



Аутосомно-доминантные заболевания.

Выполнила: Тюкова В. А.

Проверила: Никитина И. В.

Синдром Марфана.

Синдром Марфана — заболевание наследственного типа, при котором поражается соединительная ткань с вовлечением в процесс скелетно-мышечной системы и глаз.

Установлено, что причиной патологии является мутация гена фибриллина. Заболевание полиморфно — может протекать с разной выраженностью клинической картины, и характеризуется появлением все новых типов мутации в генах.

Синдром Марфана

↓
Мутантный ген

↓
**Нарушения развития
(обмена)
соединительной ткани**

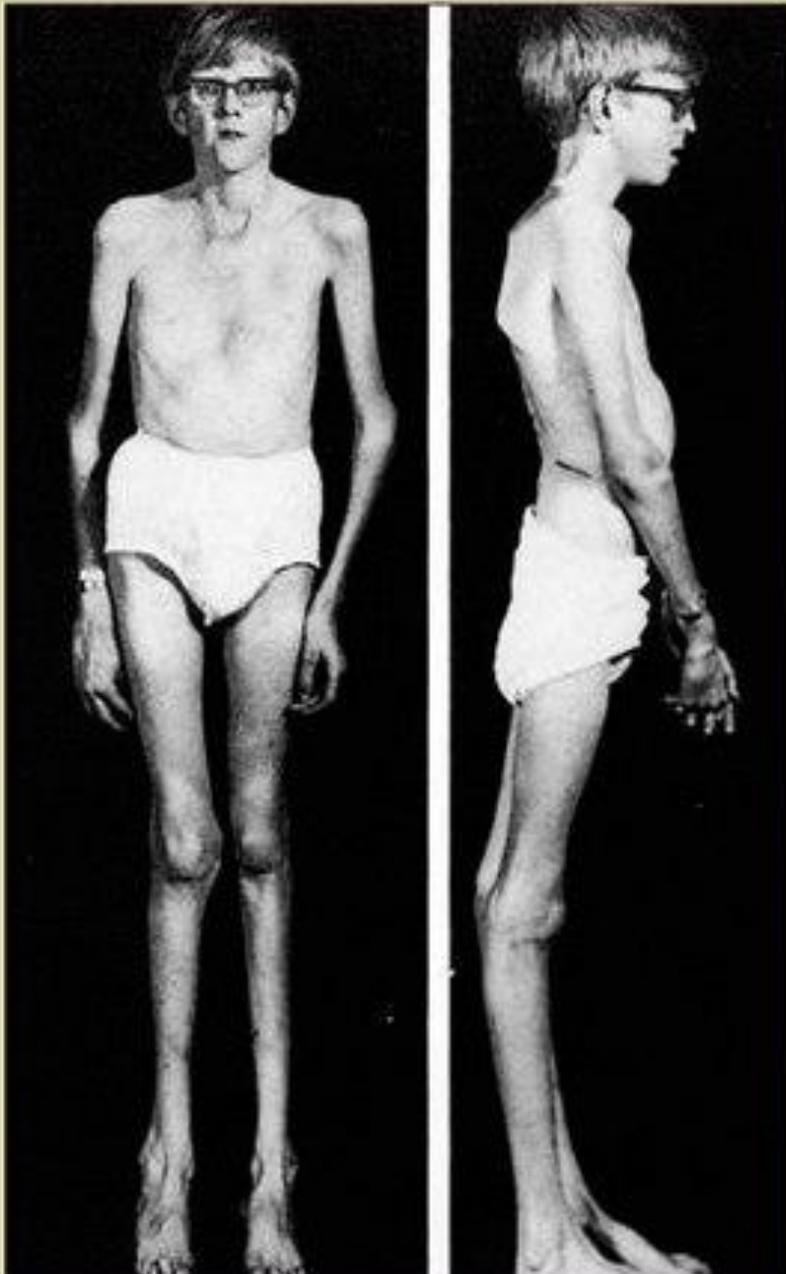
↙
**Вывих
хрусталика
глаза**

↘
**Вывихи
и подвывихи
в суставах**

↙
**длинные
и тонкие
пальцы**

↓
**пороки
клапанов
сердца**

↘
**страдают
сосуды**



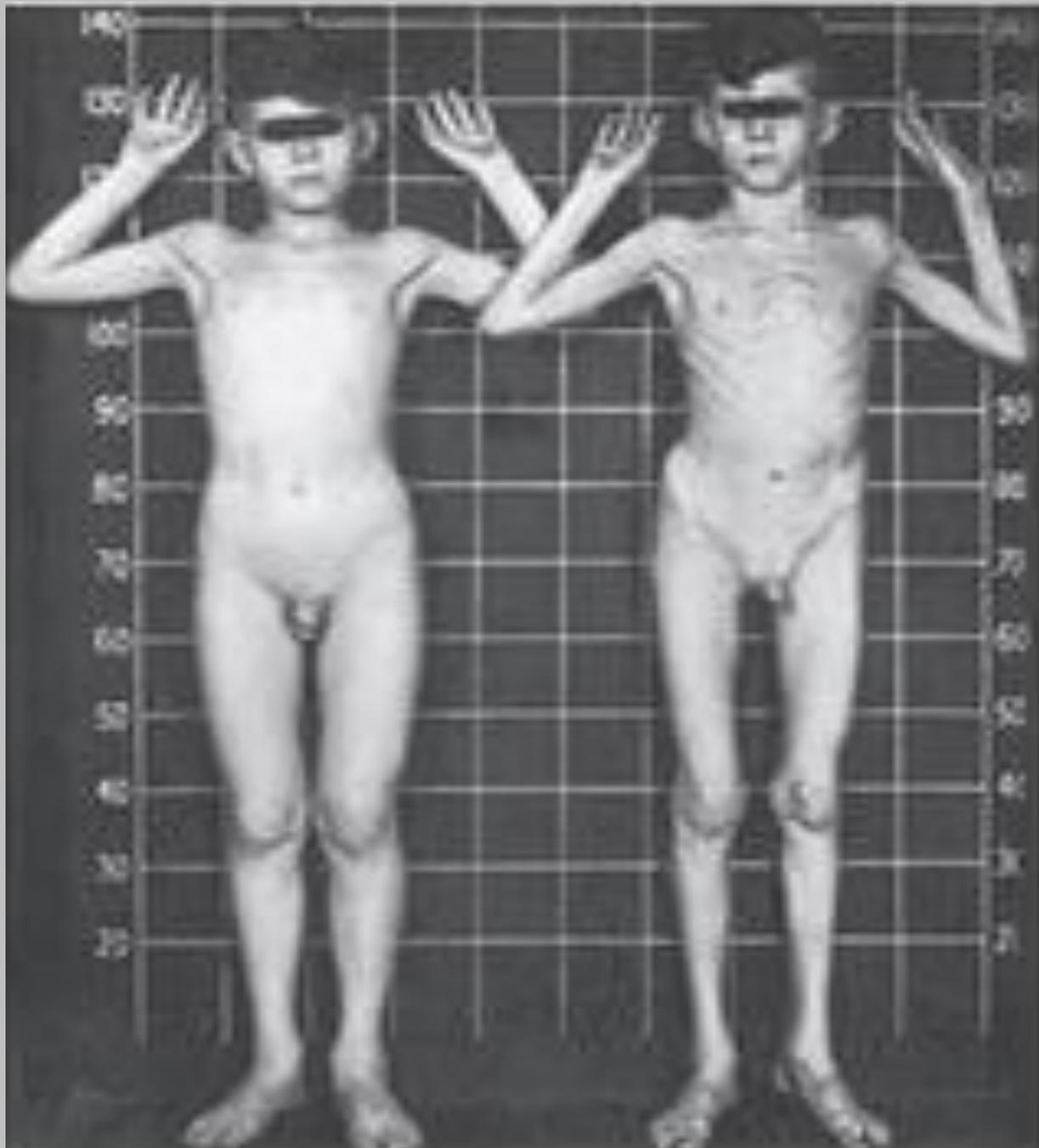
Симптомы заболевания:

Многообразие вариантов генетической мутации обуславливает различные формы течения болезни. Нередко они малозаметны, иногда приводят к инвалидизации человека в раннем возрасте.

Частый признак синдрома Марфана — высокий рост (до 2 м), при этом туловище непропорционально короткое, а конечности удлиненные и тонкие. Пальцы у больных длинные, паукообразные (арахнодактилия). Из-за недоразвития подкожной клетчатки и мышечной дистрофии страдающие синдромом Марфана имеют астеническое телосложение. Легкие страдают редко, так как незначительные нарушения их работы не оказывают влияния на дыхательную функцию. Но в отдельных случаях снижение эластичности альвеол может привести к спонтанному пневмотораксу, развитию дыхательной недостаточности. Прочими симптомами патологии могут быть эктопия почек, деформации мочевого пузыря, половых органов.

Внешние симптомы патологии:

- гиперподвижность суставов;
- аномалии строения тазобедренного сустава;
- кифоз, сколиоз;
- вывихи шейного сегмента позвоночника;
- деформация грудной клетки;
- плоскостопие;
- глубокая посадка глаз;
- уменьшенная нижняя челюсть;
- нарушение роста зубов;
- высокое нёбо;
- атрофические «растяжки» на коже;
- паховые грыжи, частые разрывы связок;



Изменения в организме.

1. со стороны сердца и сосудов:

- ✓ дефекты ветвей легочной артерии, аорты (расширения, аневризмы, расслоения);
- ✓ пороки сердца (чаще — поражения клапанов);
- ✓ стенозы артерий;
- ✓ тахикардия;
- ✓ аритмия;

2. со стороны глаз:

- ✓ миопия;
- ✓ вывих хрусталика;
- ✓ аномалии развития роговицы;
- ✓ косоглазие;
- ✓ патологии сосудистой стенки сетчатки;
- ✓ потеря зрения;



3. со стороны нервной системы:

- ✓ растяжение твердой мозговой оболочки;
- ✓ выбухание ликвора в костные дефекты в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (дуральная эктазия);

Тип наследования

Это наследственное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром Марфана обладает выраженной генетической гетерогенностью. Патологические изменения в одном и том же локусе могут обуславливать разнообразные клинические проявления - от стертой формы с поражением одной из систем организма до классической развернутой. Ген фибриллина-1 (FBN1), ответственный за развитие синдрома Марфана, располагается на длинном плече хромосомы 15 и картирован в локусе 15q21. в 75% случаев заболевание передается по наследству, остальные 25% случаев вызываются спорадическими мутациями. Помимо различных мутаций в гене FBN1 клиническую вариабельность синдрома в некоторых случаях обуславливает наличие мутаций, локализованных в других генах. Это подтверждается тем, что у некоторых пациентов с клинически выраженным синдромом Марфана генетический анализ показывает отсутствие мутаций в гене FBN1.

Распространенность синдрома:

1 случай на 10 000 человек.

Риск рождения ребенка с синдромом Марфана повышается после достижения отцом возраста 35 лет и достигает 50% при наличии патологии у одного из родителей.

Врожденная аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу. В ее основе лежит дефект важнейшего гена, отвечающего за синтез коллагена.

Лечение и профилактика заболевания.

Специфической терапии заболевания не существует: изменить гены еще до рождения ребенка невозможно. Лечение только симптоматическое и зависит от тех изменений в организме, которые развиваются у больного синдромом Марфана. Некоторые осложнения патологии можно успешно корректировать, другие — устранять оперативным путем. Пациент должен наблюдаться у группы специалистов — офтальмолога, невролога, кардиолога, ортопеда, хирурга. Основное направление терапии — поддержка функций сердца и сосудов.

Методы лечения:

Прием препаратов - адреноблокаторы, антиаритмические лекарства, антикоагулянты и т.д.

Хирургия пороков сердца - дисфункции клапанов, расширения, расслоения легочной артерии, аорты, протезирование клапанного аппарата.

Нормализация зрения проводится при помощи коррекции миопии (ношение очков, линз), лечения катаракты, глаукомы, имплантации искусственного хрусталика.

При поражении суставов и позвоночника проводится оперативное лечение - протезирование, пластика суставов, устранение межпозвоночных грыж, выправление кифоза, сколиоза при помощи тракции, мануальной терапии. Из медикаментозных средств используются миорелаксанты и витамины группы В. Также применяется физиолечение и занятия ЛФК.

При поражении легких часто требуется хирургическое вмешательство - дренирование полости легких.

Беременность.

Беременность больными синдромом Марфана должна строго планироваться и развиваться под контролем группы врачей, специализирующихся на лечении людей с подобными патологиями.

Роды — только при помощи Кесарева сечения. Еще до наступления беременности желательно обследоваться на предмет возможного прогрессирования расслойки аорты и, по возможности, провести операцию по замене части сосуда. Консультация генетика позволит рассчитать примерный риск по передаче заболевания по наследству.



Известные люди с синдромом Марфана

Хоть синдром Марфана – очень редкое заболевание, есть немало знаменитостей, больных этим синдромом: **Фло Хайман** (призер Олимпийских игр по волейболу), **Джон Тавенер** (композитор), **Джоуи Рамон** (музыкант), **Лесли Хорнби** (фотомодель и певица) и др

Среди исторических личностей, известных во всем мире, с синдромом Марфана можно выделить:

Известные люди с синдромом Марфана



Никколо Паганини

Ганс Кристиан Андерсен

Авраам Линкольн

Конрад Цузе

Осама Бен Ладен

Нейрофиброматоз

Нейрофиброматоз I типа (болезнь фон Реклингхаузена) — самое распространённое наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека.

Описан во второй половине XIX века рядом исследователей, в том числе в 1882 году Фридрихом фон Реклингхаузенем.

Является аутосомно-доминантным, встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорождённых.

В половине случаев заболевание является наследственным, в половине — результатом спонтанной мутации. Частота мутаций генов, поломка которых приводит к нейрофиброматозу I типа, является самой высокой из известных для генов человека.

Причина заболевания:

Заболевание обусловлено мутацией гена «нф1» в 17q-хромосоме.

Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Примерно половина случаев – следствие новых мутаций. Существует предположение, что ген «нф1» входит в группу генов, подавляющих рост опухолей. Снижение или отсутствие белка нейрофибромина, выработка которого контролируется геном «нф1», приводит к перерождению клеток.

Клиническая картина

Нейрофиброматоз I типа проявляется рядом патогномоничных симптомов. К ним относят наличие пигментных пятен на коже цвета «кофе с молоком», нейрофибром, большинство из которых располагаются на коже, узелки Лиша — гамартомы радужной оболочки глаза.

Проявления нейрофиброматоза I типа часто начинаются со сколиоза, затем возникают трудности в обучении, проблемы со зрением и эпилепсия. Нейрофибромы чаще локализуются по ходу периферических нервов. Однако может поражаться спинной и головной мозг, находят нейрофибромы на веках, конъюнктиве, в брюшной полости. В зависимости от расположения нейрофибромы могут вызвать различную клиническую симптоматику: судороги, нарушение функции черепных нервов и сегментов спинного мозга, паралич глазных мышц и др.

Дополнительные клинические проявления нейрофиброматоза I типа:

- Когнитивные нарушения — затруднения освоения письма, чтения, математики. Часто сочетаются с умеренным снижением интеллекта. У больных часто отмечаются депрессия из-за стыда, вызываемого обезображиванием тела и лица нейрофибромами, боязнь общества;
- Эндокринные расстройства — феохромоцитома, нарушение роста и полового созревания;
- Эпилептические припадки;
- Снижение мышечного тонуса;
- Нарушения поведения;
- Заболевания, напрямую не связанные с вовлечением нервов, — стеноз почечной и легочной артерий, легочные кисты, интерстициальная пневмония, гипертрофия клитора, неправильное формирование отделов желудочно-кишечного тракта;
- Сирингомиелия;

Этиопатогенез

Нейрофиброматоз I типа был первым опухолевым заболеванием с доказанным генетическим происхождением. Локус генов, поломка которых приводит к развитию нейрофиброматоза, располагается на длинном плече 17 хромосомы. Он состоит из 400 тысяч нуклеотидных пар. При нейрофиброматозе I типа в данном локусе отмечены различные типы мутаций и перестроек. Характер мутаций весьма специфичен: более 80 % из них ведут к синтезу нефункционального белка либо к полному отсутствию транскрипта.

Нейрофибромин представляет собой цитоплазматический белок, состоящий из 2818 аминокислот. Он участвует в инактивации белков-промоторов, обеспечивая динамический контроль клеточного роста. Ген НФ-1 является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для половины тканей организма. Нейрофибромин также влияет на содержание в клетке АМФ, которое в свою очередь опосредованно тормозит процессы клеточного деления.

При повреждении гена НФ1 половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, и отмечается смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации. Остающийся неповреждённым аллельный ген НФ1 обеспечивает синтез нормального нейрофибромина. Возникают доброкачественные новообразования. В случае утраты вследствие мутации аллельного нормального гена НФ1 возникает бурный неконтролируемый рост клеток, то есть развивается злокачественная опухоль. Вероятность их возникновения составляет 3—15 %. Вероятность развития злокачественной опухоли превышает таковую в популяции в сотни раз.

Лечение

Лечение оперативное. Показаниями для него являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью, т.к. поражения при нейрофиброматозе множественные, то удаление всех патологических очагов, в большинстве случаев, не представляется возможным. При оперативном лечении слоновоподобной формы нейрофиброматоза требуется последующая кожная пластика. Ткань нейрофиброматоза обильно снабжена кровеносными сосудами. При расположении узла в крупном нервном стволе производят вылушивание опухоли, резекцию нерва с наложением нервного шва или краевую его резекцию с наложением частичного нервного шва. Оперативное удаление одного из узлов в ряде случаев может привести к прогрессированию процесса с резким увеличением размеров других узлов.

Патогенетическое лечение (то есть направленное на основные механизмы развития заболевания) на первую половину 2011 года находится на I—II фазах клинических исследований и повсеместно не применяется. Имеются данные об эффективности ингибиторов Ras (типифарниба) в лечении нейрофиброматоза I типа. Также на животных показана эффективность пирфенидона. Однако до завершения клинических исследований эти и ряд других препаратов не могут использоваться в лечении нейрофиброматоза.

Спасибо за внимание!

