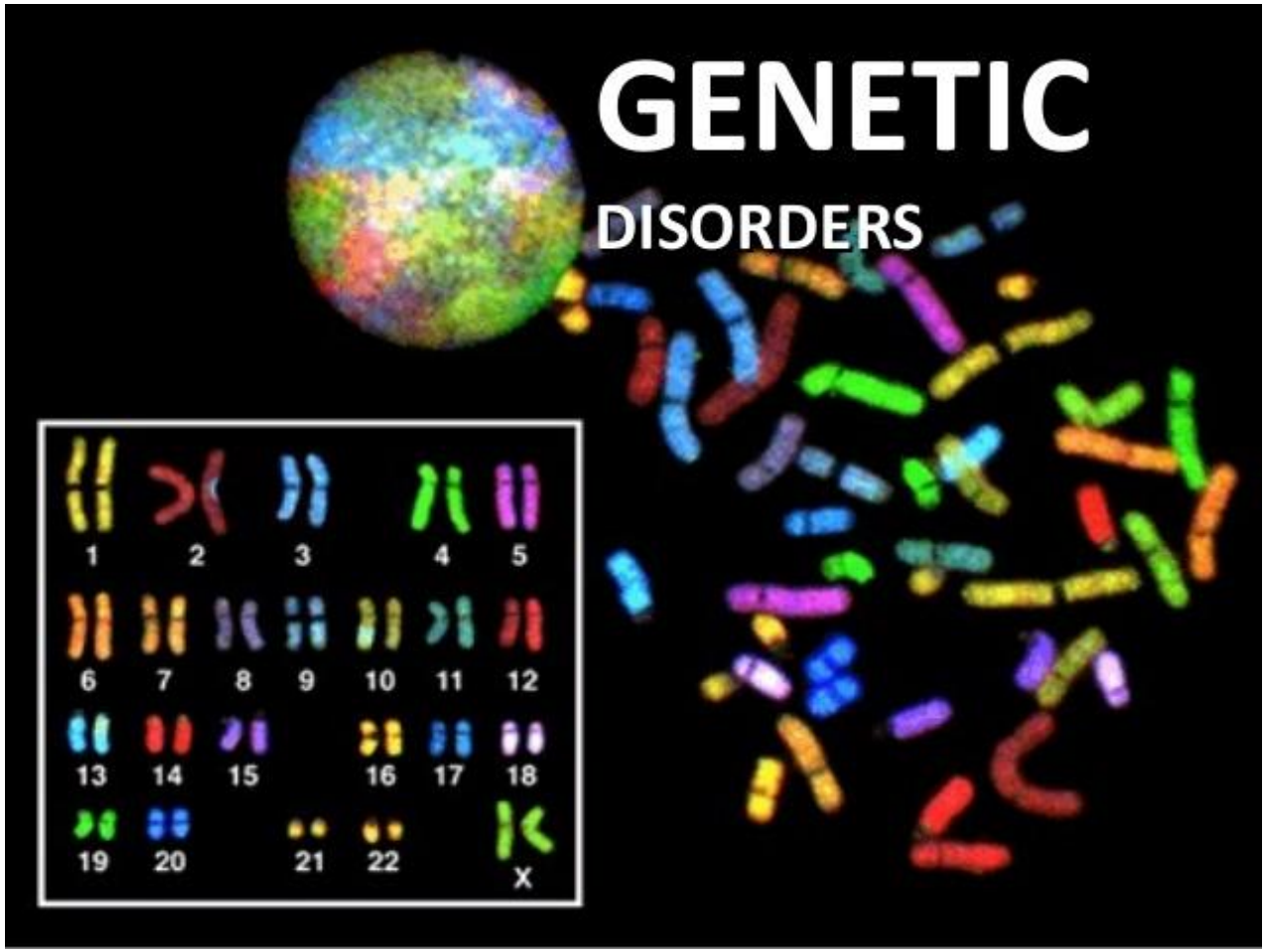
Developmental & Genetic Diseases



د. حبيب جربوع

التشوهات الخلقية Developmental Anomalies

A. أنماط التشوهات الخلقية:

١. عدم التكون Agenesis هو فشل عضو ما في التطور (مثل عدم تكون الكلية في متلازمة بوتر)

٢. الرتق Atresia هو انسداد لمعة عضو ما (مثل رتق المري)

٣. نقص التصنع Hypoplasia هو صغر حجم عضو ما عن الحجم الطبيعي (مثل صغر الرأس microcephaly)

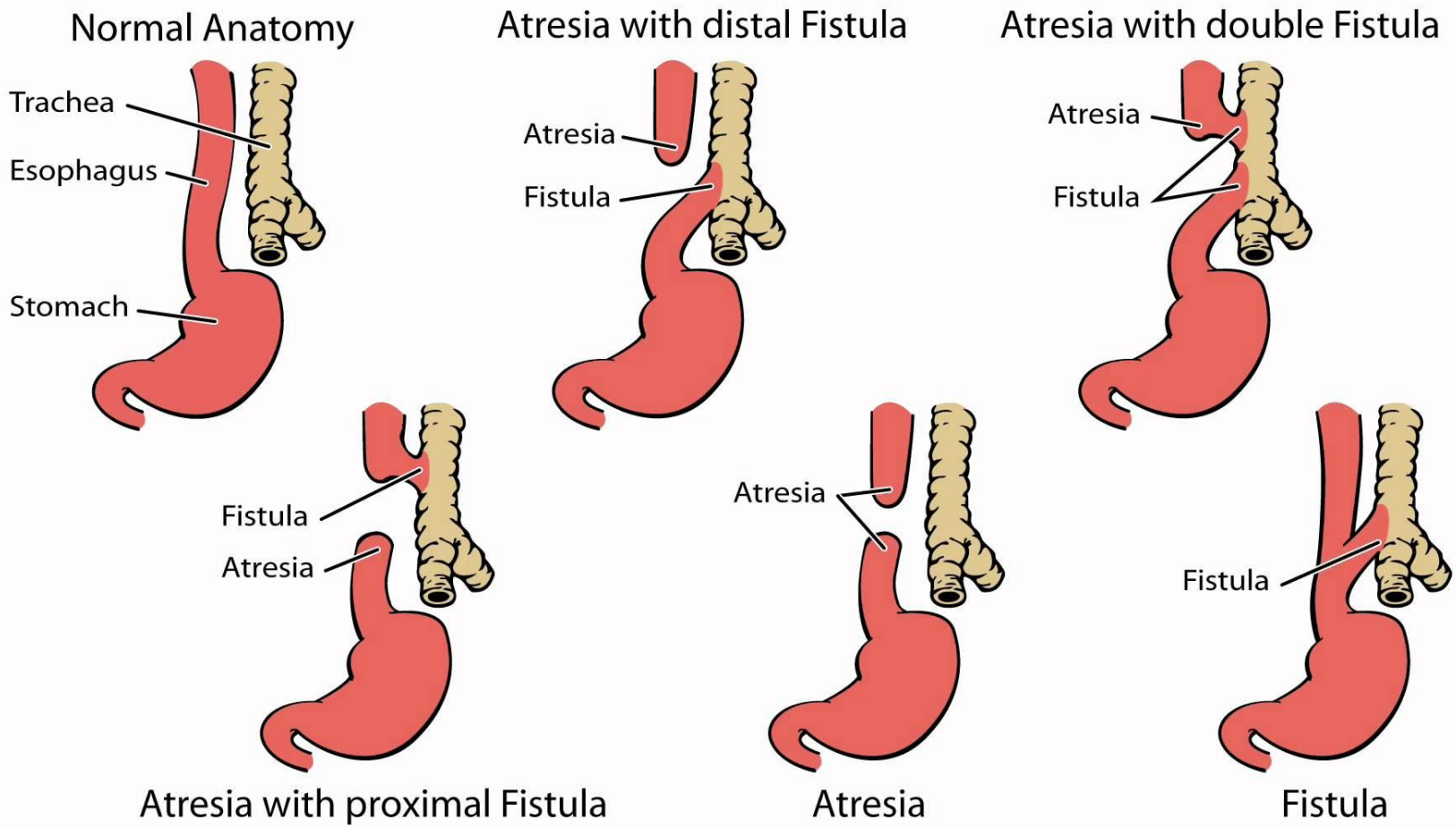
٤. الهجرة Ectopia هو توضع عضو ما في مكان غير طبيعي (مثل اختفاء الخصيتين cryptorchid testis)

٥. ارتفاق الأصابع Syndactyly هو التحام الأصابع

B. أسباب التشوهات الخلقية:

في معظم الحالات لا يمكن تحديد سبب العيب الخلقي. ومن المشوهات الجنينية teratogens المثبت تأثيرها ما يلي:

د. حبيب جربوع


Normal Anatomy
Trachea
Esophagus
Stomach
Atresia with distal Fistula
Atresia
Fistula
Atresia with double Fistula
Atresia
Fistula
Fistula
Atresia
Atresia with proximal Fistula
Atresia
Atresia
Fistula
Fistula

د. حبيب جربوع

العيوب الخلقية الشائعة

السبب	العيوب المرافقة
الكحول	التأخر العقلي وتأخر النمو، تشوهات الوجه، والعديد من التشوهات الأخرى (متلازمة الجنين الكحولي)
Thalidomide	الودن (فقمية الأطراف Phocomelia أي قصر الأطراف)
Diethylstilbestrol (DES)	تغدد المهبل
أخماج الـ TORCH (Toxo, Rubella, Cytomegalo, Herpes)	آفات دماغية (مثل صغر الرأس والتكلسات)، ساد، تشوهات قلبية (مثل بقاء القناة الشريانية وتشوهات الحاجز القلبي)، فرفريات، أمراض كبدية
الخمج باللولبية الشاحبة (السفلس الخلقي)	تشوهات عظمية (حرف الظنبوب السيفي saber shins)، تشوه الأسنان، العمى، الصمم

د. حبيب جربوع

الاضطرابات الصبغية Chromosomal Disorders

A. الصيغة الصبغية الطبيعية (Normal Karyotype) هي إما 46,XY أو 46,XX. وكل خلية تملك ٤٤ صبغي جسدي autosome وصبغيين جنسيين (أي XX أو XY)

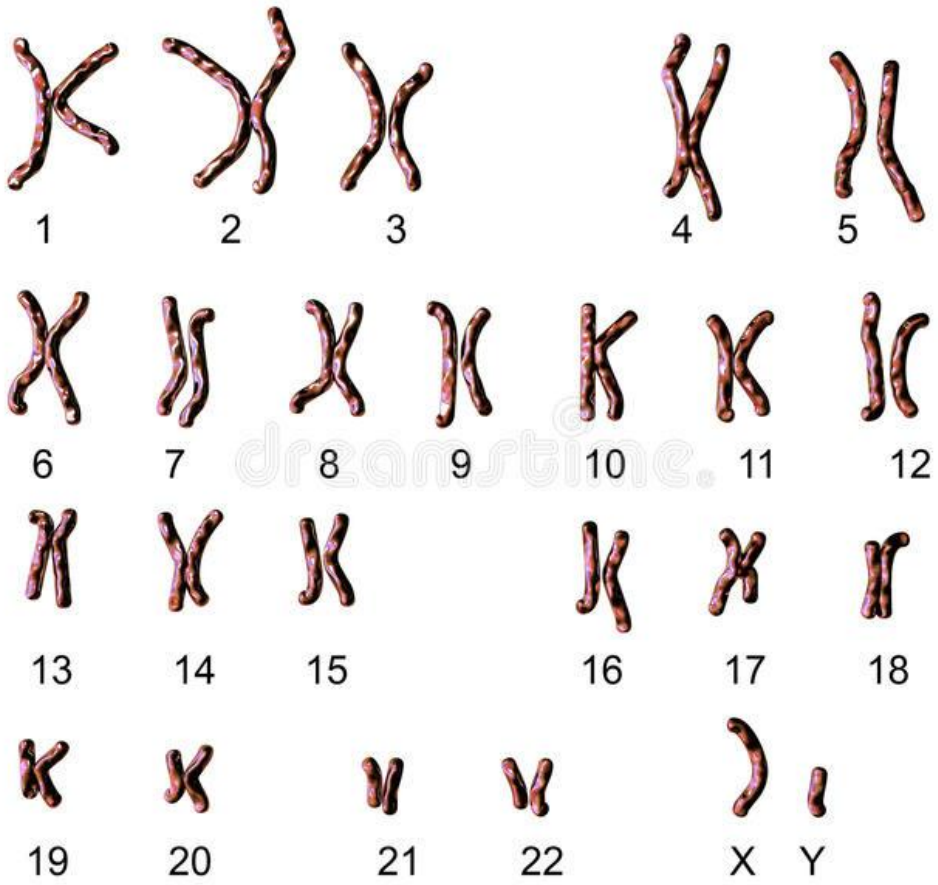
١. الصيغة الصبغية الطبيعية تكون سوية euploid (أي لها صبغيات كاملة وتامة)

٢. الصيغة الصبغية الطبيعية تكون ثنائية diploid (أي تتألف من مجموعتين كاملتين من أحاديات الصبغيات haploid، كل منهما تحوي ٢٣ صبغي)

ملاحظة: فقط الخلايا الإنتاشية الناضجة (أي البييضات والنطاف) تكون أحادية الصبغي haploid.

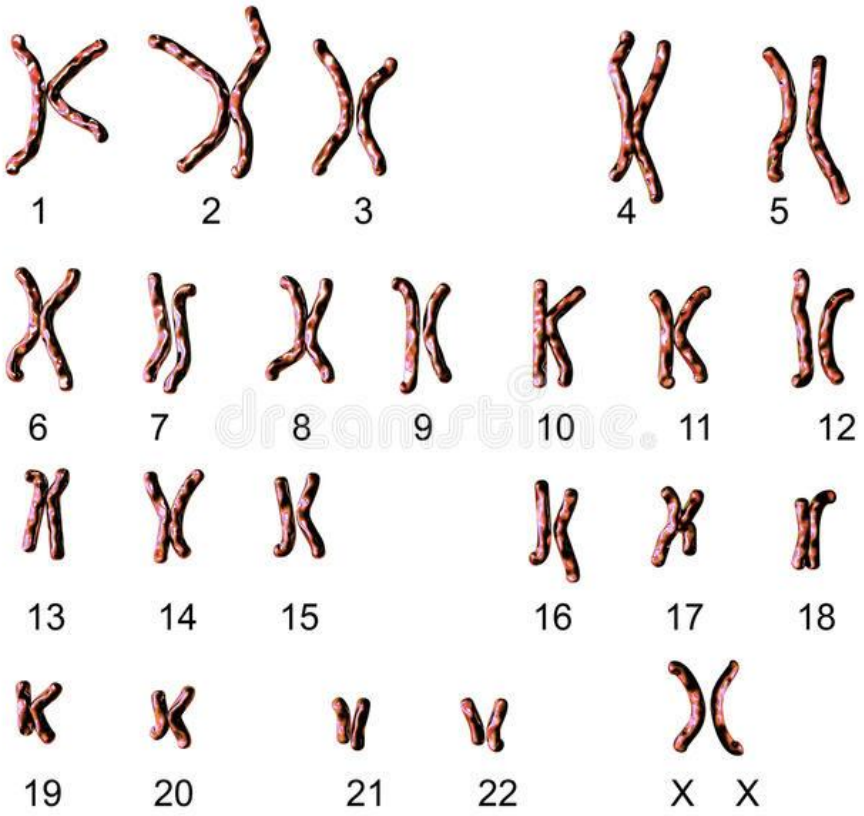
د. حبيب جربوع

الصيغة الصبغية الطبيعية لذكر



د. حبيب جربوع

الصيغة الصبغية الطبيعية لأنثى



د. حبيب جربوع

B. إن تشوهات الصيغة الصبغية يمكن أن تكون عددية numerical أو بنيوية structural

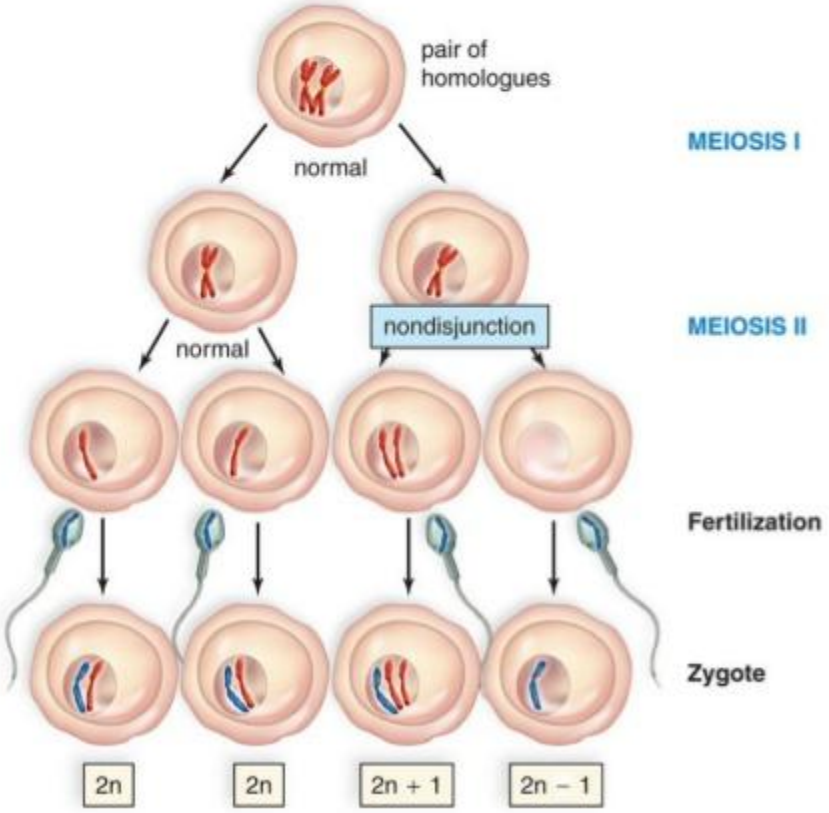
١. التشوهات العددية:

a. اختلال الصيغة الصبغية Aneuploidy: هو عدد غير طبيعي للصبغيات وليس من مضاعفات عدد أحاديات الصبغيات الطبيعية haploid. الصبغي الوحيد Monosomy (نسخة واحدة من الصبغي) وتثلث الصبغي Trisomy (ثلاث نسخ من الصبغي) عادة تنتج من عدم الانفصال nondisjunction خلال الانقسام المنصف meiosis. بعض أشيع أمراض اختلال الصيغة الصبغية ملخصة في الجدول اللاحق

b. تعدد الصيغة الصبغية Polyploidy: هو عدد غير طبيعي للصبغيات ينتج من تضاعف عدد أحاديات الصبغيات haploid (مثلاً 3x23=69, 4x23=92)

Figure 8.17B Nondisjunction of chromosomes during meiosis II of oogenesis, followed by fertilization with normal sperm

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



د. حبيب جربوع

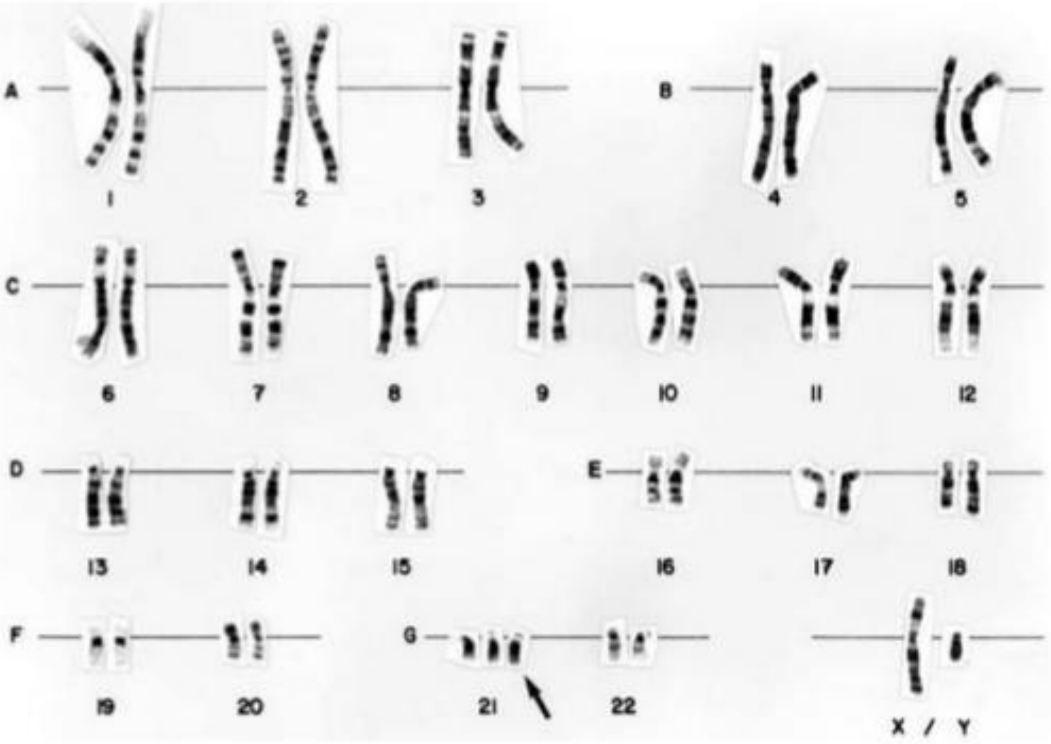
Chromosomal disorders caused by Aneuploidy

المتلازمة	الحدوث	المظاهر السريرية
Trisomy 21 (متلازمة داون (Down	١/٨٠٠	تأخر عقلي، مظاهر مميزة في الوجه (أي ثنيات فوق المآق، لسان عرطل، تسطح مؤخر الرأس)، ثنية simian في راحة اليد، تشوهات قلبية، زيادة خطورة الإصابة باللوكيميا، (لعمر الأم دور)
Trisomy XXY (47,XXY، متلازمة كلاينفلتر Klinefelter)	١/٨٥٠	نقص تصنع الخصى، عادات جسدية طواشانية، أطراف طويلة، ارتفاع مستويات الـ FSH ونقص مستويات التستوستيرون، غياب المواصفات الجنسية الثانوية، عقم غير قابل للتراجع (azoospermia)
Monosomy X (45,X، متلازمة تورنر (Turner	١/٣٠٠٠	مبايض شريطية، رقبة مكففة webbed، قامة قصيرة، صدر عريض، تضيق الأبهر، غياب المواصفات الجنسية الثانوية، غياب طمث بدئي وعقم
Trisomy 18 (متلازمة إدوارد (Edward	١/٨٠٠٠	تشوهات متعددة، يموت معظم المرضى في الطفولة
Trisomy 13 (متلازمة باتو Patau)	١/١٥٠٠٠	تشوهات متعددة، يموت معظم المرضى في الطفولة

ملاحظة:

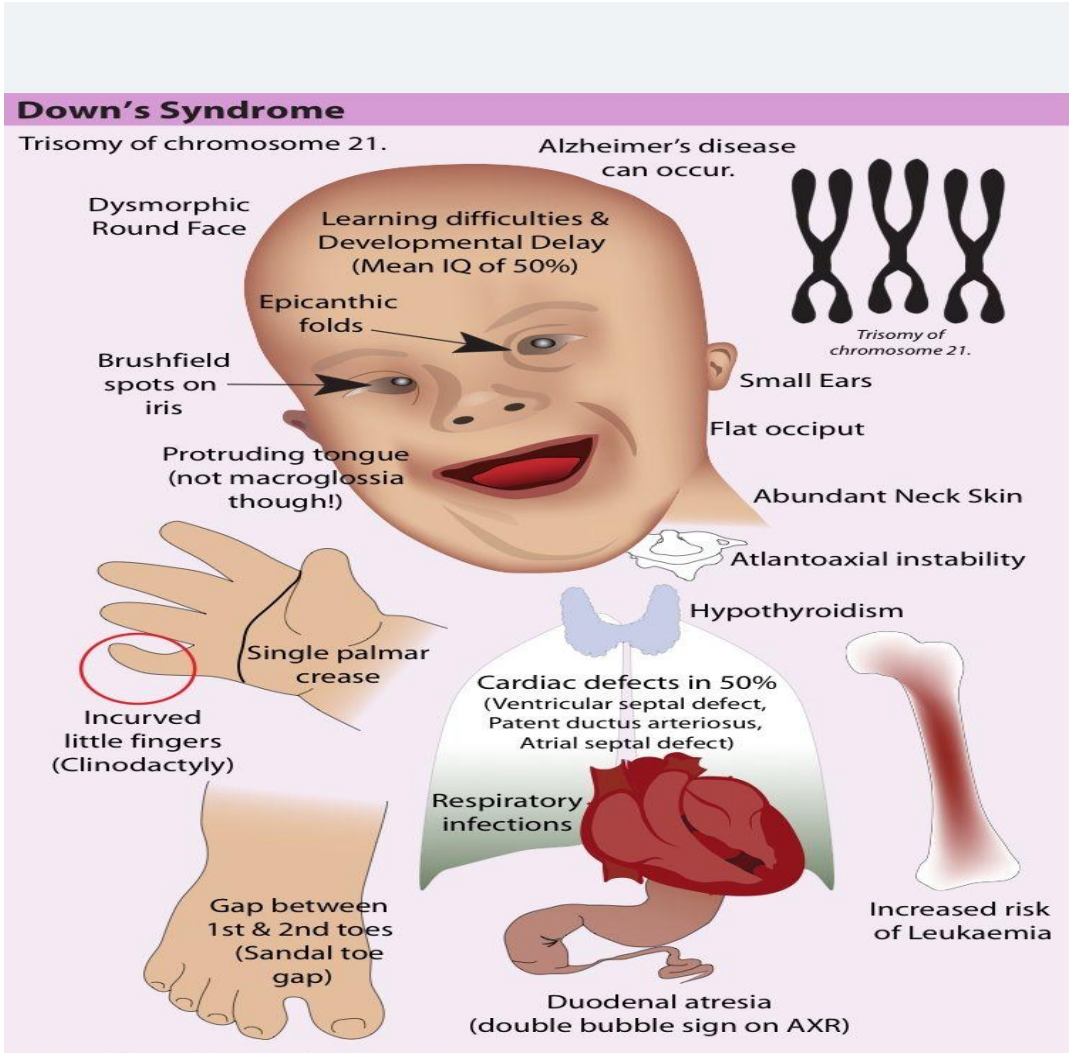
- مرضى متلازمة كلاينفلتر يمكن أن يكون لديهم أكثر من صبغيين X (مثلاً صيغة صبغية 48,XXXY)
- فقط ٥٠% من مرضى متلازمة تورنر لديهم غياب كامل للصبغي X وتكون صيغتهم 45,X. باقي المرضى إما أن يكونوا فسيفسائيين mosaics (أي جسدهم يتألف من خلايا ينقصها الصبغي X وخلايا تملك هذا الصبغي) أو يكون الصبغي X الثاني مشوه (مثلاً صبغي حلقي Ring chromosome، صبغي إسوي isochromosome، أو حذف الذراع الطويل أو القصير للصبغي X)

TRISOMY-21

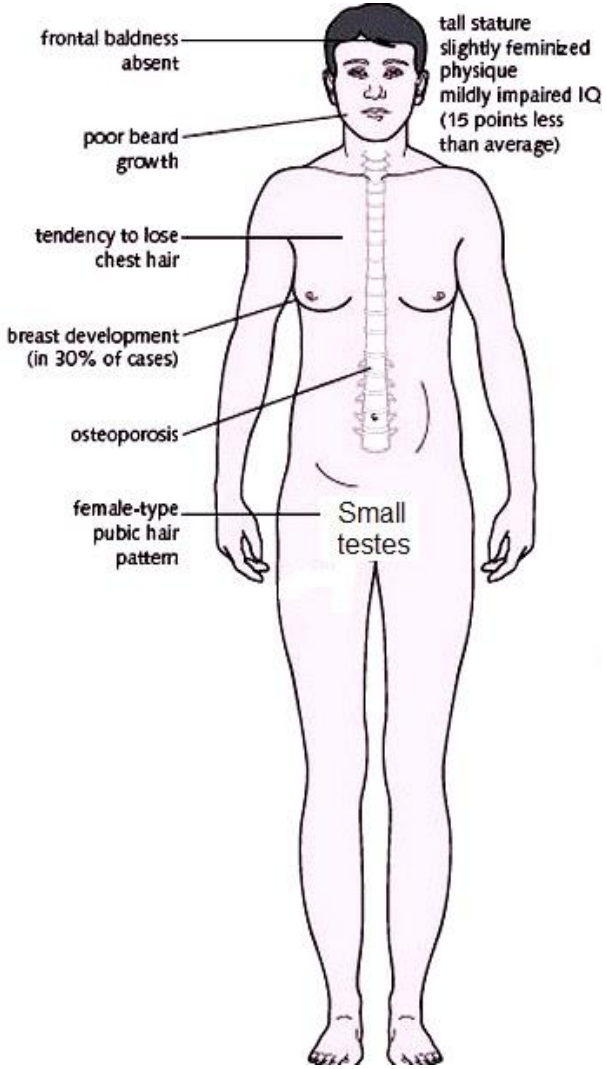


د. حبيب جربوع

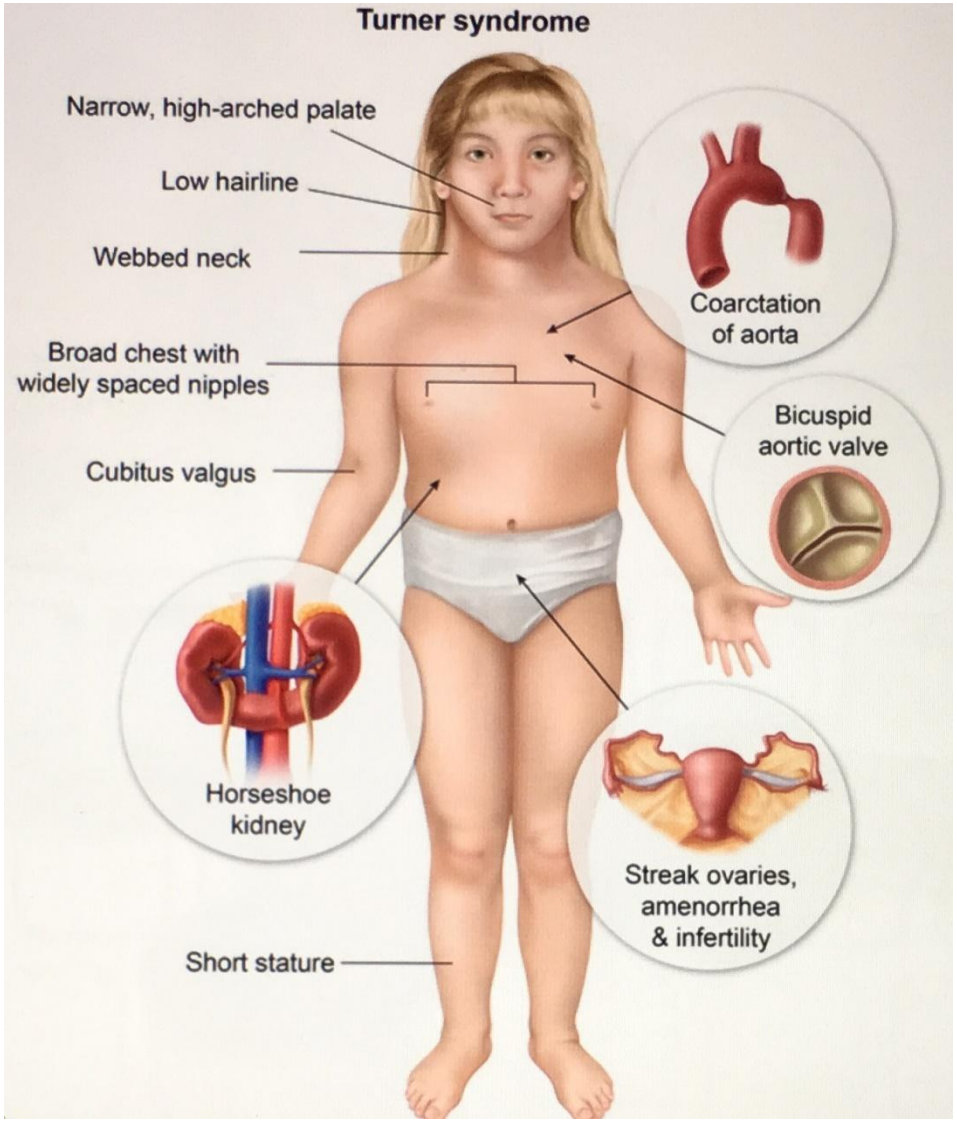
د. حبيب جربوع


Down's Syndrome
Trisomy of chromosome 21.
Alzheimer's disease can occur.
Dysmorphic Round Face
Learning difficulties & Developmental Delay (Mean IQ of 50%)
Epicanthic folds
Brushfield spots on iris
Protruding tongue (not macroglossia though!)
Trisomy of chromosome 21.
Small Ears
Flat occiput
Abundant Neck Skin
Atlantoaxial instability
Hypothyroidism
Single palmar crease
Incurved little fingers (Clinodactyly)
Cardiac defects in 50%
(Ventricular septal defect, Patent ductus arteriosus, Atrial septal defect)
Respiratory infections
Increased risk of Leukaemia
Gap between 1st & 2nd toes (Sandal toe gap)
Duodenal atresia
(double bubble sign on AXR)

د. حبيب جربوع


frontal baldness absent
poor beard growth
tendency to lose chest hair
breast development (in 30% of cases)
osteoporosis
female-type pubic hair pattern
tall stature
slightly feminized physique
mildly impaired IQ (15 points less than average)
Small testes

د. حبيب جربوع


Turner syndrome
Narrow, high-arched palate
Low hairline
Webbed neck
Broad chest with widely spaced nipples
Cubitus valgus
Short stature
Coarctation of aorta
Bicuspid aortic valve
Horseshoe kidney
Streak ovaries, amenorrhea & infertility

د. حبيب جربوع

متلازمة إدوارد

د. حبيب جربوع

متلازمة باتو

د. حبيب جربوع

٢ـ التشوهات البنيوية:

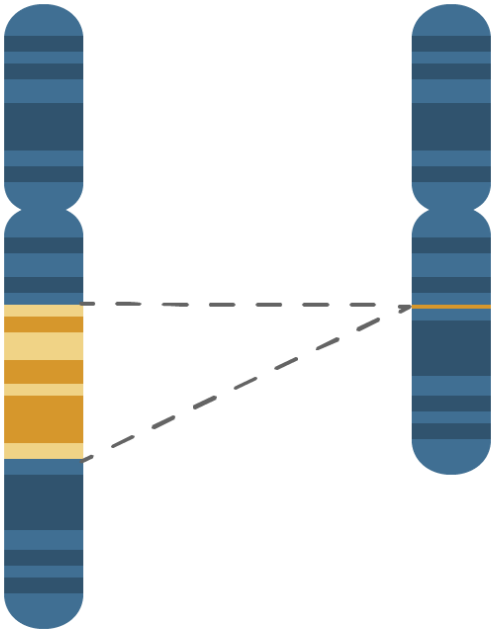
a. الحذف Deletion: يشير إلى فقدان جزء من الصبغي. مثال عليه متلازمة Cri du chat

b. تبادل المواضع Translocation: يحدث عندما ينتقل جزء من صبغي معين إلى صبغي آخر بعد انكسار كل من الصبغيين

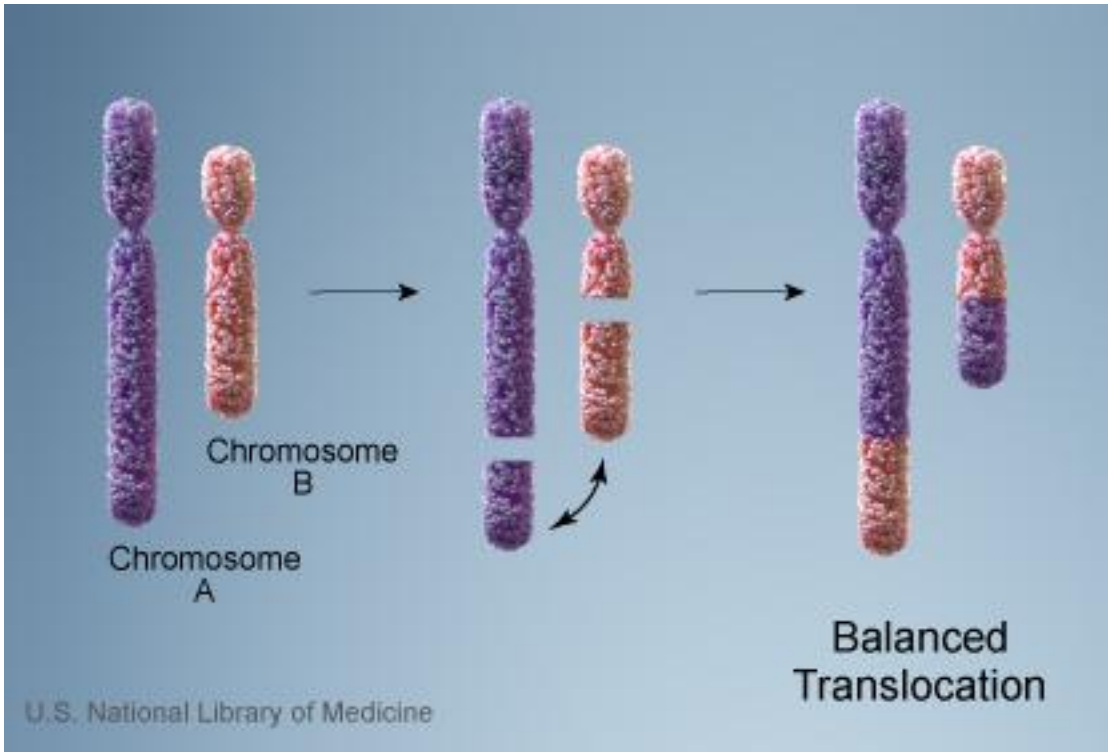
ملاحظة: في ١٠% من مرضى تثلث الصبغي ٢١ (متلازمة داون)، يكون الصبغي ٢١ الزائد متبادل المواضع مع الصبغي ١٤ أو ٢٢، ولا تظهر الصيغة الصبغية التثلث.

c. الصبغي الأسوي Isochromosome: هو صبغي غير طبيعي له قسيمة مركزية متوسطة بين زوجين من ذراعين متماثلين، بعكس الوضع الطبيعي الذي يكون فيه زوج طويل الذراع وزوج قصير الذراع

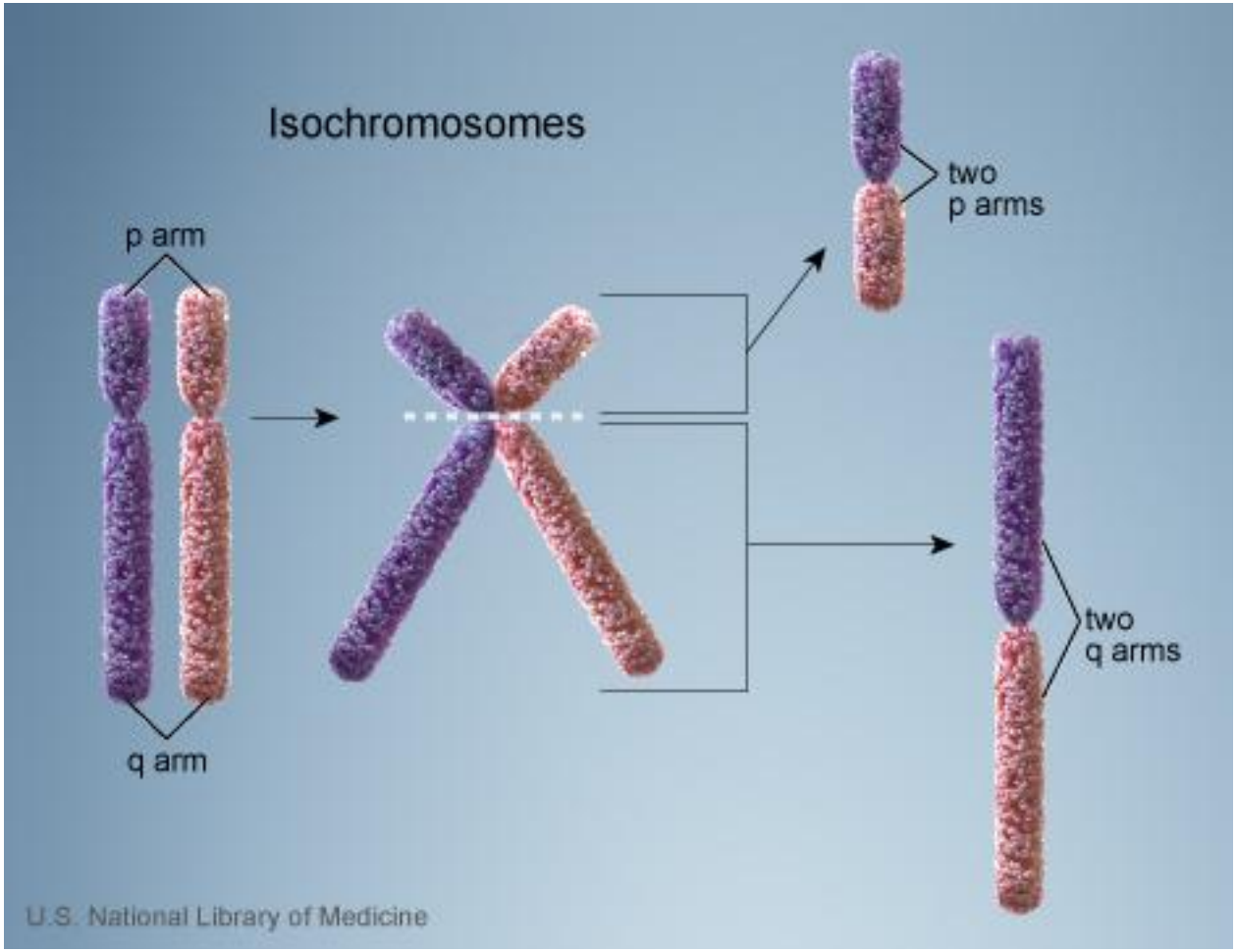
Deletion



د. حبيب جربوع


Chromosome
B
Chromosome
A
Balanced
Translocation
U.S. National Library of Medicine

د. حبيب جربوع


Isochromosomes
p arm
q arm
two
p arms
two
q arms
U.S. National Library of Medicine

د. حبيب جربوع

الاضطرابات المورثية Genetic Disorders

تحدث عيوب في مورثة وحيدة بشكل عشوائي إما في الخلايا الإنتاشية أو في الخلايا الجنينية. وعادة إما أن تكون صغيرة وغير هامة سريرياً، أو قاتلة. أما تلك العيوب التي تسبب المرض يمكن أن تنتقل للأجيال القادمة كأمراض مورثية (عائلية)

A. أسباب العيوب المورثية: إن سبب معظم عيوب المورثة الوحيدة غير معروف، وفقط القليل من العيوب المورثية يمكن أن يكون لأسباب فيروسية، كيميائية أو شعاعية

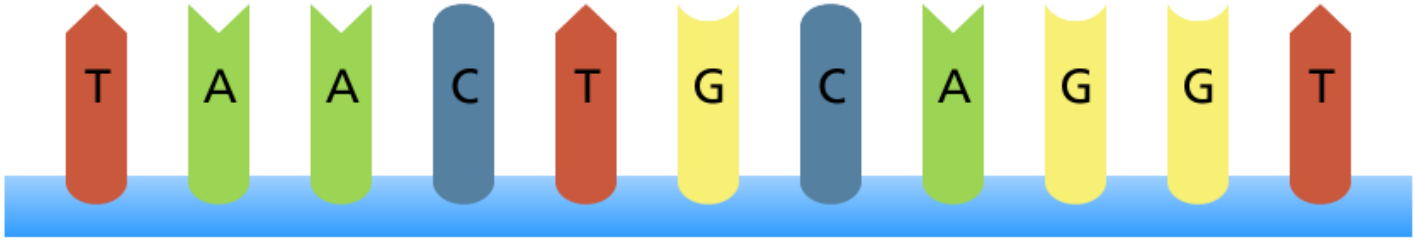
د. حبيب جربوع

B. آليات العيوب المورثية:

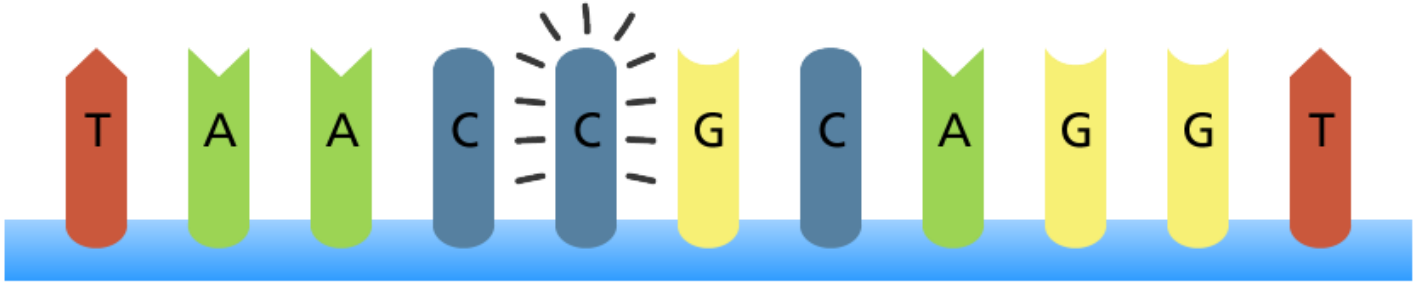
١. الطفرات النقطية Point mutation: يستبدل نيوكليوتيد وحيد بآخر وذلك في تسلسل إحدى الشفرات (مثل استبدال حمض الغلوتاميك بحمض الفالين في الموقع ٦ من السلسلة β للهيموغلوبين A في فقر الدم المنجلي). يمكن أن تحدث الطفرات النقطية في المتتاليات البادئة intron أو المحرضة promotor أو المعززة inhancer

٢. الطفرات الهيكلية المحولة Frameshift mutation: إن حذف أو إدخال نيوكلوتيدات معينة في تسلسل شفرة ما يسبب تغير في انتساخ وترجمة المورثة

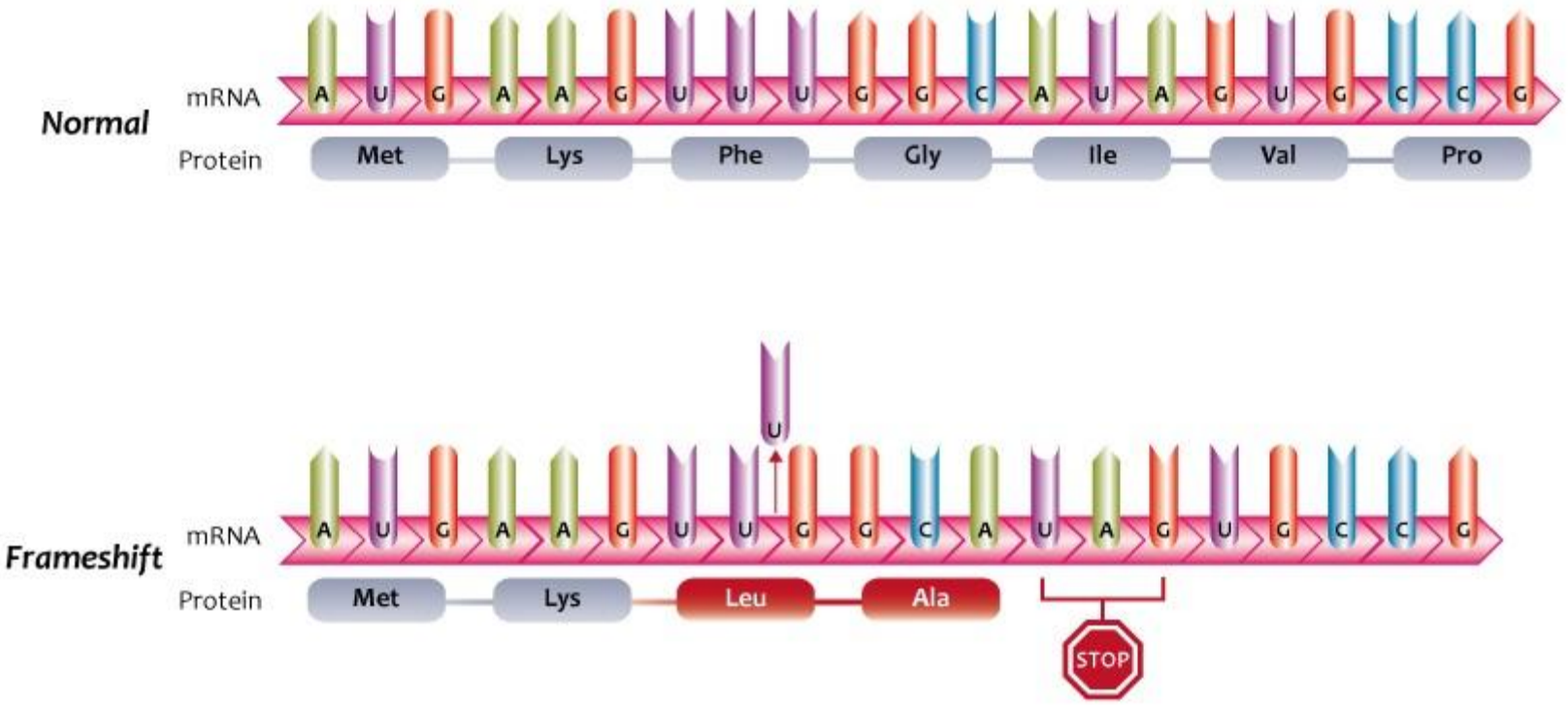
Original sequence



Point mutation



د. حبيب جربوع


Normal
mRNA
A U G A A G U U U G G C A U A G U G C C G
Protein
Met Lys Phe Gly Ile Val Pro
Frameshift
mRNA
A U G A A G U U U G G C A U A G U G C C G
Protein
Met Lys Leu Ala
STOP

د. حبيب جربوع

B. طرق توارث العيوب المورثية:

١. وراثة مندل Mendelian inheritance:

a. الجسدية القاهرة Autosomal dominant:

(١) مظاهر الوراثة الجسدية القاهرة:

(a) لأن المورثة تتوضع على صبغي جسدي، فإن كل من الذكور والإناث يصابون بنسب متساوية

(b) إن الخلة trait يعبر عنها في متغايري الزيجية heterozygotes (Aa) ولذلك فهي توجد في كل جيل منحدر من الوالدين، إلا إذا طرأ على الخلة طفرة جديدة. إن ٥٠% من الذرية يكونون مصابين

(c) إن الأطفال الوارثين للمورثة يمكن أن لا يتعرضوا للخلة وذلك إذا كان للمورثة نفاذية منخفضة أو تعبيرية متغايرة

AA + Aa = AA (normal)

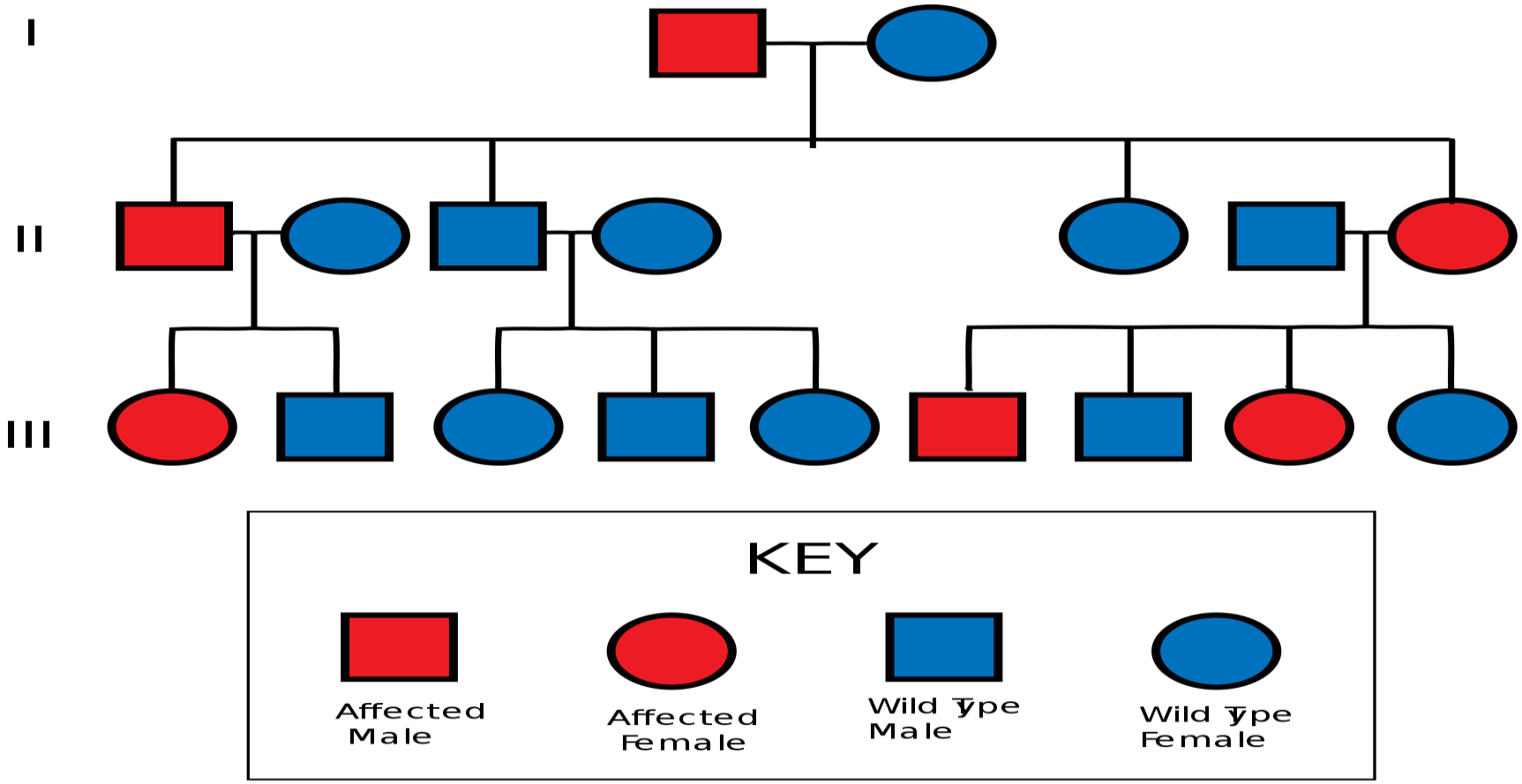
Aa (affected)

AA (normal)

Aa (affected)

(trait: a)

د. حبيب جربوع


I
II
III
KEY
Affected Male
Affected Female
Wild Type Male
Wild Type Female

د. حبيب جربوع

(٢) **اضطرابات الوراثة الجسدية القاهرة** عادة تشمل المورثات التي ترمز تركيب البروتينات، المستقبلات، ونواقل البروتينات

(a) إن أعراض معظم الأمراض الوراثية القاهرة تظهر متأخرة قليلاً، والعديد من هذه الأمراض تشخص في البالغين (مثلاً مرض العته لهنتينغتون dementia of Huntington يظهر بعمر ٣٠ – ٥٠ سنة)

(b) أهم أمراض الوراثة الجسدية القاهرة هي التالية:

١) الاضطرابات العصبية

- رقص هينتنغتون Huntington chorea

٢) الاضطرابات العضلية الهيكلية

- نقص التعظم الغضروفي Achondroplasia
- متلازمة مارفان Marfan syndrome
- الحثل التأتري العضلي Myotonic dystrophy
- أشكال خاصة من تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfecta
- متلازمة إهلر-دانلوس Ehlers-Danlos syndrome

٣) اضطرابات الجملة المولدة للدم

- تكور الكريات الحمر الوراثي Hereditary spherocytosis
- مرض فون ويلبراند Von Willebrand disease

٤) الاضطرابات البولية

- المرض الكلوي عديد الكيسات لدى البالغين

٥) الاضطرابات الاستقلابية

- فرط كولسترول الدم العائلي

د. حبيب جربوع

٦) المتلازمات الورمية

- الورام الليفي العصبي Neurofibromatosis
- متلازمة البوليبات الكولونية العائلية Familial polyposis coli
- ورم ويلمس Wilms tumor
- الورم الأرومي الشبكي Retinoblastoma
- متلازمة لي-فروميني Li-Fraumeni syndrome (وتعني سرطان ثدي باكر مترافق مع ساركومات أنسجة رخوة وأورام أخرى)

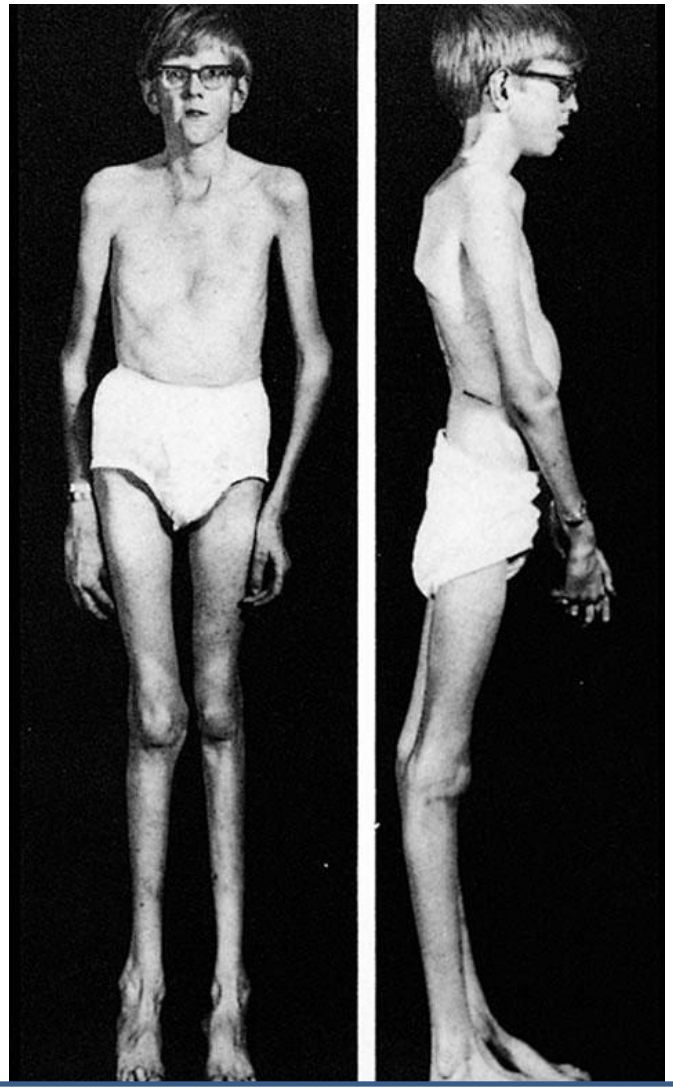
د. حبيب جربوع

Huntington chorea

د. حبيب جربوع

Achondroplasia

د. حبيب جربوع



Marfan syndrome

د. حبيب جربوع

Ehlers-Danlos syndrome

د. حبيب جربوع

b. الوراثة الجسدية الصاغرة Autosomal recessive inheritance:

(١) مظاهر الوراثة الجسدية الصاغرة:

(a) لأن المورثة تتوضع على صبغي جسدي، فإن كل من الذكور والإناث يصابون بنسب متساوية

(b) إن الخلة trait يعبر عنها فقط في متماثلي الزيجية homozygotes (aa) الذين ورثوا أليل غير طبيعي من كلا الوالدين. الوالدين يكونا متغايري الزيجية (Aa) وغير عرضيين وكل فرد من ذريتهم يكون لديه احتمال ٢٥% أن يكون متماثل الزيجية للأليل الصاغر (aa)

(٢) الاضطرابات الجسدية الصاغرة عادة تشمل المورثات التي ترمز الأنزيمات

(a) أخطاء الاستقلاب عادة تصبح ظاهرة باكراً في الحياة

(b) تمثل الاضطرابات الجسدية الصاغرة المجموعة الأكبر من الأمراض الوراثية، ومن أمثلتها:

Aa + Aa = AA (normal)

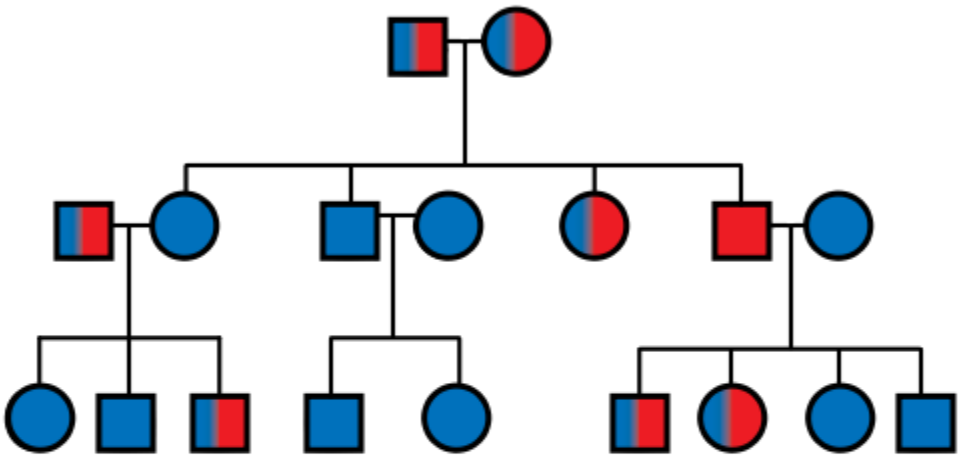
Aa (asymptomatic)

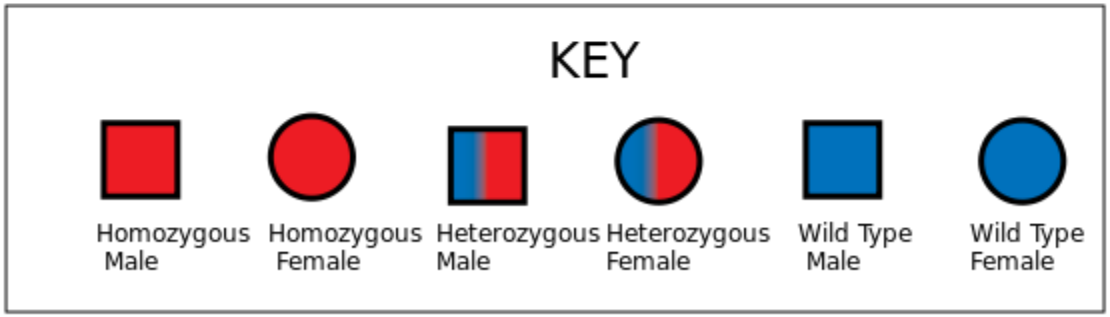
aA (asymptomatic)

aa (affected)

(trait: a, a)

د. حبيب جربوع




KEY
Homozygous Male
Homozygous Female
Heterozygous Male
Heterozygous Female
Wild Type Male
Wild Type Female

د. حبيب جربوع

١) أمراض الاستقلاب

- الداء الكيسي الليفي Cystic fibrosis
- الهيموكروماتوزيز Hemochromatosis
- أمراض خزن الليزوزومات Lysosomal storage diseases
- البهق Albinism
- بيلة فينيل كيتونية Phenylketonuria
- أمراض خزن الغليكوجين Glycogen storage diseases
- وجود سكر اللبن في الدم Galactosemia

٢) أمراض الجملة المولدة للدم

- فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia
- التالاسيميا الكبرى Talassemia major

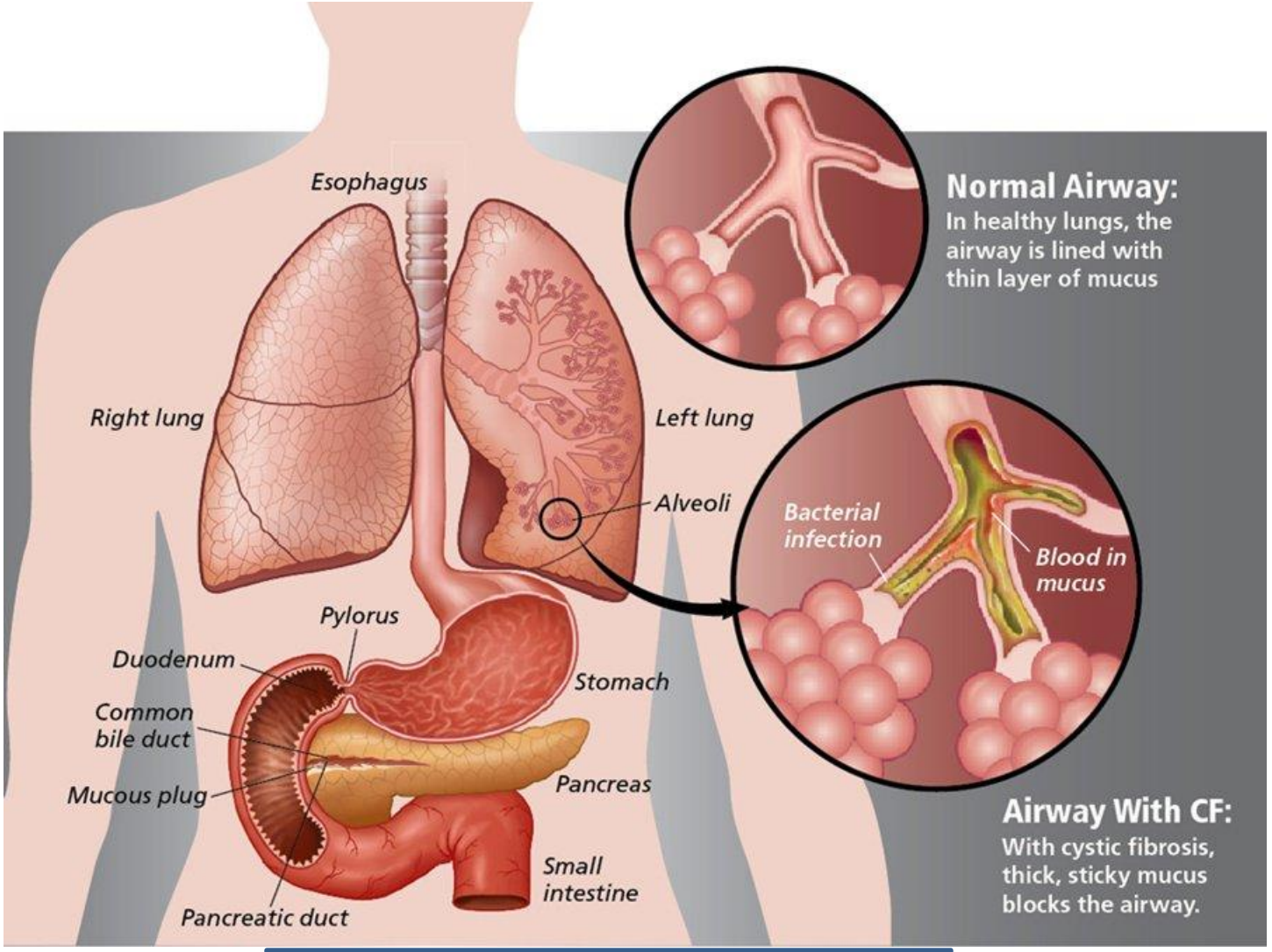
٣) الأمراض العصبية العضلية

- رنح فريدريك Friedreich ataxia
- بعض أشكال الحثل العضلي Muscular dystrophy

٤) الأمراض الغدية الصماوية

- فرط تصنع الكظر الولادي Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)

د. حبيب جربوع



Cystic fibrosis

د. حبيب جربوع

Albinism

د. حبيب جربوع

c. الوراثة المرتبطة بالصبغي X (المرتبطة بالجنس) X-linked:

(١) مظاهر الوراثة المرتبطة بالصبغي X:

(a) تتوضع المورثة على الصبغي X وتورث عن طريق الأم، والتي تكون غير عرضية. فقط الأولاد الذكور يطورون الخلة، أما البنات فيرثن الجينة في ٥٠% من الحالات ويصبحن حاملات غير عرضيات

(b) كل بنات الذكر المصاب هن حاملات غير عرضيات. أم أولاده الذكور فهم ليسوا مصابين ولا حاملين

(٢) الاضطرابات المرتبطة بالصبغي X (المرتبطة بالجنس) فقط الاضطرابات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X لها أهمية سريرية، لأن الاضطرابات السائدة المرتبطة بالصبغي X هي نادرة جداً. إن أهم الاضطرابات الصاغرة المرتبطة بالصبغي X هي:

١) حثل دوشن العضلي Duchenne muscular dystrophy

٢) الناعور أ و ب Hemophilia A and B

٣) متلازمة الصبغي X الهش Fragile X syndrome

٤) فقد كريين غاما في الدم Bruton agammaglobulinemia

٥) متلازمة ويسكوت ألدريتش Wiskott-Aldrich syndrome

٦) متلازمة ليش نيهان Lesch-Nyhan syndrome

٧) نقص الـ G6PD Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

٨) متلازمة هنتر Hunter syndrome

د. حبيب جربوع

XX + XY = XX (carrier)

XY (affected)

XX (normal)

XY (normal)

(trait: X)

د. حبيب جربوع

XX + XY = XX (carrier)

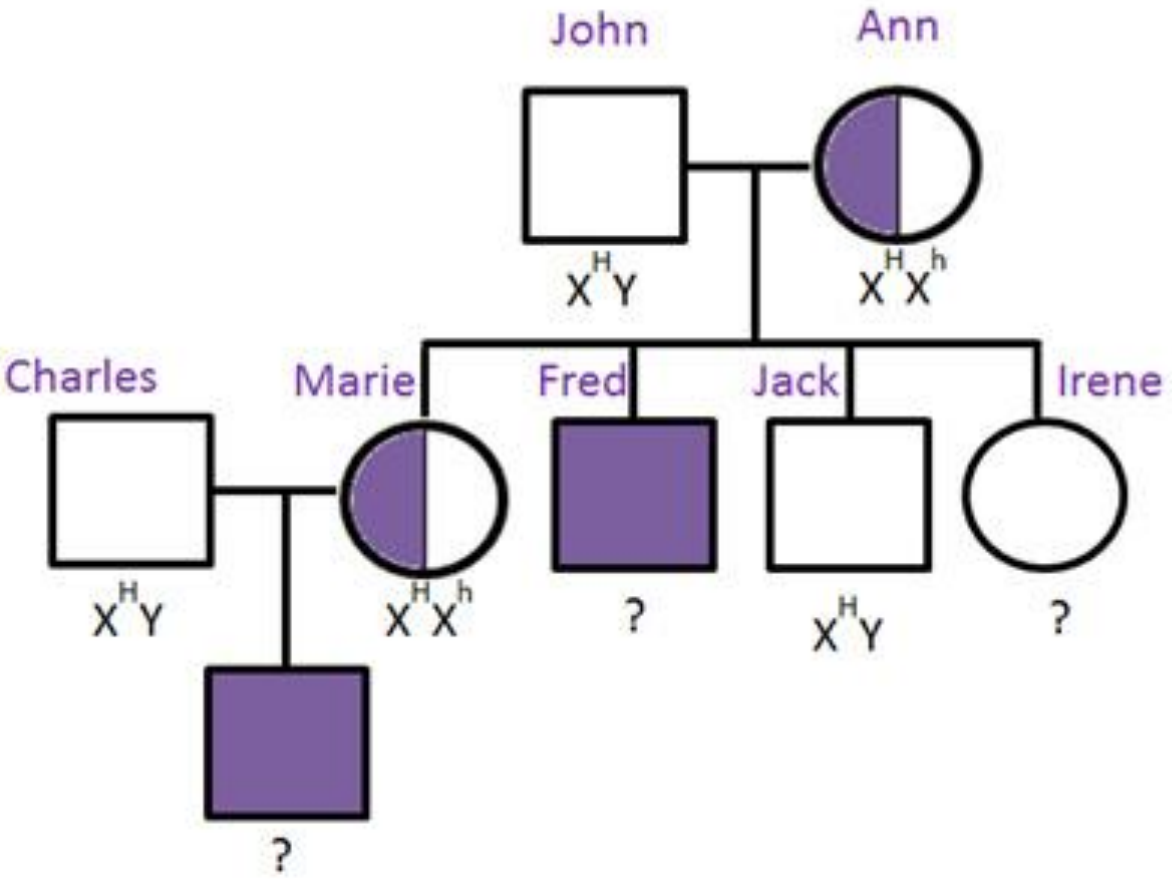
XY (normal)

XX (carrier)

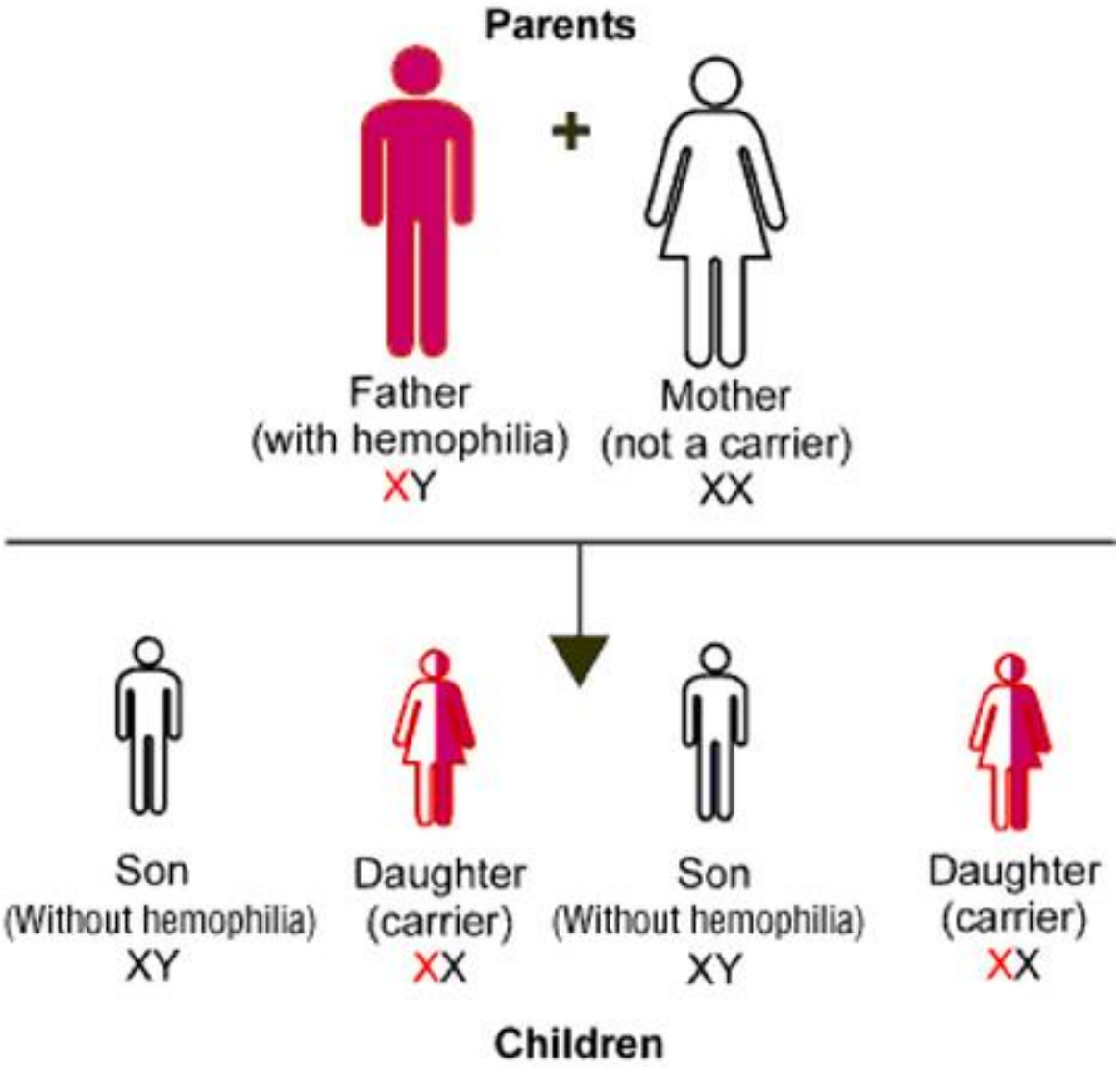
XY (normal)

(trait: X)

د. حبيب جربوع



د. حبيب جربوع


Parents
Father
(with hemophilia)
XY
Mother
(not a carrier)
XX
Son
(Without hemophilia)
XY
Daughter
(carrier)
XX
Son
(Without hemophilia)
XY
Daughter
(carrier)
XX
Children

د. حبيب جربوع

Michael Phelps

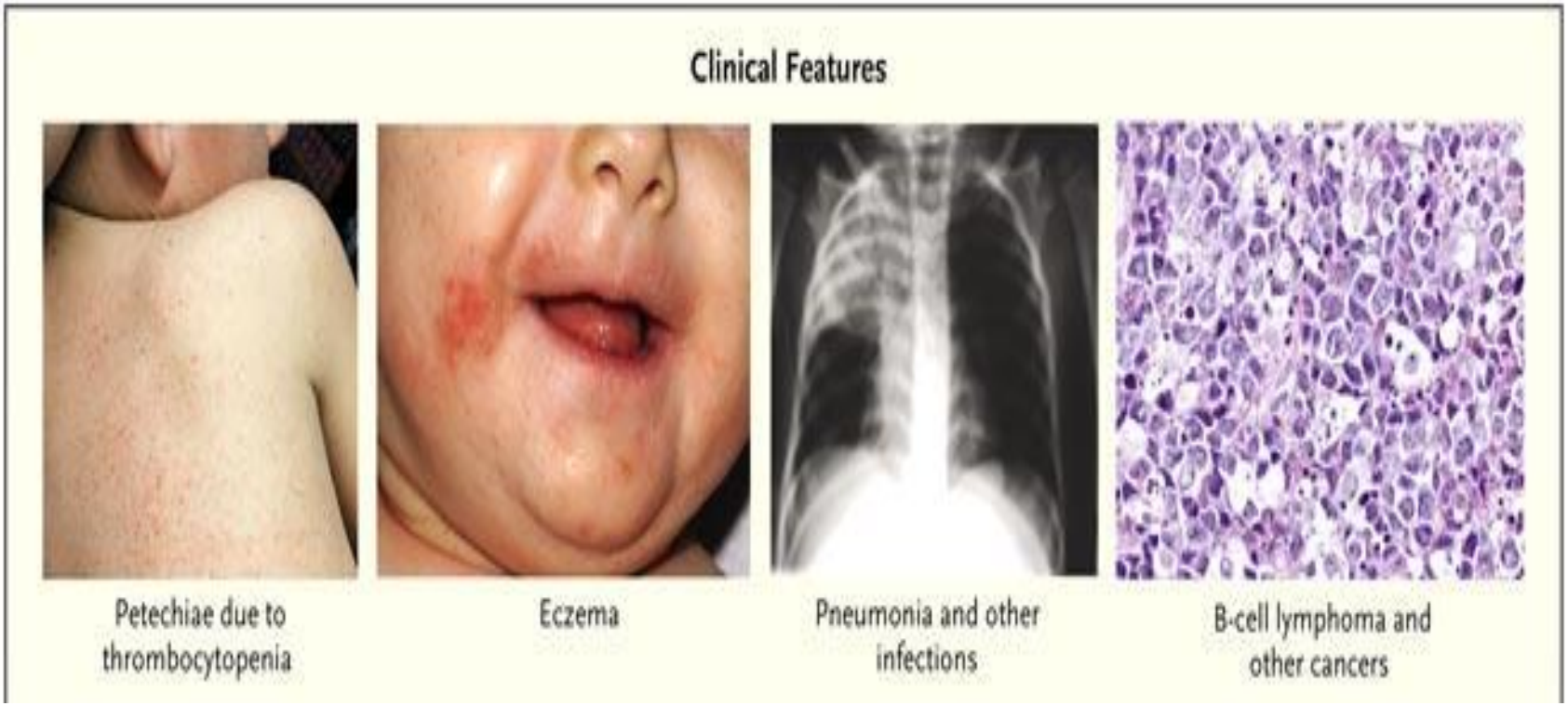
FXS: Common Physical Features

- Elongated face & Broad forehead
- Large, prominent ears
- High arched palate
- Prominent jaw, Dental crowding
- Macro-orchidism (post-pubertal)
- Strabismus (squint)
- Murmur, Mitral valve prolapse, cardiomegaly, dilation of aorta
- Hypotonia & joint laxity
- Flat feet, Hollow chest, Scoliosis

Note:
Normal Nose

Fragile X syndrome

د. حبيب جربوع



Wiskott-Aldrich syndrome

د. حبيب جربوع

Self-Mutilating Behavior

- Initially observed to be biting tongue and lips and can progress to finger biting and head banging.
- Usually begins at three years old
- Is apparent in 85% of males affected by LNS.

Lesch-Nyhan syndrome

د. حبيب جربوع

Key Features of Hunter Syndrome

WIDELY SPACED TEETH

THICK LIPS

CLAW-LIKE HANDS

CARPAL TUNNEL SYNDROME

JOINT STIFFNESS

SHORT TRUNK & NECK

Hunter syndrome

د. حبيب جربوع

d. استثناءات للقواعد العامة لوراثة مندل:

إن بعض المورثات المتوضعة على الصبغيات الجسدية والجنسية لا ينطبق عليها القواعد العامة لوراثة مندل

(١) **تكرار التضاعف الثلاثي للنيوكليوتيد:** يمكن أن يزيد عدد نيوكليوتيدات ثلاثية معينة متوضعة على الصبغيات الجسدية أو على الصبغي X، فتضطرب الوظيفة الطبيعية للمورثة المصابة. وعادة يصبح التضخم أكثر وضوحاً في كل جيل تالٍ، وهكذا تصبح الخلة ظاهرة أكثر

(٢) **بصمة المجين Genomic imprinting:** عادة لا يوجد فرق سواء ورث الأليل من الأب أو من الأم. لكن تعبير بعض المورثات (وتدعى مورثات البصمة imprinted genes) يعتمد على منشأها (أي من الأب أو من الأم). مثلاً إن حذف مورثات من الصبغي ١٥ الأبوي ينتج عنه متلازمة برادر ويلي Prader-Willi syndrome، بينما حذف نفس المورثات من الصبغي ١٥ الأموي ينتج عنه متلازمة أنجل مان Angelman syndrome (الدمية المرحة)

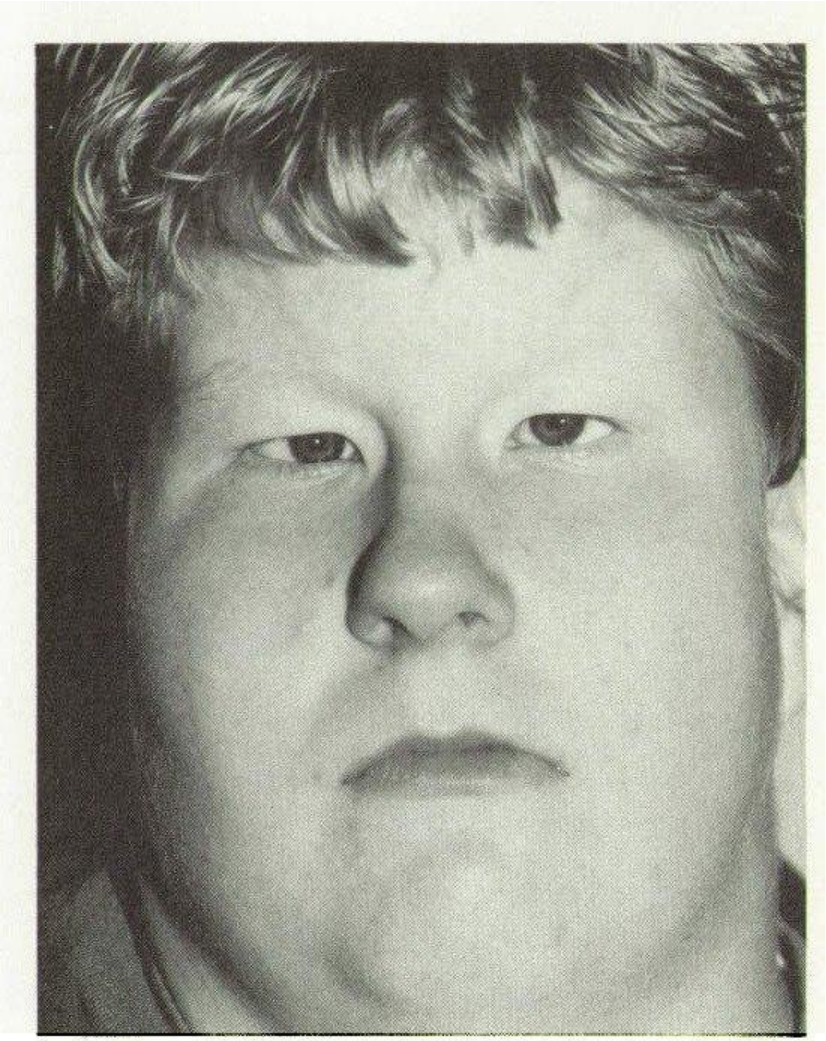


FIGURE 2: Facial features of the Prader-Willi syndrome include narrow bifrontal diameter, almond-shaped palpebral fissures, and a thin, triangular upper lip.

د. حبيب جربوع

Angelman syndrome

د. حبيب جربوع

٢. الوراثة متعددة الجينات Polygenic inheritance:

وتشتمل على مورثات متعددة

a. مظاهر الوراثة متعددة الجينات:

١) تكون الوراثة متنوعة لكن الخطر هو نفسه في كل أقارب الدرجة الأولى (٢% - ٧%)

٢) إن التوافق بين التوأمين المتماثلين يكون ٢٠% - ٤٠%

b. الاضطرابات متعددة الجينات: إن العديد من الخلات البشرية الشائعة هي متعددة العوامل ومتعددة الجينات. الاضطرابات متعددة الجينات الهامة تتضمن فرط ضغط الدم الشرياني، الداء السكري، الاضطرابات الذهانية (مثل الاكتئاب الهوسي، انفصام الشخصية)، أمراض القلب الولادية، الحنك المشقوق والشفة المشقوقة، واضطرابات سوء الالتحام الدماغي والنخاعي الشوكي (مثل اللادماغية anencephaly والشوك المشقوق spina bifida)

د. حبيب جربوع

د. حبيب جربوع

٣. وراثة المتقدرات Mitochondrial inheritance:

تحتوي المتقدرات جزيئات DNA حلقية (جينات المتقدرات) والتي تشكل أقل من ١% من الجينوم

a. تورث جينات المتقدرات من الأم وتنتقل إلى كل من الأولاد الذكور والإناث

b. ترمز هذه الجينات الأنزيمات المسؤولة عن الفسفرة التأكسدية، وهكذا فإن طفرات هذه الجينات تؤثر في الأعضاء التي تتطلب طاقة عالية (مثل العضلات والعين ومكونات الجملة العصبية المركزية). من أمثلة الأمراض المتسببة بطفرات جينات المتقدرات:

١) **اعتلال العصب البصري الوراثي لليبر Leber optic neuropathy**

٢) **Kearns-Sayre syndrome** (وتتصف بشلل عضلات العين، اعتلال عضلي، رنح، واضطرابات في الناقلية القلبية)

٣) **متلازمة الصرع الرمعي العضلي مع الألياف الحمراء الممزقة Myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF) syndrome**

What is Kearns-Sayre Syndrome?

- Rare neuromuscular disorder → **mitochondrial encephalomyopathies**
- Genetic alterations involving mitochondrial DNA (mtDNA)
- Affects body → eyes
- Features appearing before 20 years of age
- Abnormalities in the mitochondria

د. حبيب جربوع

د. حبيب جربوع