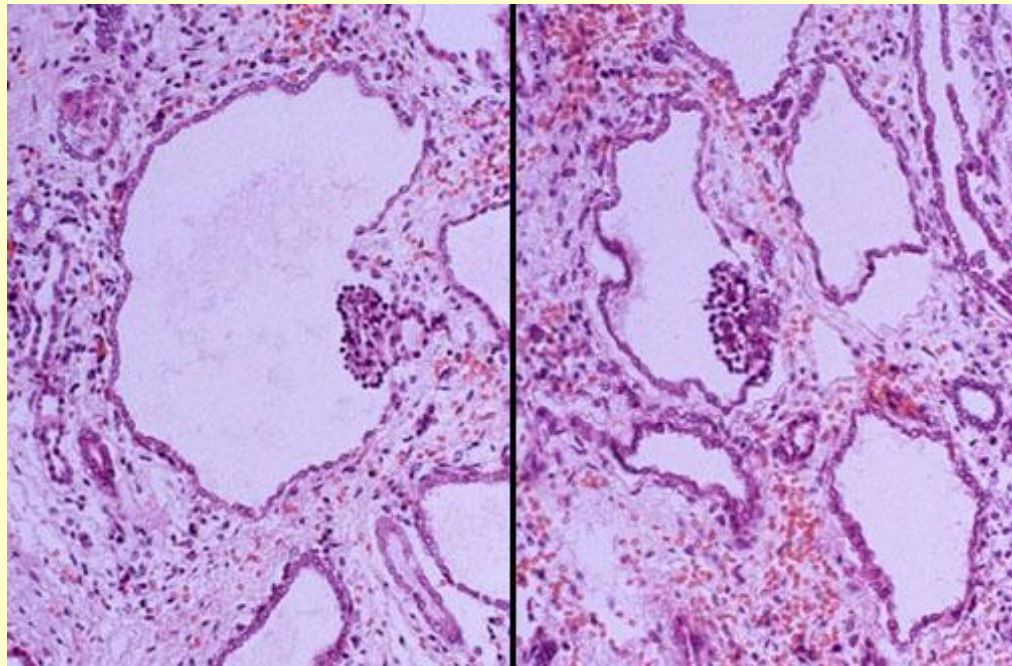
κύστεις σε ήπαρ (43%) - πάγκρεας

ADPKD

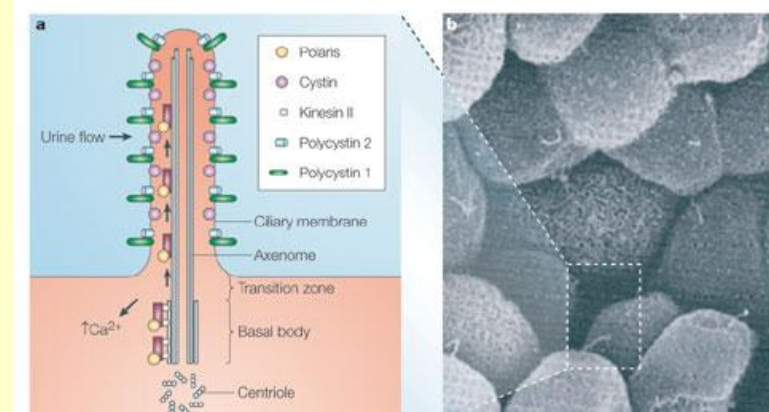
Ιστολογία



- ✓ Κύστεις ουροφόρων σωληναρίων
- ✓ **Σπειραματόκύστεις**
(δ.δ. ARPKD)



Νόσος πολυκυστικών νεφρών (ADPKD) αυτοσωματική επικρατούσα



Αιτιολογία

Μεταλλαγές γονιδίων [PKD1](#), [PKD2](#)

διαμεμβρανικές πρωτεΐνες πολυκυστίνη -1 (PC1), πολυκυστίνη - 2 (PC2)

Παθογένεση

- Οι πρωτεΐνες πολυκυστίνη -1 (PC1) και πολυκυστίνη - 2 (PC2) λειτουργούν ως μηχανικοί αισθητήρες του εξωκυττάριου υγρού στους αρχέγονους κροσσούς του νεφρικού επιθηλίου, που ρυθμίζει την ενδοκυττάρια ροή Ca^{2+} .
- Οι δύο πρωτεΐνες συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των σωληναριακών νεφρικών κυττάρων.
- **'two-hit' model**

Α' κτύπημα: μεταλλαγή στο ένα PKD αλληλόμορφο γεννητικού κυττάρου μεταφέρεται σε όλα τα κύτταρα στους απογόνους (AD)

Β' κτύπημα: σωματική αυτόματη μεταλλαγή στο άλλο PKD αλληλόμορφο → νεφρική κύστη

25% των ασθενών αναφέρουν
ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό

Νόσος πολυκυστικών νεφρών (ARPKD) αυτοσωματική υπολειπόμενη

✓ **βρεφική ARPKD**
(από τη γέννηση έως και σε νέους ενήλικες)

6p21-cen FC **Ινοκυστίνη**

25% πιθανότητα πάσχοντος απογόνου

Πάντοτε αμφοτερόπλευρη

Ενδομήτριος ή νεογνικός θάνατος

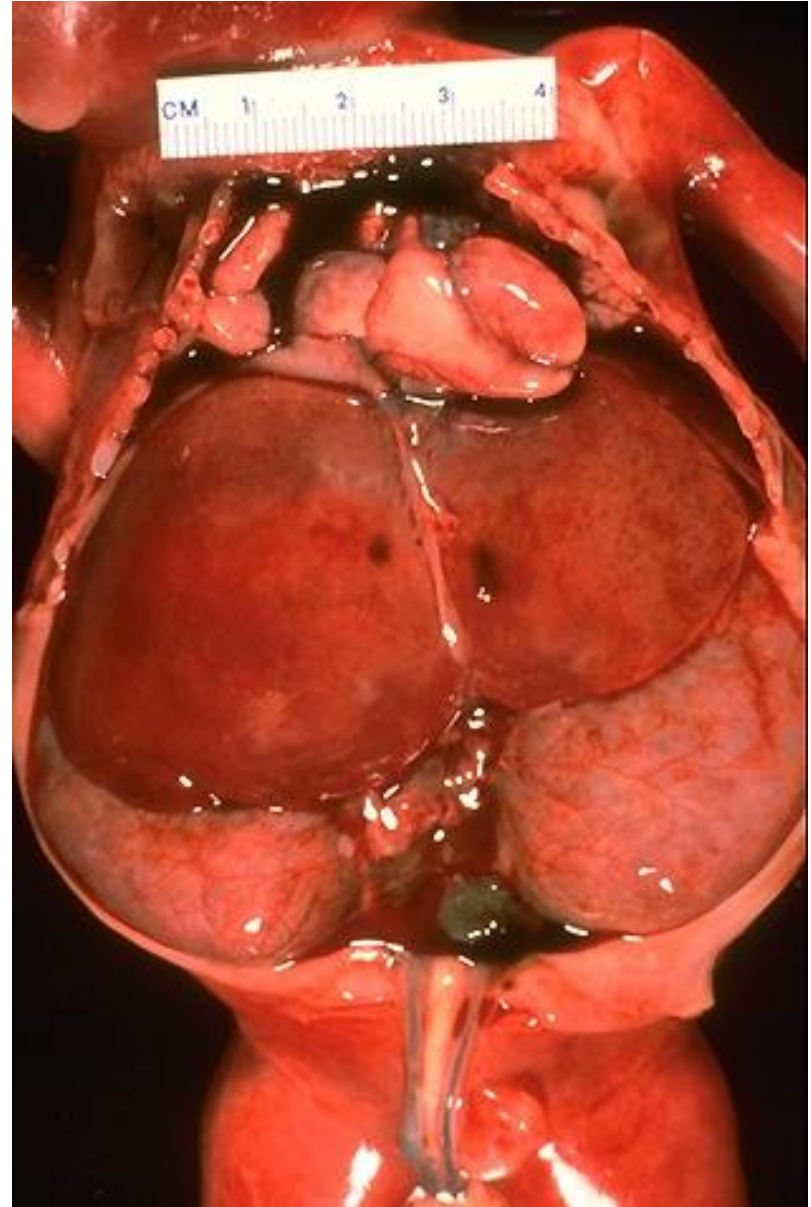
Ενδομητρίως:

ολιγοϋδράμνιο → πνευμονική υποπλασία

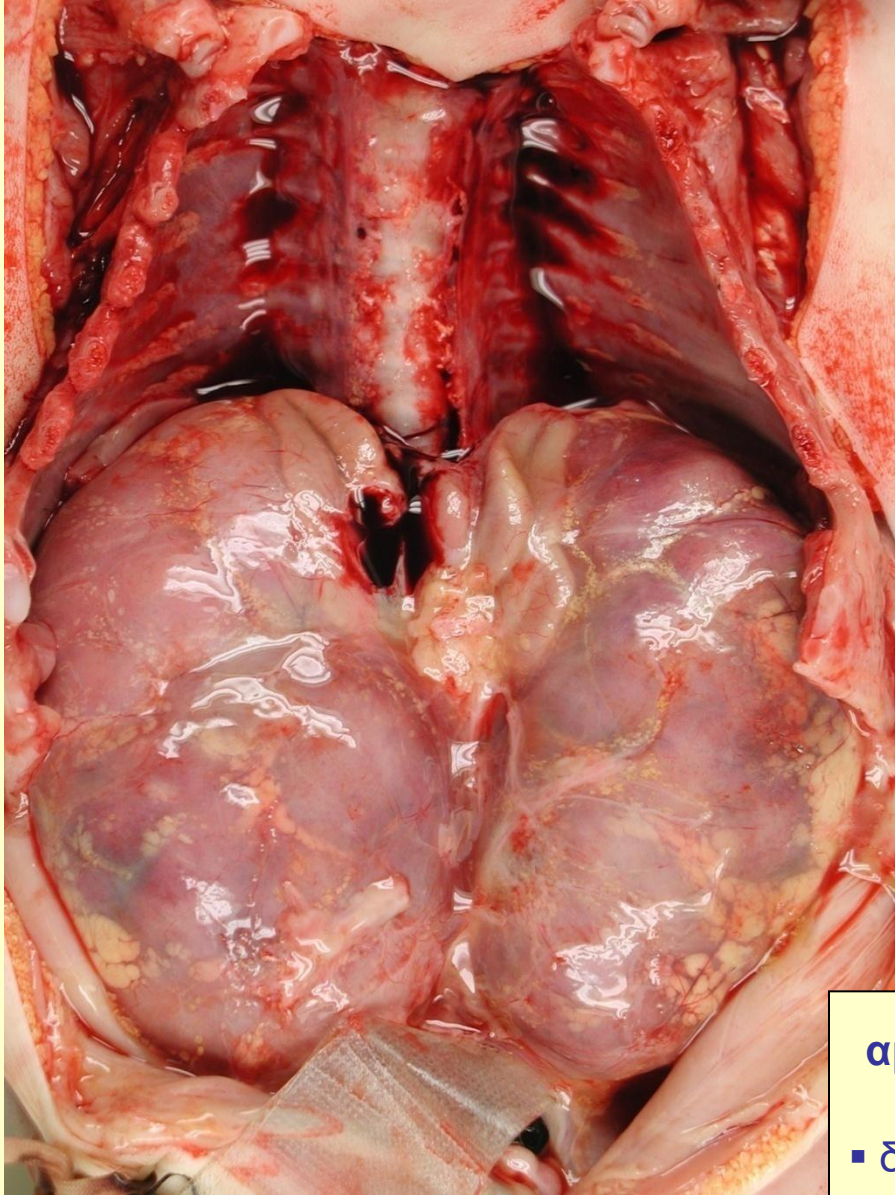
→ θάνατος από αναπνευστική ανεπάρκεια

(ανεξαρτήτως θεραπείας νεφρικής ανεπάρκειας)

Επιβίωση >1 μήνα → καλύτερη πρόγνωση



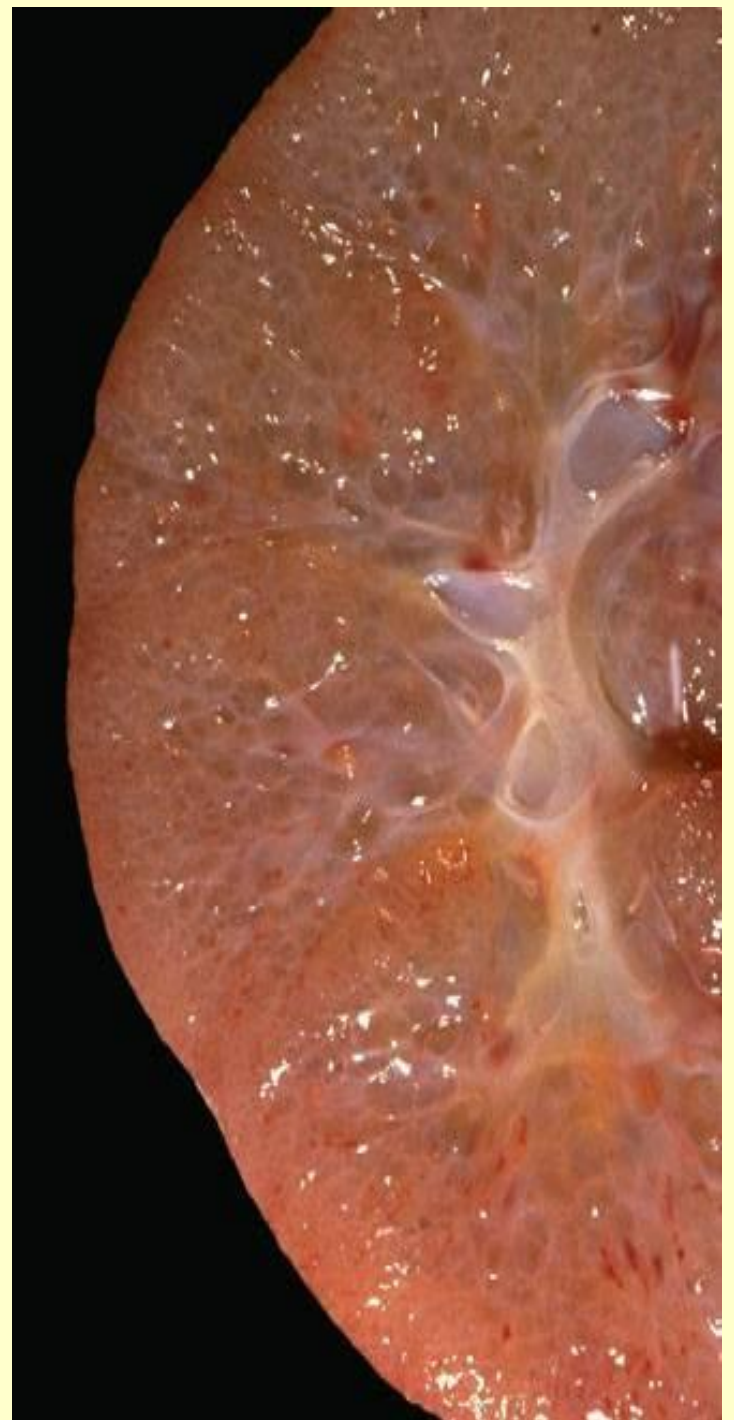
ARPKD

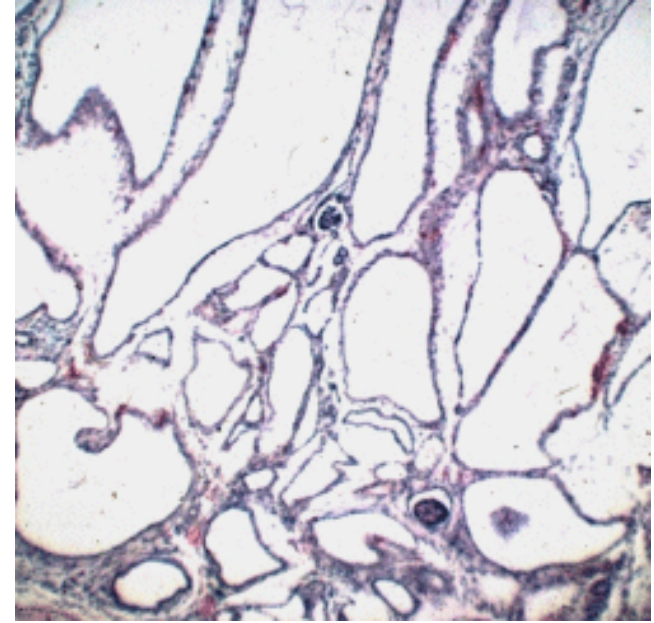
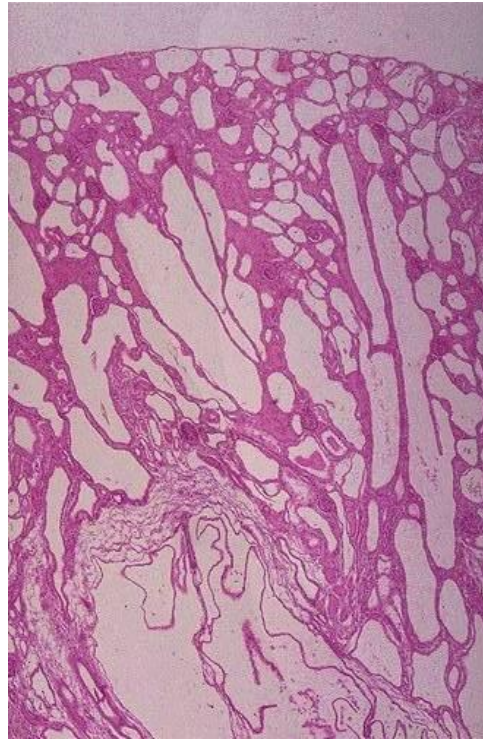
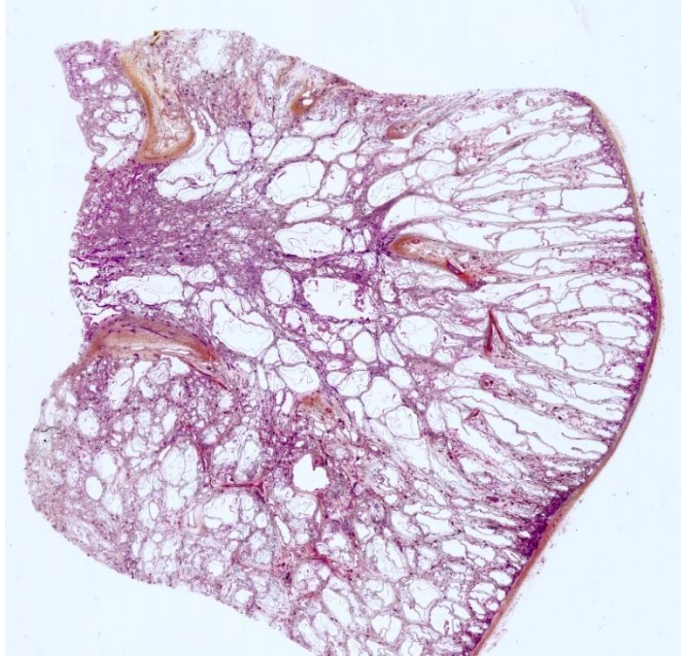


αμφότεροι οι νεφροί τεράστιοι - διάταση κοιλίας

- διατήρηση νεφρόμορφου σχήματος
- κύστεις μικρές (διάμετρος χιλιοστών)

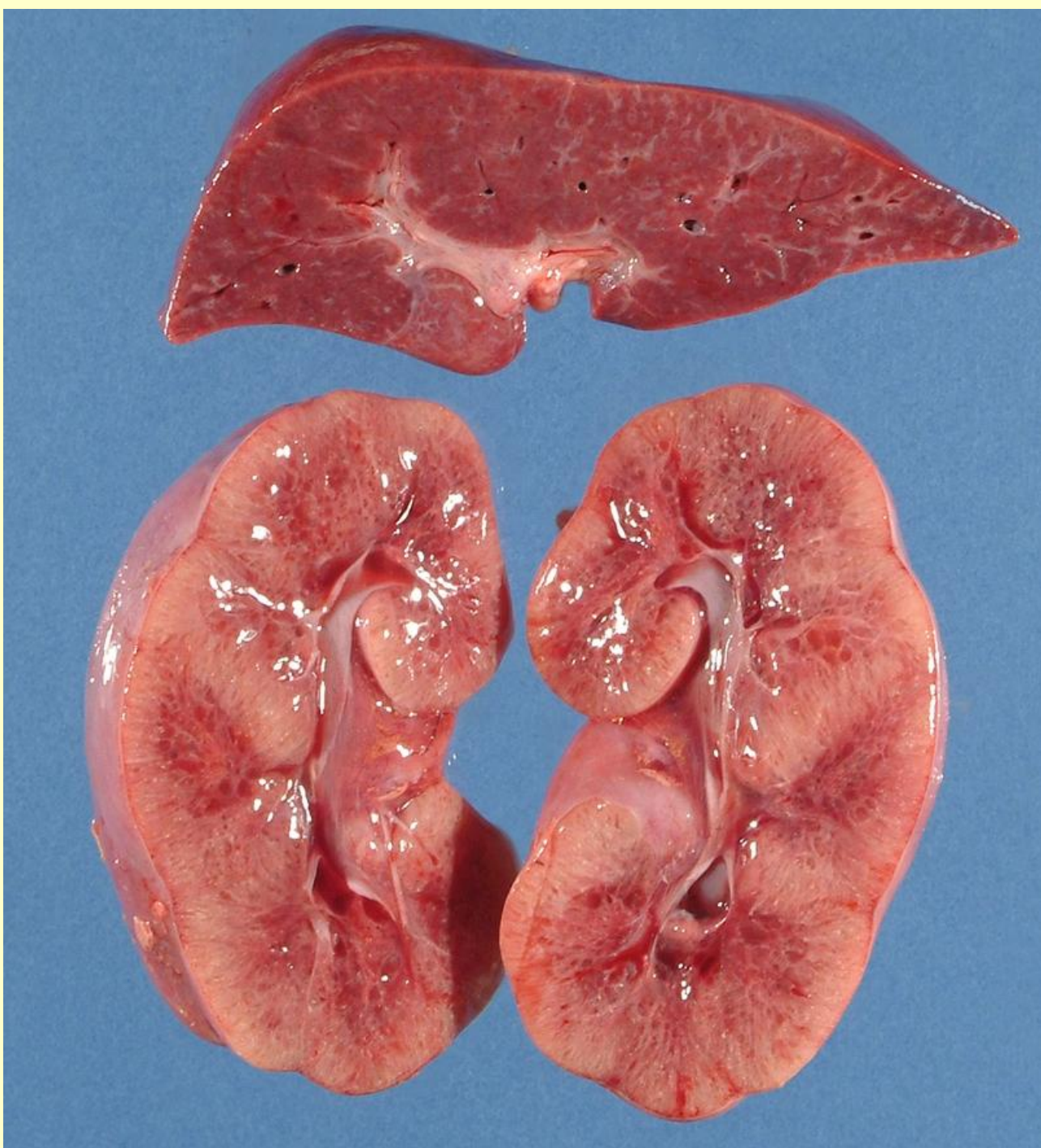
ARPKD



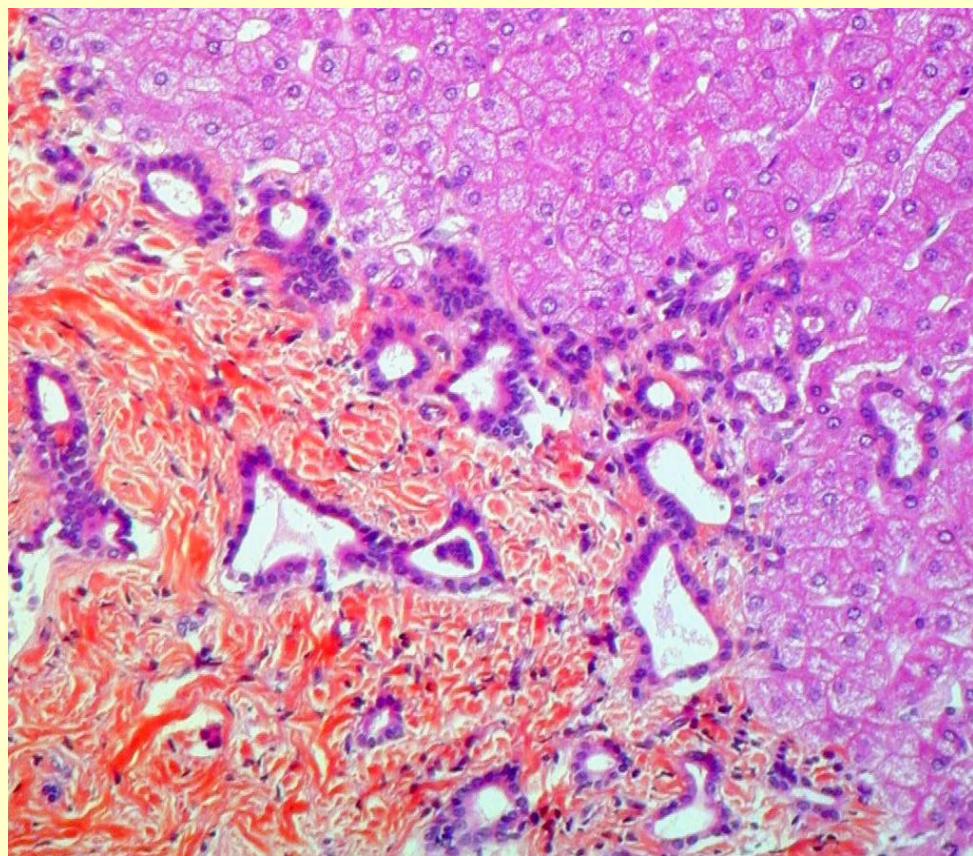
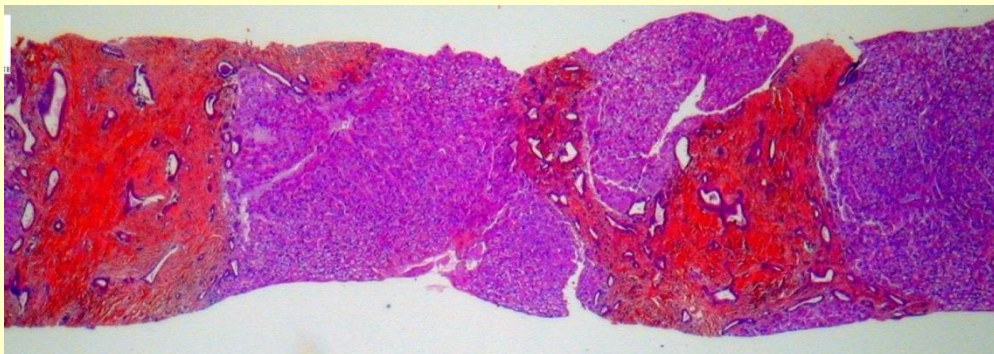
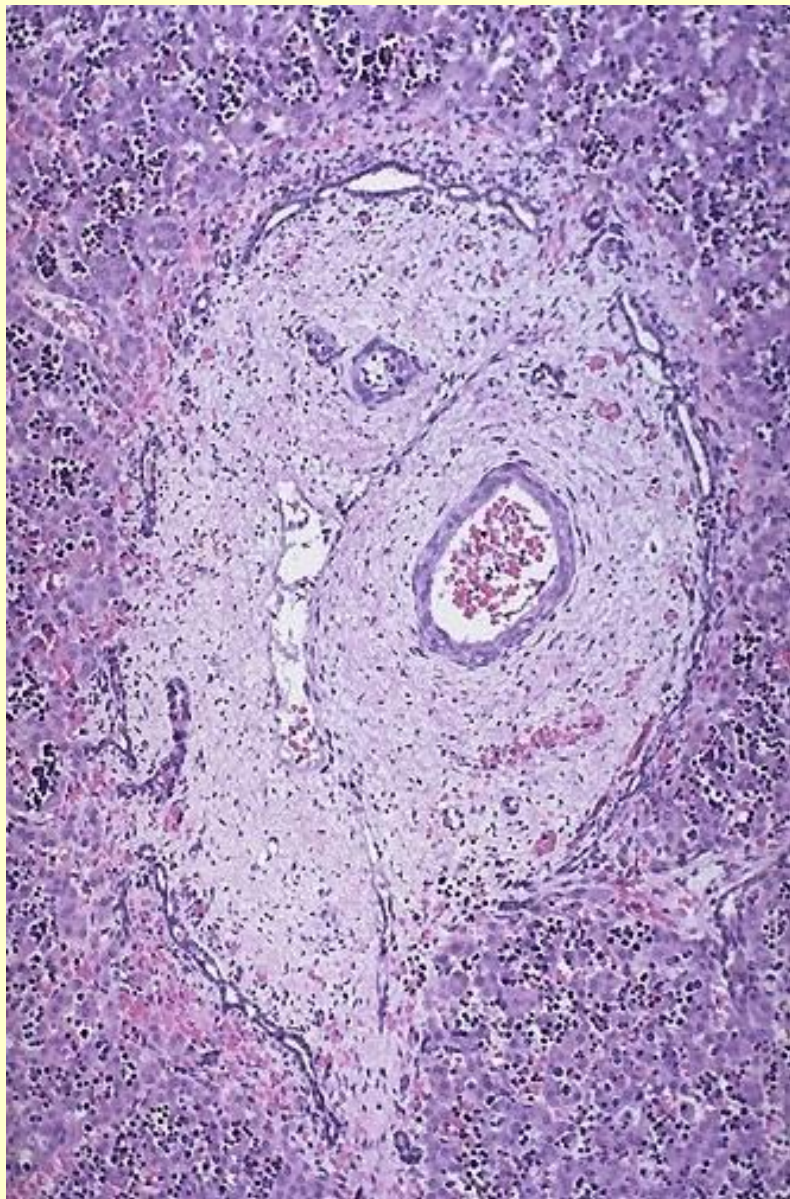


- Κυστική διάταση **αθροιστικών, εγγύς** εσπειραμένων (90% του παρεγχύματος)
- Σπειραματοκύστες **σπάνιες** (δ.δ. ADPKD)
- **Κύστες επιμήκεις ακτινωτές** στην περιφέρεια

ARPKD



ARPKD ΗΠΑΡ



Συγγενής ηπατική ίνωση - Χολαγγειακή δυσγενεσία

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων
 - Φυλετικών χρωμοσωμάτων
- Συνήθως *de novo*. Δεν κληρονομούνται.

Μονογονιδιακές βλάβες

- Μεταλλαγή στο ένα αλληλόμορφο $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ επικρατούσα μεταλλαγή
- Μεταλλαγή και στα δύο αλληλόμορφα $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ υπολειπόμενη μεταλλαγή

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

- Συγγενείς ανωμαλίες ανάπτυξης
- Κλινικές νόσοι
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Αρτηριοσκλήρωση
 - Καρκίνος
 - Σχιζοφρένεια

Σωματικές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγές σε σωματικά κύτταρα ως αποτέλεσμα έκθεσης σε δυσμενείς περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Δεν κληρονομούνται

- Νεοπλασία (αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και κληρονομικής γενετικής προδιάθεσης)

Μιτοχονδριακές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγή στο μιτοχονδριακό DNA.

Φυλοσύνδετες. Προσβάλλονται **όλοι** οι απόγονοι.

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

- Πολυγονιδιακή δράση
- Συνδυασμός γενετικού υπόβαθρου με εξωγενή επίδραση
- Επιγενετικές διαταραχές

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

Μεμονωμένες – Πολλαπλές
που δεν οφείλονται σε χρωμοσωμική
ή μονογονιδιακή διαταραχή



**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ
ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (ΔΥΣΡΑΦΙΕΣ)**

Ανεγκεφαλία - Ακρανία



ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (ΔΥΣΡΑΦΙΕΣ)



Μηνιγγοκήλη – Μηνιγγοεγκεφαλοκήλη – Μηνιγγομυελοκήλη
Δισχιδής ράχη

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΓΚΛΕΙΣΗΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ

ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (ΔΥΣΡΑΦΙΕΣ)

Πολυπαραγοντική αιτιολογία

Παράγοντες κινδύνου **γενετικοί** και **μη**

Γονίδια μεταβολισμού Φυλλικού Οξέος και B12

Τερατογόνα (αντιεπιληπτικά φάρμακα)

Σ. Διαβήτης – Παχυσαρκία

Υψηλές θερμοκρασίες (σάουνα, πυρετός)

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Μείζονες χρωμοσωμικές ανωμαλίες

- Αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων
 - Φυλετικών χρωμοσωμάτων
- Συνήθως *de novo*. Δεν κληρονομούνται.

Μονογονιδιακές βλάβες

- Μεταλλαγή στο ένα αλληλόμορφο $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ επικρατούσα μεταλλαγή
- Μεταλλαγή και στα δύο αλληλόμορφα $\xrightarrow{\text{Κλινική εκδήλωση}}$ υπολειπόμενη μεταλλαγή

Πολυπαραγοντικές διαταραχές

- Συγγενείς ανωμαλίες ανάπτυξης
- Κλινικές νόσοι
 - Σακχαρώδης Διαβήτης
 - Αρτηριοσκλήρωση
 - Καρκίνος
 - Σχιζοφρένεια

Σωματικές γενετικές βλάβες

Μεταλλαγές σε σωματικά κύτταρα ως αποτέλεσμα έκθεσης σε δυσμενείς περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Δεν κληρονομούνται

- Νεοπλασία (αλληλεπίδραση μεταξύ περιβάλλοντος και κληρονομικής γενετικής προδιάθεσης)

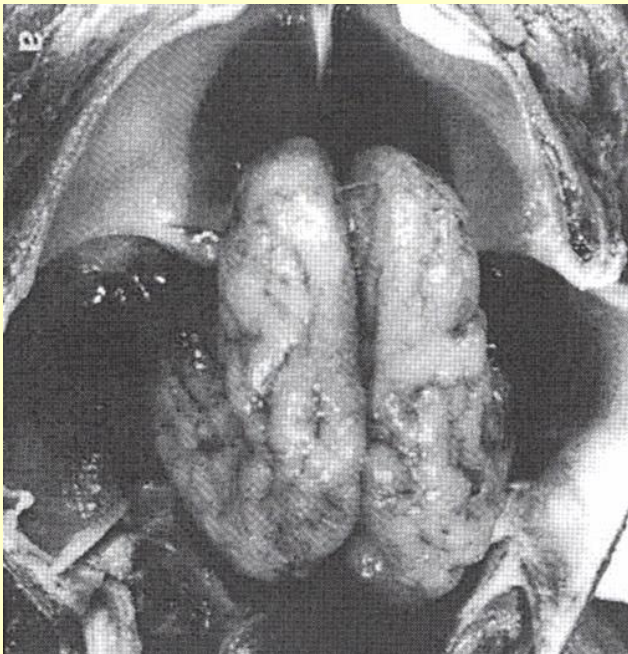
Μιτοχονδριακές γενετικές βλάβες

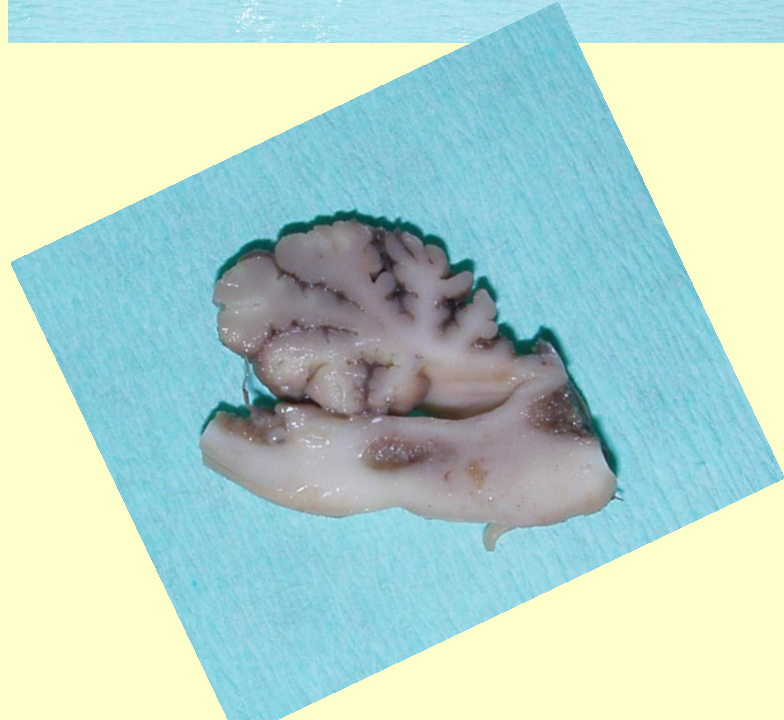
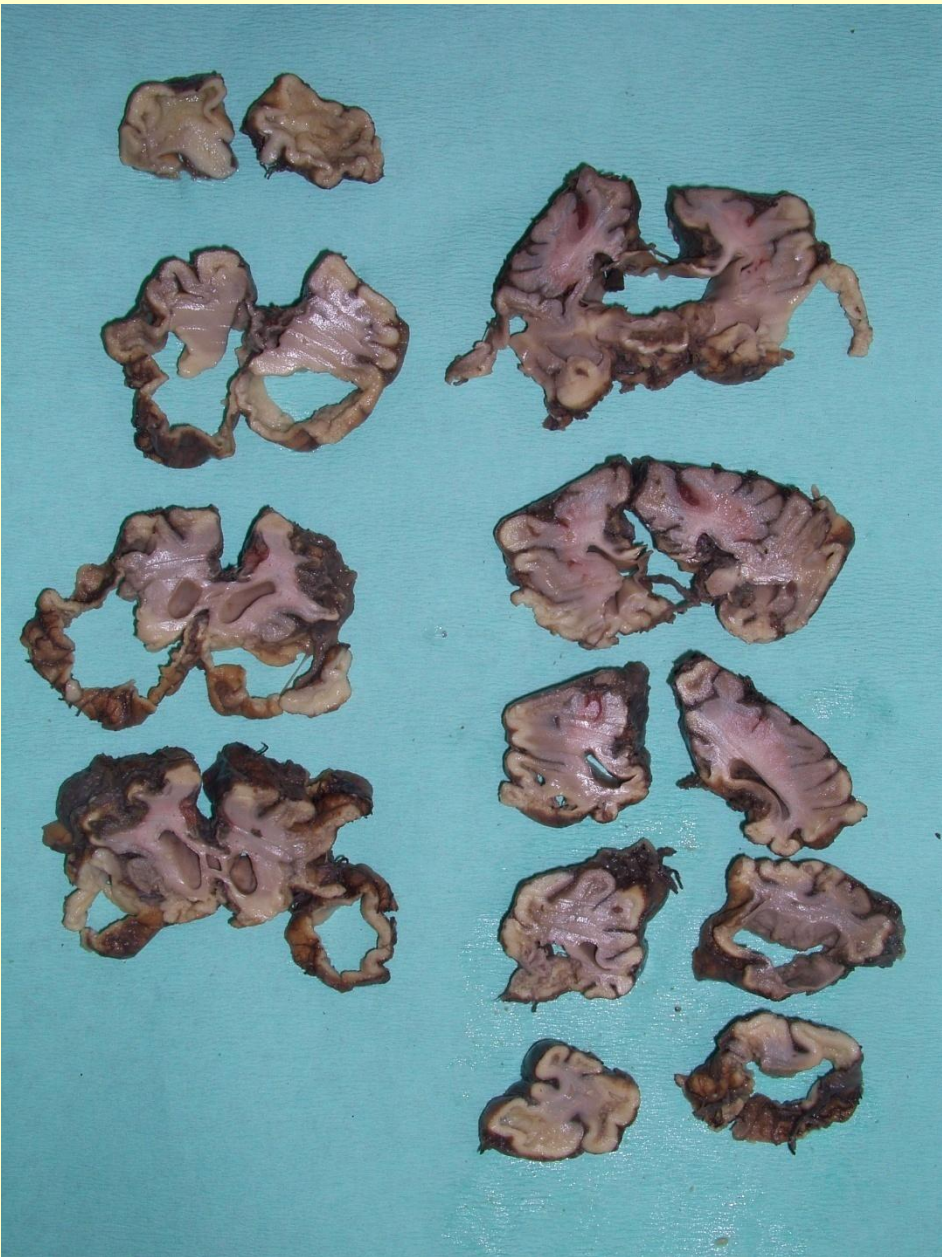
Μεταλλαγή στο μιτοχονδριακό DNA.
Φυλοσύνδετες. Προσβάλλονται **όλοι** οι απόγονοι.

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟΠΑΘΕΙΕΣ

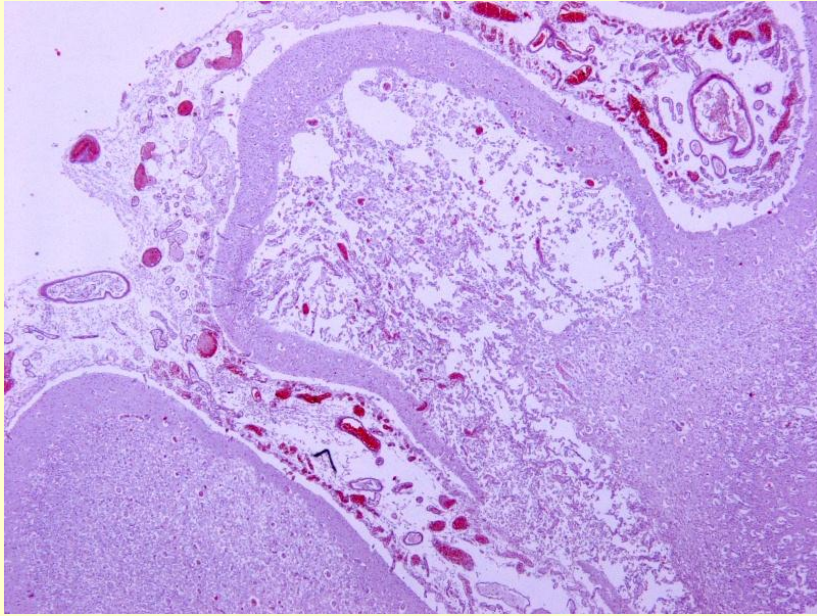
Διαταραχές της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης → ATP

Εγκεφαλομυοπάθειες
Προσβολή όλων των οργάνων

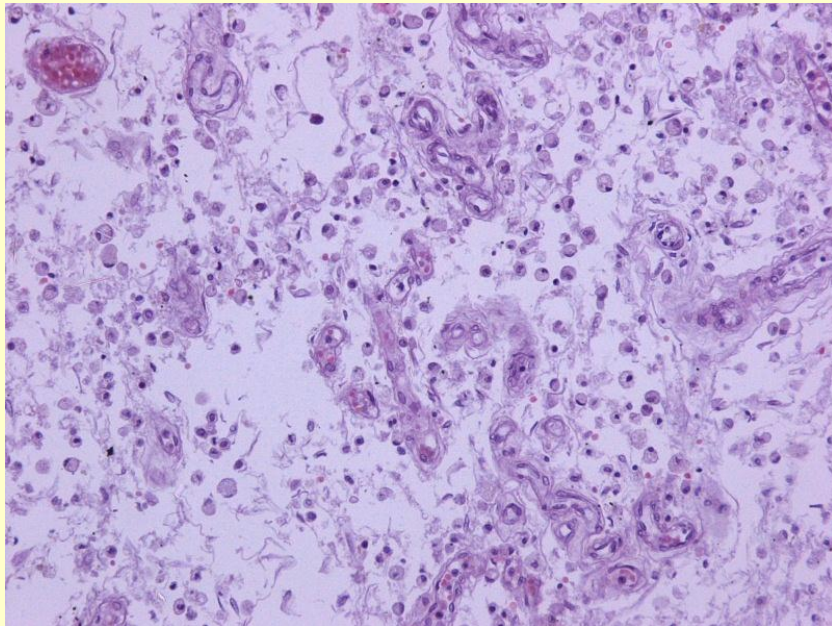
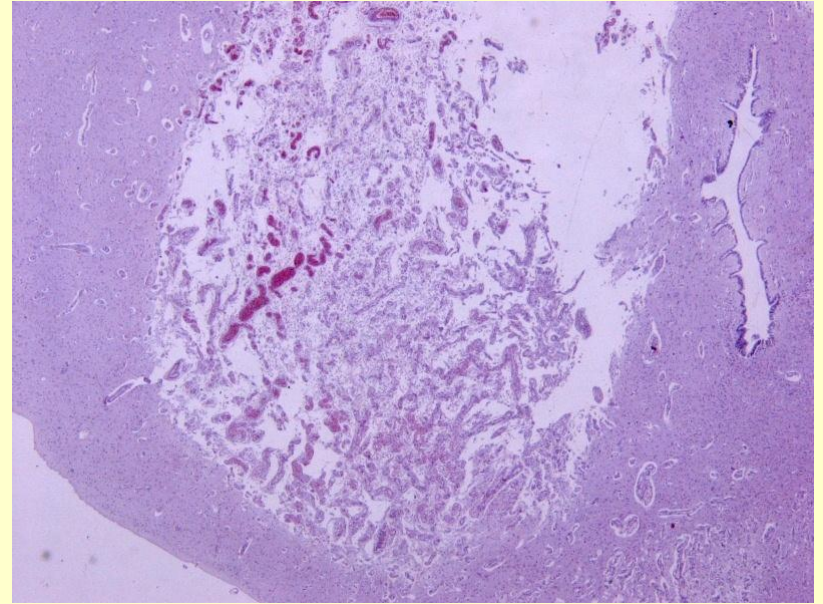




Φλοιός



Μεσεγκέφαλος



Στέλεχος

