

MANIFESTARILE PSIHIATRICE IN PATOLOGIA GENETICA

Cristina Ailenei¹ si Setalia Popa^{1.2}

Clinica Sante, Genetica si Diagnostic Molecular

Universitatea de Medicina si Farmacie "Grigore T. Popa" Iasi

Introducere

- Se estimeaza ca bolile genetice afecteaza aproximativ 1% din populatia globala la nastere.
- Mai mult de 90% dintre acestea au manifestari psihiatrice. Paleta tulburarilor psihiatrice in bolile genetice este vasta: de la disabilitate intelectuala, regres cognitiv, tulburari de comportament, dificultati de invatare pana la depresie, schizofrenie sau alte psihoze.

Pentru a stabili daca afectarea psihiatrica este intr-un context genetic trebuie:

- **Efectuat un examen clinic complet**

- Elemente de dismorfie craniofaciala
- Semne clinice particulare (pete café aux lait, pete mongole, pete depigmentare, noduli, modificari ale degetelor, dermatoglifelor... etc
- Malformatii asociate

- **Efectuarea unui examen paraclinic complet**

- Analize hematologice si biochimice (anemie, trombocitopenie sau trombocitozaa, hiper/hipocalcemia, bilirubinei, etc)

- **Efectuarea unui examen imagistic complet**

CT/RMN cerebral

Echografii abdominale, cardiace

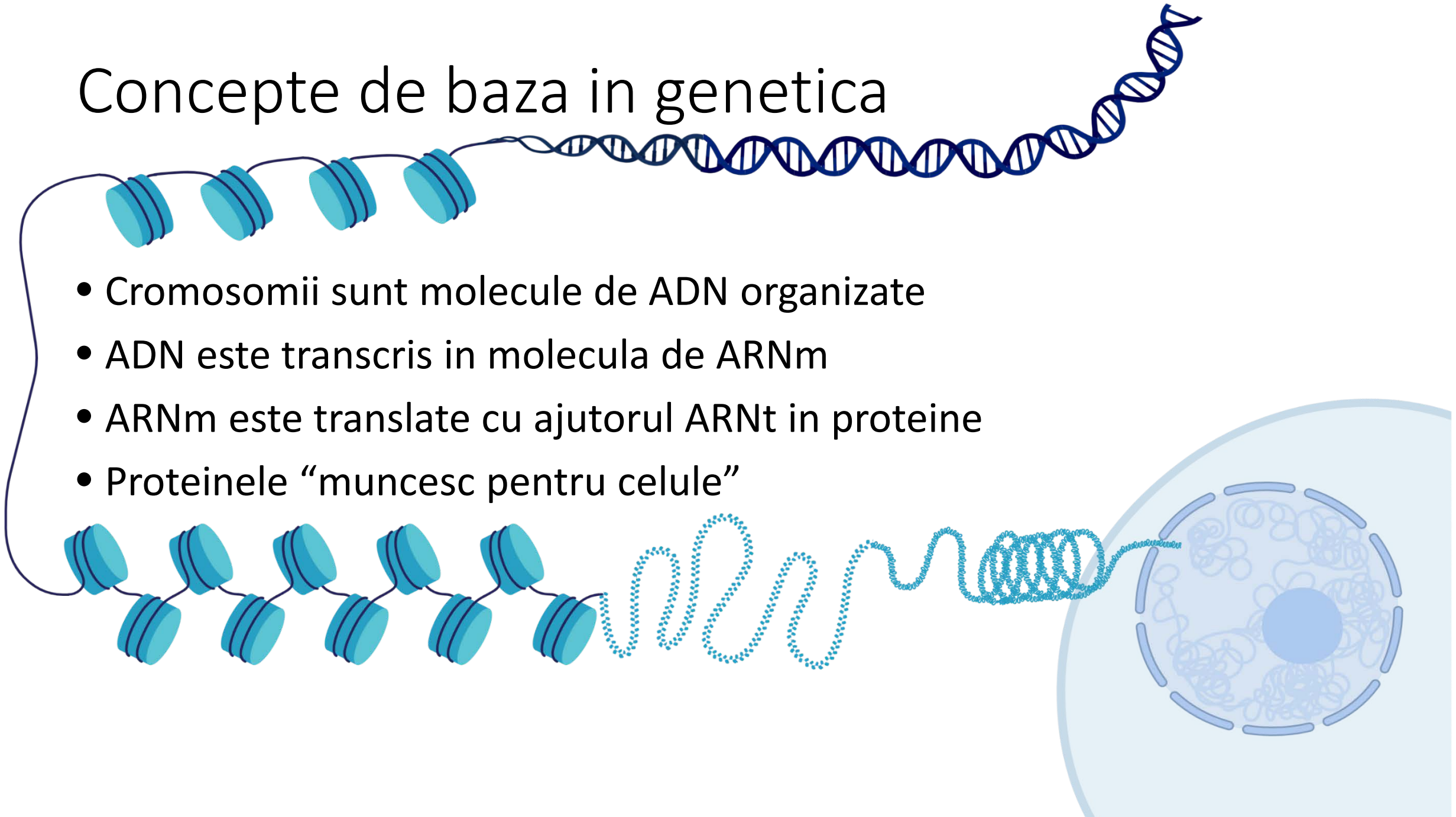
- * **Ananeza familiala completa** – arbore genealogic

Oricand in bolile cu manifestare psihiatrica putem suspiciiona o alterare genetica

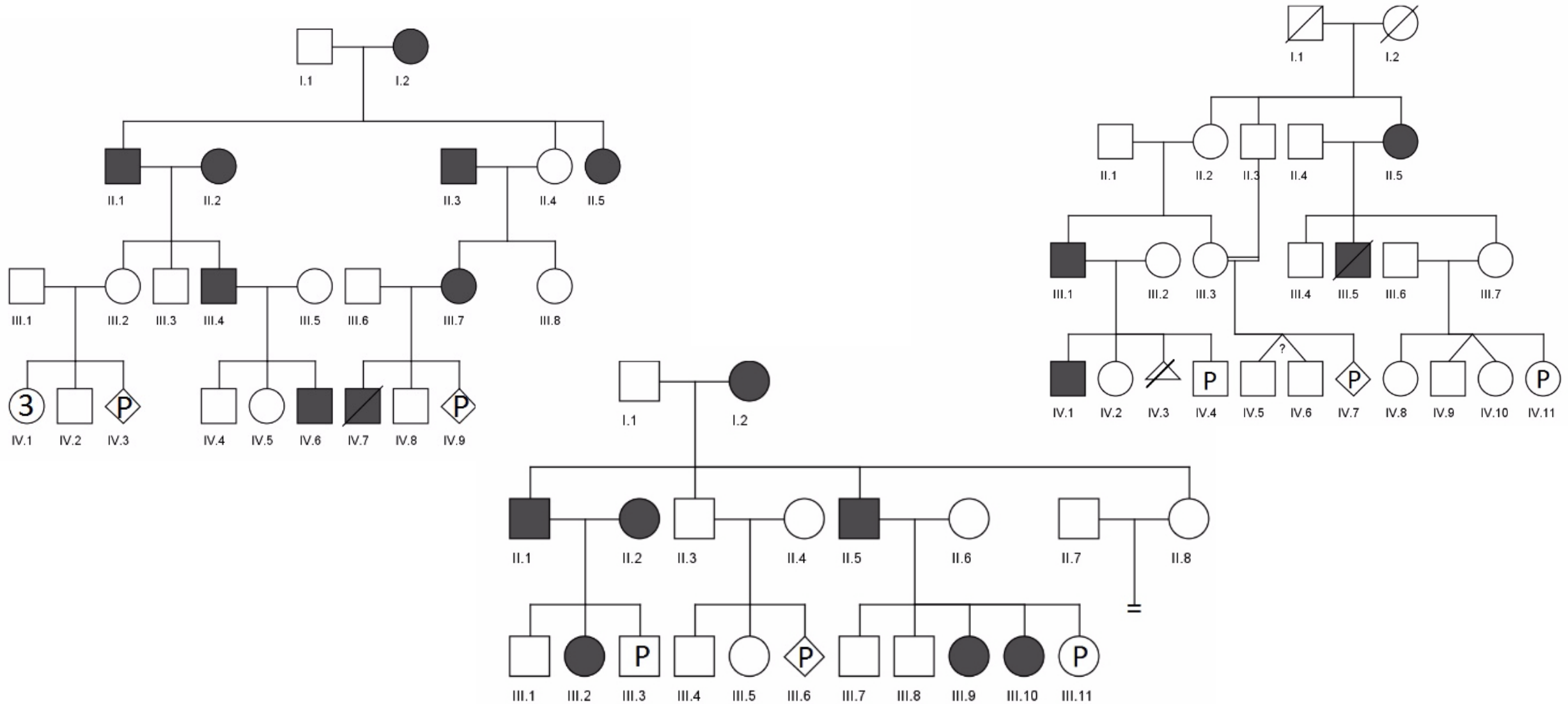
1. Boli pur genetice cu manifestare psihiatrica
 - Boli cromosomiale,
 - Boli genomice,
 - Boli monogenice (Mendeliene)
 - Boli mitocondriale
2. Boli multifactoriale cu predispozitie genetica
 - Transmitere nonmendeliana
 - Poligenice
 - Asociate factorilor de mediu

Concepte de baza in genetica

- Cromosomii sunt molecule de ADN organizate
- ADN este transcris in molecula de ARNm
- ARNm este translate cu ajutorul ARNt in proteine
- Proteinele “muncesc pentru celule”



Ancheta familiala si arborele genealogic



Genetica bolilor psihiatrice

- Ipoteza variantelor genice cumulate
 - Efect clinic aditiv al mai multor variante genice de predispozitie
- Ipoteza variantelor genice rare
 - Rare – efectul aparitiei in populatie a unei mutatii noi
- Ipoteza interactiunii factorilor de mediu cu cei genetici
 - Probabil ce-a maii frecventa cauza in acest moment

<https://www.coursera.org/course/behavioralgenetics?authMode=login>

Heritabilitatea bolilor genetice

Afectare psihiatrica	Cauze genetice
Afectare de spectru autist si autismul	60-90%
ADHD	60-80%
Pervasive Developmental Disorder (tulburari de socializare si intarziere in dezvoltarea abilitatilor de comunicare)	90%
Anxietate	30-40%
Depresie	31-42%
Tulburari de invatare	58-65%
Anorexie nervoasa	48-88%
Bulimie nervoasa	28-83%
Schizofrenie	75-90%
Tulburare bipolara	60-85%
Tulburare obsesiv compulsive	39-41%

Sindroame genetice cunoscute cu afectare psihiatrica

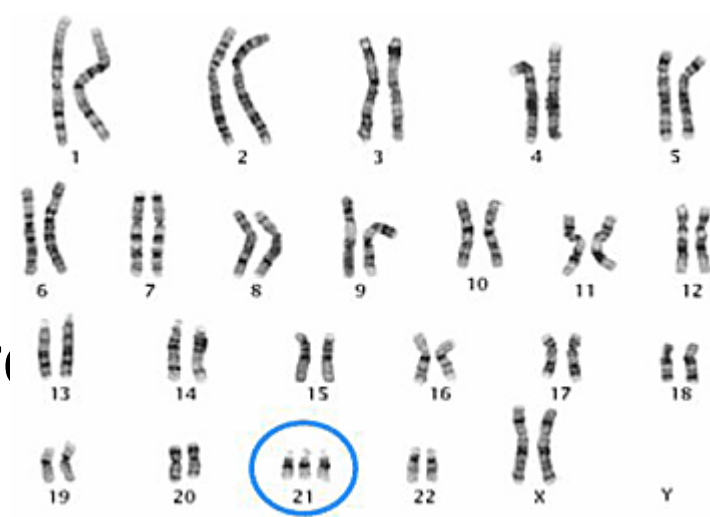
- Sindromul Down
- Sindromul X fragil
- Sindromul Williams
- Sindromul Prader-Willi
- Sindromul Angelman
- Sindromul Rett
- Sindromul delectiei 22q11.2
- Sindromul Turner
- Sindromul Smith-Magenis
- Delectia sau duplicatia 16p11

Sindromul Down

- Trisomia 21
- VMA
- Incidenta 1/1000
- Anomalii de novo
- Trisomii partiale
- DCF
- Malformatii cardiace
gastrointestinale

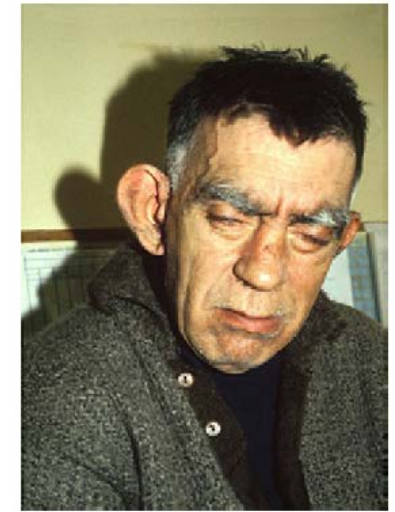
- Intarziere in dezvoltare
limbajului
- DI
- Autism 10%
- Risc mare pentru
 - ADHD
 - Anxietate
 - Depresie
 - Convulsii
 - Dementa

Diagnostic - cariotip



Sindromul X Fragil

- Mostenit
- 1/4000 barbati
- 1/8000 femei
- Nr crescut de repetitii trinucleotidice – mutatie dinamica
- Gena FMR1 localizata pe crs X
- >200= mutatie completa, semen clinie prezente



- Macrocefalie, urechi mari, faccies alungit ingust, macro-orchidism
- Intarziere in dezvoltare
- Dizabilitate intelectuala
- Tulburari de atentie /concentrare/
- Dificultati de adaptare sociala
- 1/3 autism
- Diagnostic – testare mooleculara tintita

Sindromul Williams

- 1/1000
- Deletie partial a cromosom 7
- Frunte inalta, gura mare, buze groase, obraji plini, ingustare frontotemporală
- Posibil afectare cutanată, articulară, cardiacă
- DI
- Visual-spatial difficulties
- Persoane superficiale și hipersociabile
- Ratează sugestiile sociale
- ADHD
- Anxietate
- Tulburări de somn
- Diagnostic: FISH sau microarray



Sindromul PraderWilli



- Etiologie multipla
- Deletia sau inactivarea crs 15q11-q13
- 1/15000
- Copil mic: dificultati de alimentare, tulburari de crestere, intarziere in dezvoltare, hipotonie
- Copilarie: hiperfagie, obezitate, diabet
- Frunte ingusta, gura triunghiulara, ochi migdalati.
- Maini si picioare mici si inguste
- Intarziere pubertara
- OGE de spect infantile
- Dizabilitate intelectuala
- Comportament compulsive
- Diagnostic: microarray si evaluarea metilarii

Sindromul Angelman

- Pierderea genei materne UBE3A de pe crs 15
- 1/15,000
- Convulsii in primii 2 ani
- Hipopigmentare
- Trasaturi faciale grosiere
- Intarziere in dezvoltare
- Dizabilitate intelectuala
- Aspect vessel
- Rade frecvent
- Flutura din maini
- Dezinhibitie sociala
- Tulburari de somn
- Diagnostic: Evaluarea metilarii analiza genei UBE3A



Sindromul Rett

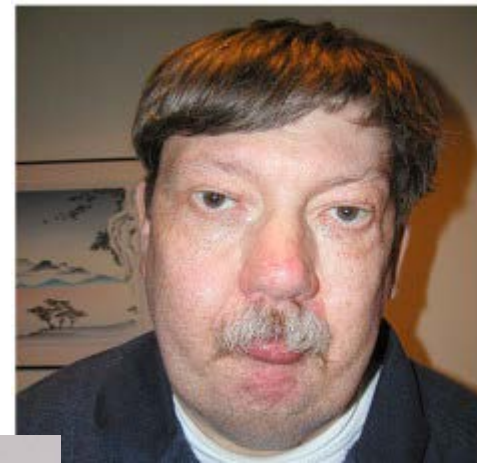
- Mutatie in gena MECP2
- Baietii decedeaza in utero sau in primele luni de viata
- La varsta adulta ajung fete
- 1/8500
- Dezvoltare normala pana la varsta de 6-18 luni
- Apoi intarziere profunda in dezvoltare, tulburare de spectru autist, maini "agitate"



- Pierderea functiilor motorii
- Convulsii
- Lipsa limbajului
- Tulburari de somn
- Iritabilitate
- ~Autism
- Diagnostic: WES sau secventiere titita a genei MECP2

Sindromul deletiei 22q11.2

- Deletie 22q11
 - Gena TBX1
 - Gena COMT
- 1/4000
- Fenotip variabil
 - Cheilopalatoschizis
 - DSV
 - Hiperplazie de timus
 - Hipocalcemie
 - Anomalii conotruncale si DCF
- Diagnostic: microarray sau FISH



- Aspect clinic variabil
 - Dizabilitate intelectuala
 - Tulburare de atentie
 - Anxietate
 - Autism
 - Psihoza
 - Retragere sociala



- Sindrom Turner

- Monosomie X
- No paired X or Y
- Talie mica
- Dizabilitate intelectuala

- Deletie/Duplicatie

16p11

- Autism, epilepsie, schizofrenie
dizabilitate intelectuala.

- **Sindrom Smith-Magenis**

- Pierderea genei RAI cromosom 17
- Tulburari de somn
- Talie mica
- Crizele de furie
- Auto-imbratisare
- Linge degetele
- Auto ranire



Care test este mai potrivit?

- Identificarea cauzelor genetice ale afectarii psihiatrice comune
- Testul genetic este indicat atunci când există 2 dintre următoarele:
 - Prezenta malformațiilor congenitale asociate
 - Dizabilitate intelectuală
 - Dismorfie craniofacială
 - Mai multe persoane afectate într-o familie
- Toti pacientii cu autism sa fie evaluati cu microarray (arrayCGH)
- WES

Sfatul genetic

- Evaluare medicala de baza, consult psihiatric si genetic
- Evaluarea statului emotional si intelectual al membrilor familiei
- Anamneza familiala
- Evaluarea beneficiilor testarii
- Selectarea unui test potrivit suspiciunii de diagnostic
- Diagnosticul de certitudine
- Stabilirea planului de management
- Stabilirea riscului de recurenta
- Facilitatea in luarea deciziilor

*** Sunt necesare mai multe cercetări în acest domeniu ***

Va multumesc!