

АВТОЗОМНИ хромозомни болести

Синдром на Down

Синоними:

Тризомия 21

Синдром на Down

- Честота – 1 / 700 новородени
- В България годишно се раждат около 100 деца със синдром на Down
- Раса – без предилекционно засягане
- Пол – съотношението мъжки / женски пол е повишено (около 1,15:1) при новородените със S. Down

Клиничен фенотип

Лицев дисморфизъм



- Брахицефален череп с плосък тил
- Косо разположени очни цепки, двустранен епикант
- Малък нос на широка основа
- Отворена уста с тенденция за протрузия на езика
- Малки, ниско разположени ушни миди с прегънат хеликс

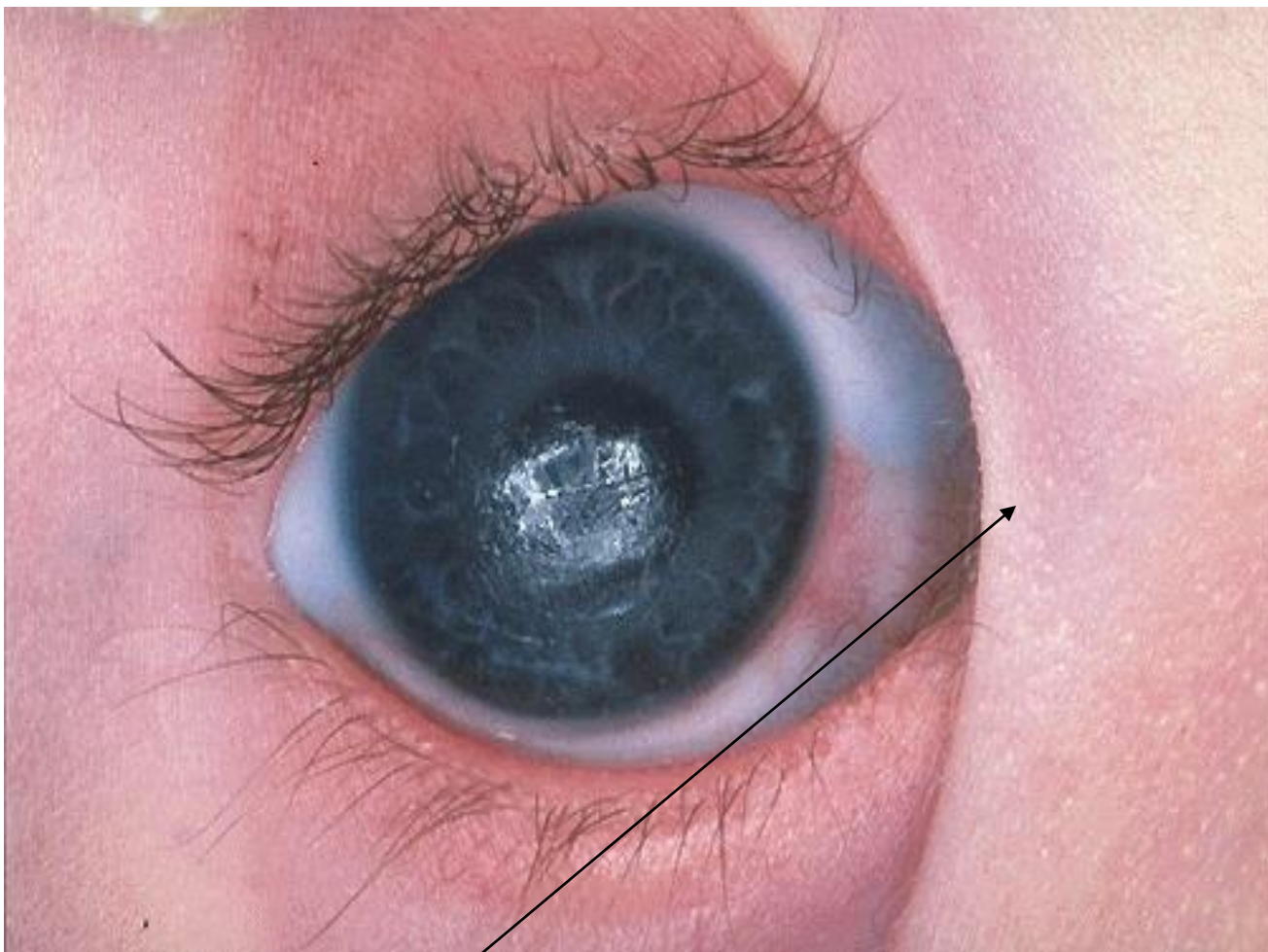
Клиничен фенотип

Други



- Късо и широко вратле
- Хипотония
- Брахидактилия/клинодактилия на пети пръст (50%)
- Четирипръстна бразда (50%)
- Сърдечни аномалии (40%)
- Дуоденална атрезия
- Чести инфекции
- IQ ~ 50%





Епикант

Синдром на Down



- трансверзална палмарна бразда
- клинодактилия на пети пръст

Клинодактилия



Синдром на Down



Синдром на Down



Малка ушна мида
с характерен
“over-folded” хеликс





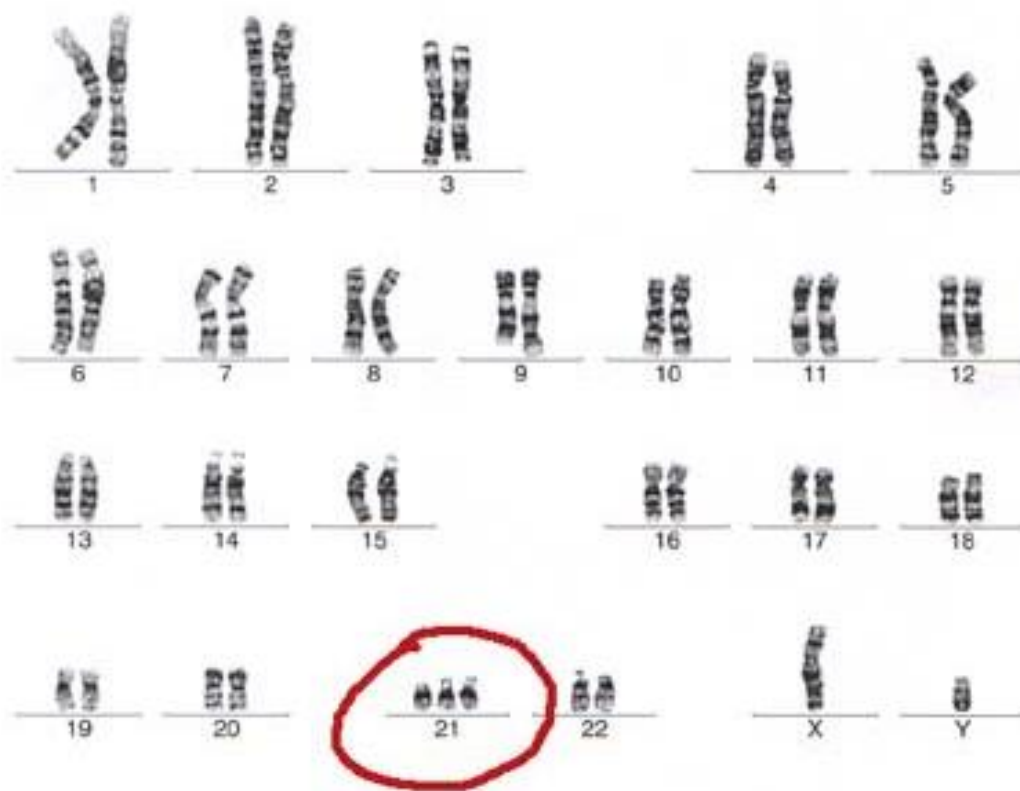
Цитогенетични варианти на синдрома на Down

- Свободна тризомия – пълна форма
47, XX/XY, + 21
- Мозаичен вариант
47, XX/XY, + 21[?] / 46, XX/XY [?]
- Транслокационна форма
46, XX/XY,der(14;21)(q10;q10), +21
46, XX/XY,der(21;21)(q10;q10), +21

Синдром на Down - етиология

- В 95% от случаите се установява *регулярна тризомия 21*, в резултат на хромозомно неразделяне по време на първото (80%) и по-рядко по време на второто мейотично делене.
- В 85% от случаите допълнителната 21 хромозома е с **майчин произход**

Синдром на Down - свободна тризомия 21



(47,XY,+21)

ВЪЗРАСТ НА МАЙКАТА	<u>РИСК ЗА РАЖДАНЕ НА ДЕТЕ С:</u>	
	ДАУН СИНДРОМ	ДРУГИ
		ХРОМОЗОМНИ АНОМАЛИИ
20	1:1420	1:500
21	1:1420	1:500
22	1:1330	1:500
23	1:1330	1:490
24	1:1250	1:480
25	1:1250	1:480
26	1:1250	1:480
27	1:1210	1:480
28	1:1210	1:460
29	1:1180	1:440
30	1:1140	1:420
31	1:1000	1:390
32	1:830	1:330
33	1:630	1:290
34	1:490	1:250
35	1:360	1:190
36	1:282	1:160
37	1:220	1:130
38	1:170	1:110
39	1:130	1:88
40	1:100	1:70
41	1:80	1:55
42	1:60	1:43
43	1:48	1:34
44	1:38	1:27
45	1:30	1:20

Синдром на Down – мозаицизъм

- Около 1% от пациентите със синдром на Down
- Етиология – митотичен non-disjunction в тризомична или нормална зигота
- Тежестта на клиничната картина при тези пациенти варира в зависимост от съотношението между аберантната и нормалната клетъчна линия

I AM HANNAH

**I have mosaic
Down syndrome**

**After a tough battle
with LEUKEMIA, I am
almost 9 years
in remission!**

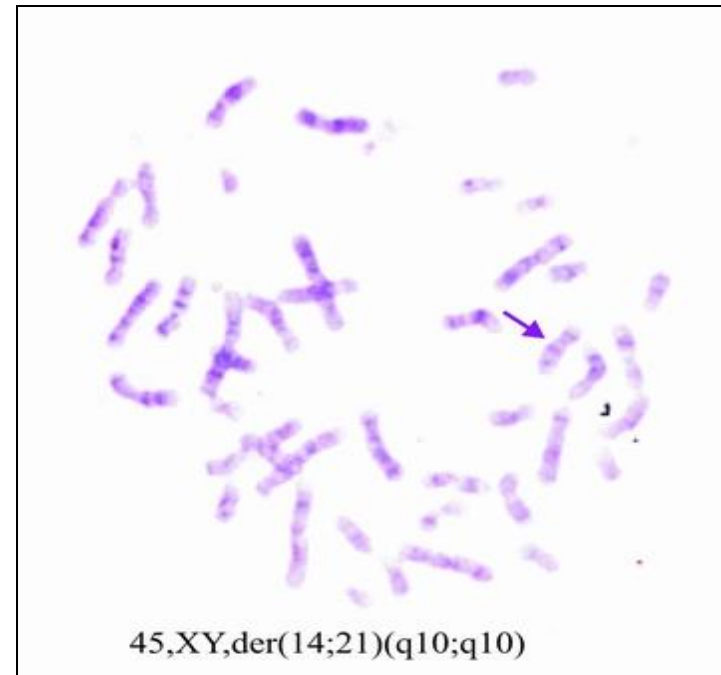
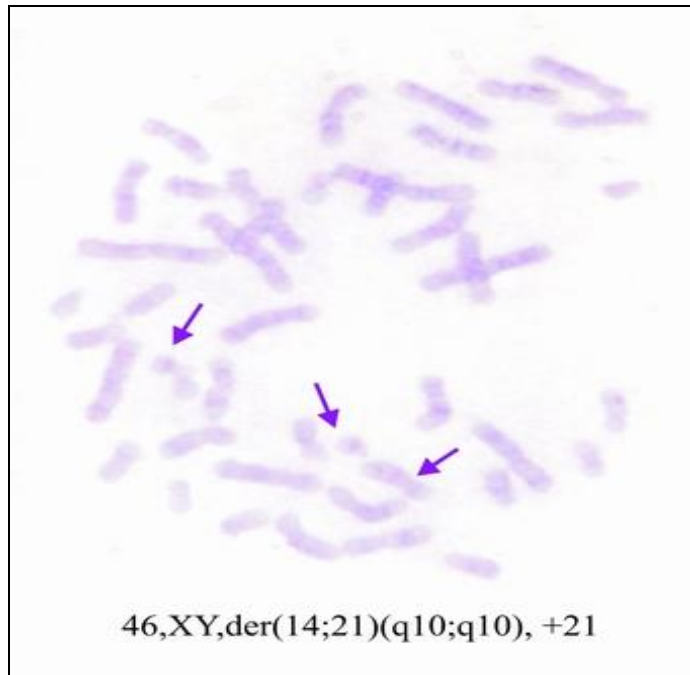
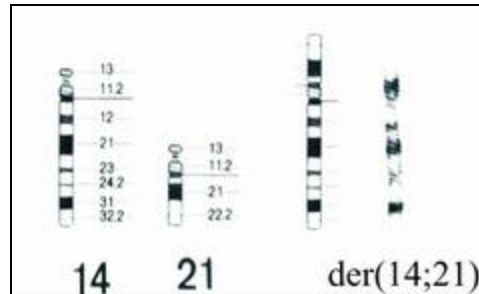
**And I didn't know
I was rocking an
extra 21st
chromosome
until Leukemia
tried
(but failed)
to claim me!**



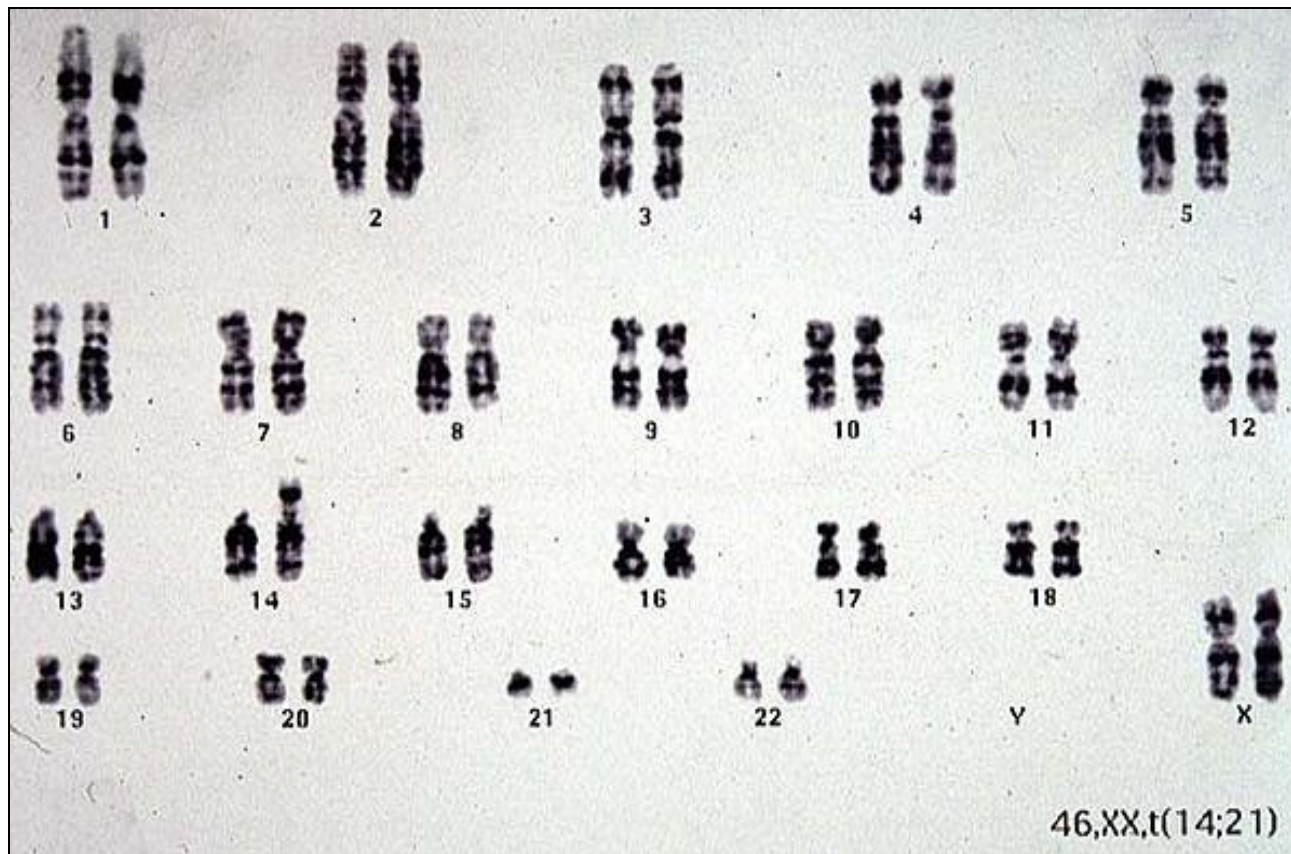
Синдром на Down – транслокационна форма

- В 4% от случаите на синдром на Down децата получават допълнителната 21 хромозома от родител, носител на **балансирана транслокация**, включваща хромозома 21 или транслокацията е **НОВОВЪЗНИКНАЛА**
- **Робертсонова транслокация** – центрично сливане между големи и малки акроцентрични хромозоми

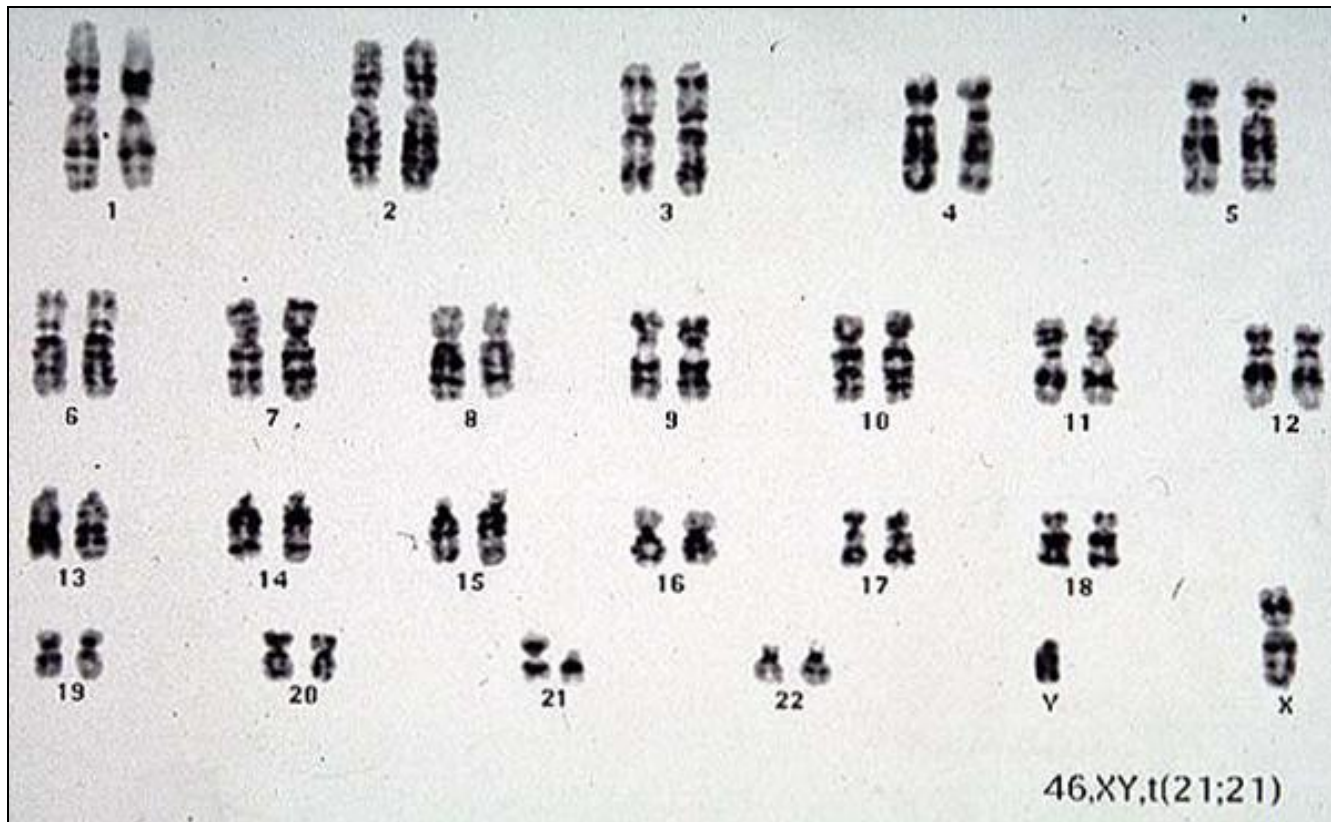
Синдром на Down – транслокационна форма



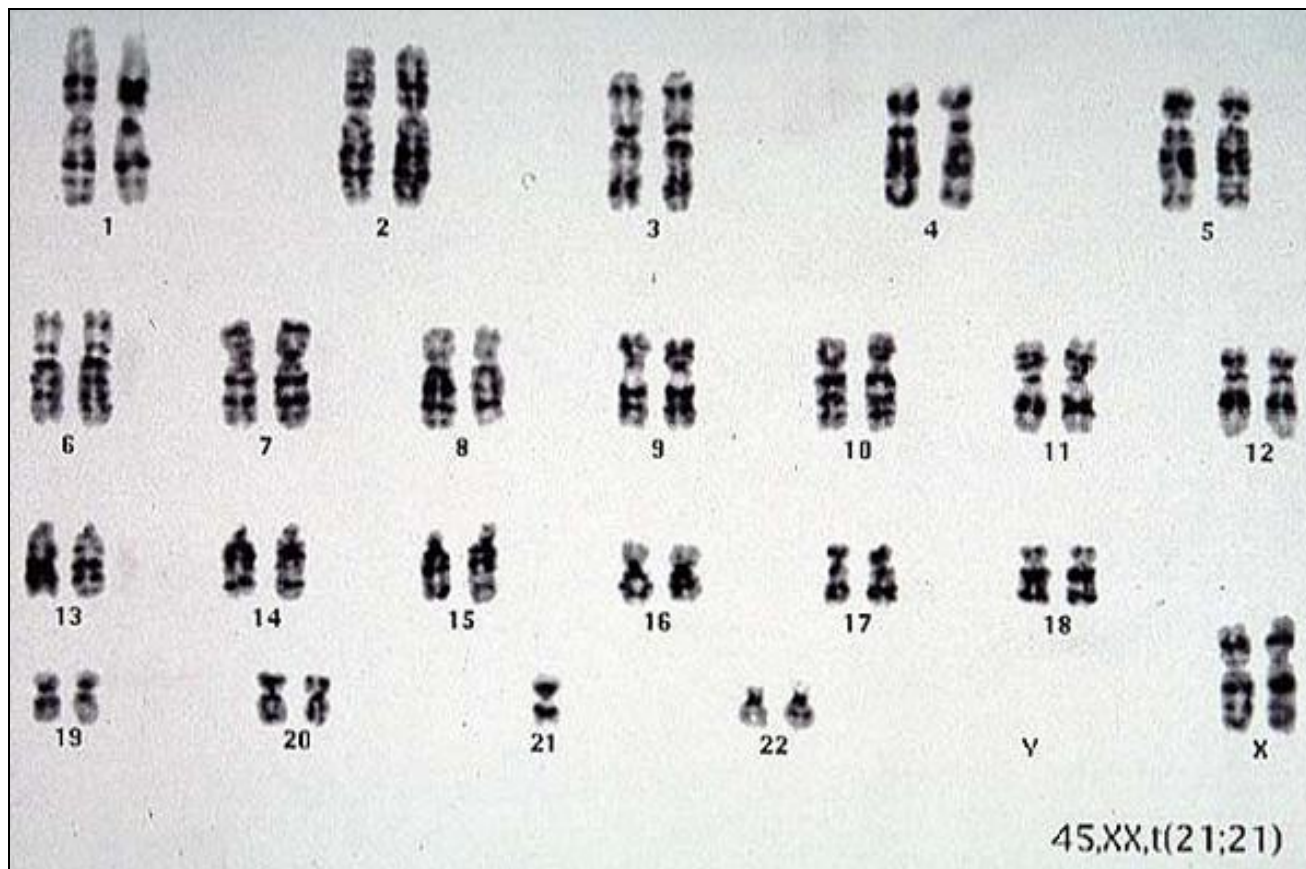
Синдром на Down – транслокационна форма



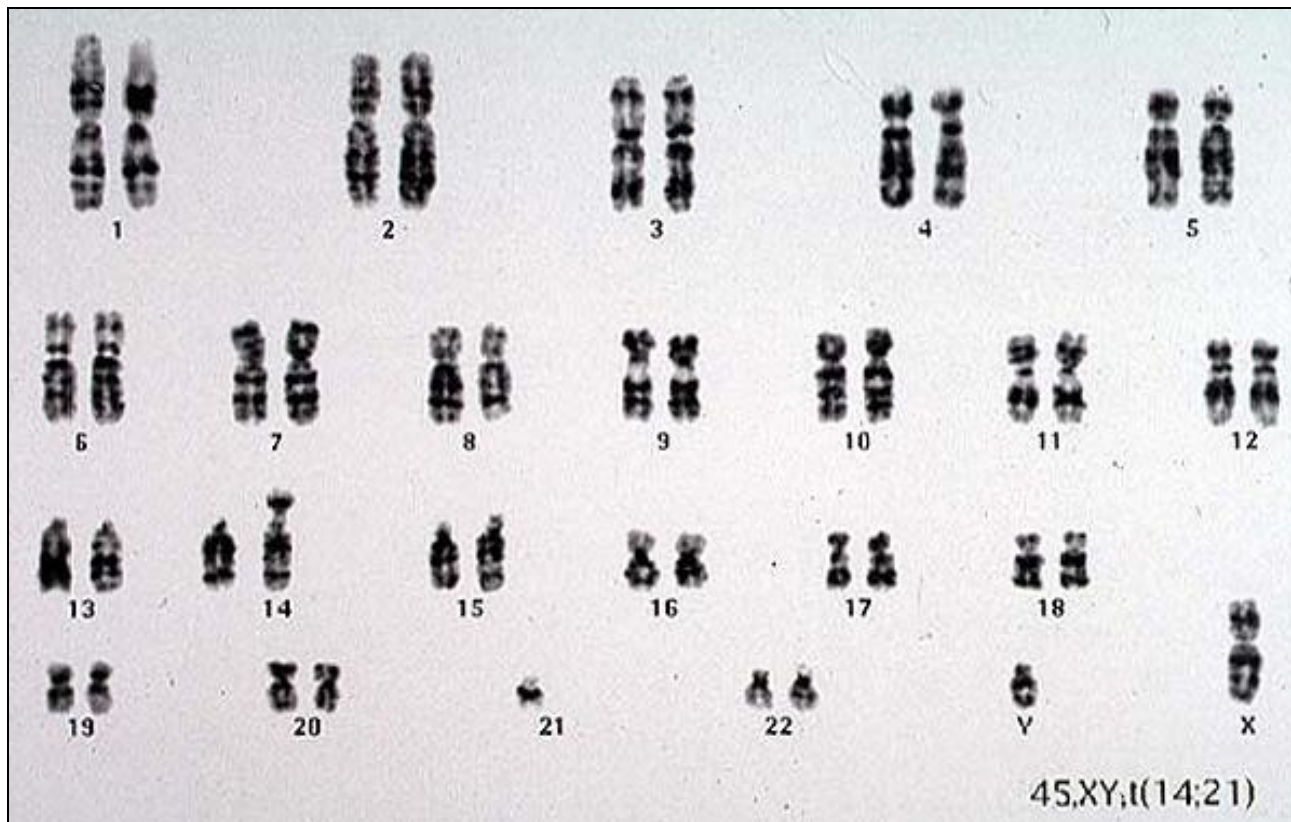
Синдром на Down – транслокационна форма



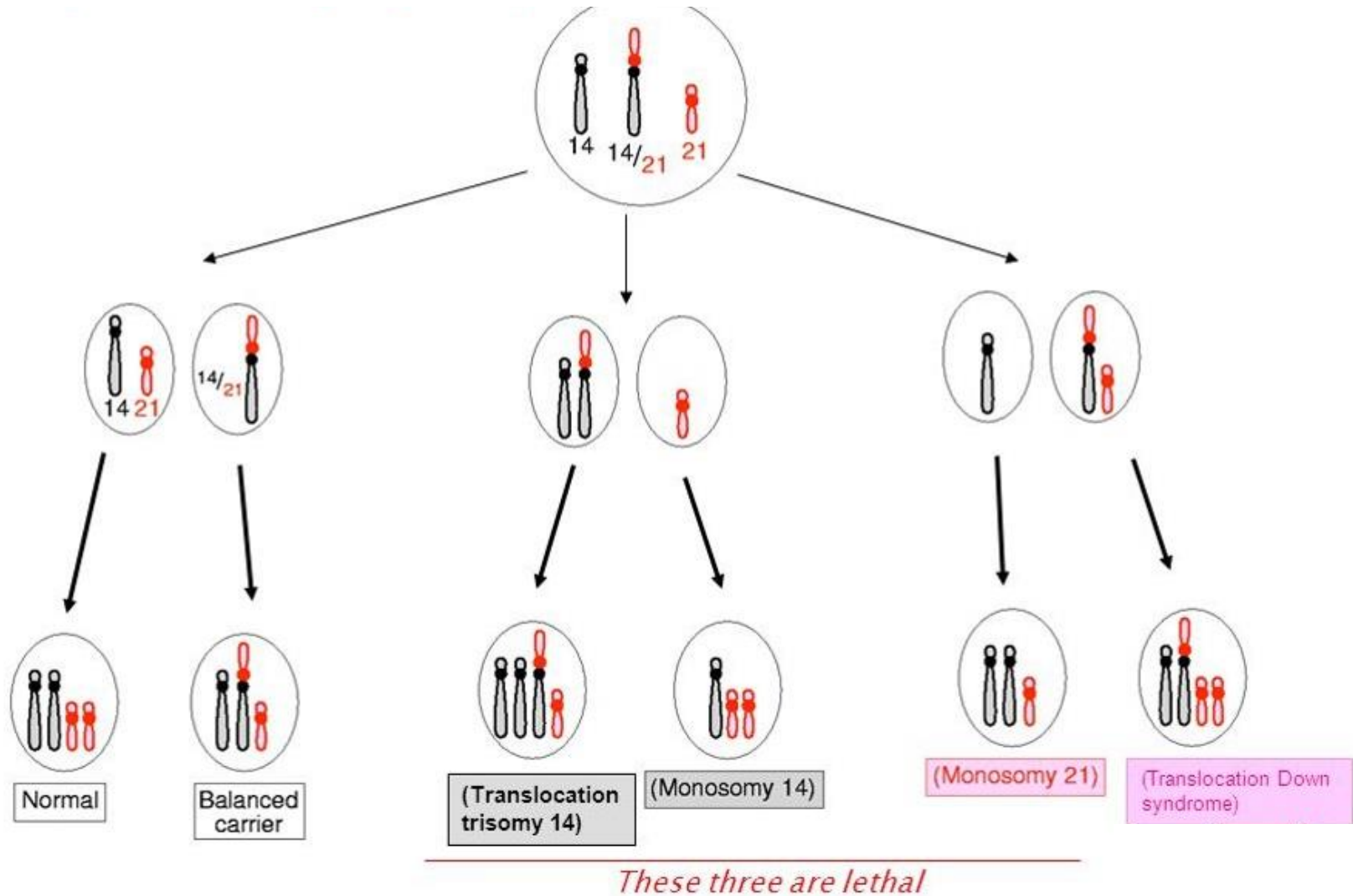
Балансиран кариотип



Балансиран кариотип



Формиране на гамети



Фамилни транслокации - рискът за повторение зависи от пола на родителя и въвлечените хромозоми

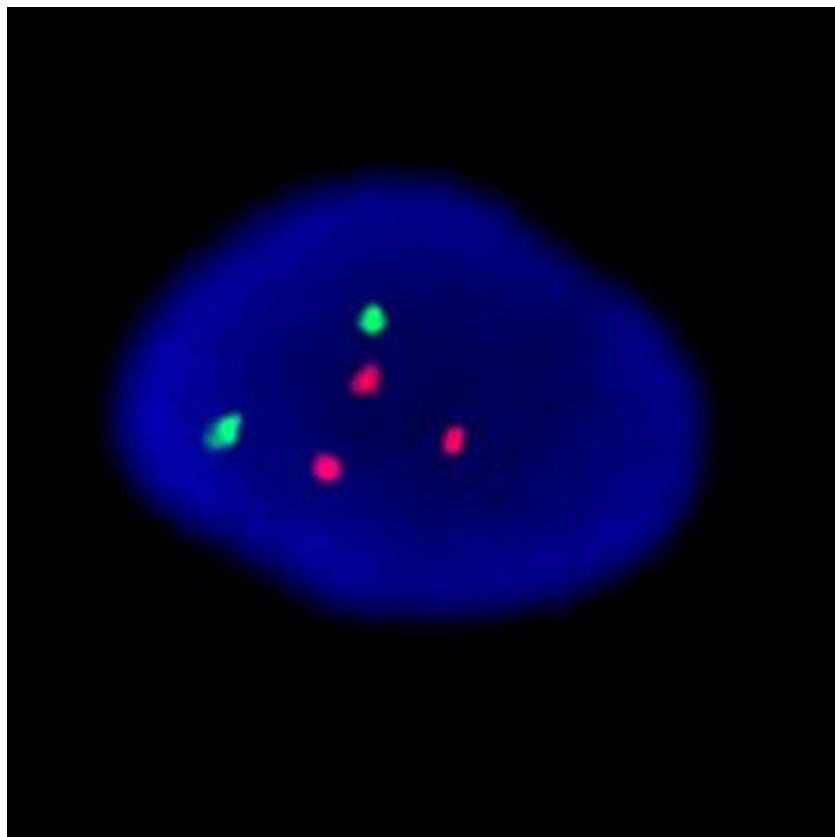
Транслокация	Родител	Риск за раждане на дете с небалансиран кариотип
13/21, 14/21 , 15/21	майка баща	10-15% 1-2%
21/22	майка баща	10 % 2-5 %
21/21	майка баща	100 % 100 %

Риск за повторение

- Засегнатите индивиди рядко имат поколение. Мъжете със синдром на Down са стерилни, но жените могат да оставят потомство – с нормален кариотип и синдром на Down.



Други методи за диагностика на синдрома на Down




- FISH
- ДНК - анализ




Синдром на Edwards

Синоними:

Тризомия 18



•Тризомия 18 е описана през 1960 независимо от **Edwards et al** и **Smith et al**. Тризомия 18 е втората най-често срещаща се автозомна тризомия след синдрома на Down.



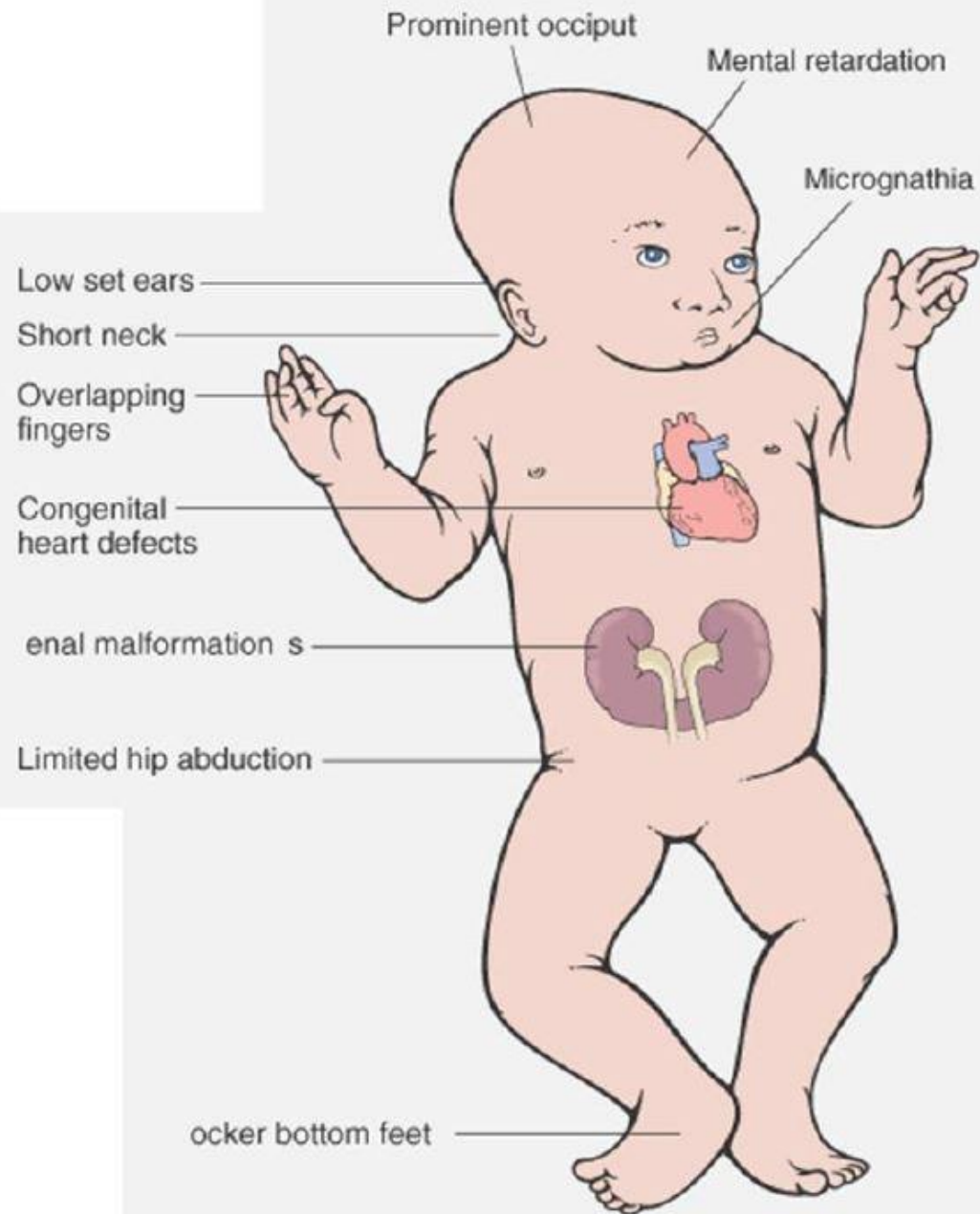
Синдром на Edwards

- Честота – 1 / 6000-8000 живородени
- Пол - предилекционно се засяга женският пол (в 80% от случаите), което предполага пренатална селекция срещу мъжките плодове с тризомия 18
- 95% от тризомичните плодове загиват през ембрионалния и феталния период
- 5-10% от засегнатите деца преживяват след 1г. възраст
- Синдромът се характеризира с тежко психомоторно и физическо изоставане

Синдром на Edwards

Пренатално развитие

- Полихидрамнион – свързан с нарушения гълтателен и сукателен рефлекс in utero
- Олигохидрамнион – при бъбречни аномалии
- Малка плацента
- Интраутеринна ретардация
- Намалена активност на плода



Синдром на Edwards

- Краниум – микроцефалия, долихоцефалия, проминиращ тил, широко отворени фонтанели
- Лицев дисморфизъм – микрофталмия, хипертелоризъм, епикант, тесни очни цепки, малко носле, микрогнатия, хейлогнатопалатосхиза, ниско разположени малформативни ушни миди, къс врат с кожна гънка
- Бъбречни, сърдечни аномалии, къс стернум, припокриващи се пръсти, крипторхизъм, 'rocker-bottom' ходила, хипопластични нокти

Микрогнатия и долихоцефалия



Ходило тип 'rocker-bottom' foot с проминиращ calcaneus



Синдром на Edwards



Синдром на Edwards



Синдром на Edwards – етиология

- 95% от случаите възникват в резултат на неправилно разделяне по време на първото мейотично делене на яйцеклетката
- Установена е зависимост с напреднала възраст на майката
- Транслокационни варианти, възникнали в резултат на балансирано хромозомно преустройство, засягащо 18 хромозома у някой от родителите, се срещат рядко

Синдром на Edwards

47,XX/XУ,+18



Синдром на Patau

Синоними:

Тризомия 13

Синдром на Patau

- Честота – 1 / 8 000-12 000 живородени
- Средната преживяемост на децата със синдрома на Patau е 2.5 дни
- 82% умират през първия месец
- 95% умират до шестия месец
- Засегнат е предимно женския пол
- Синдромът на Patau се експресира пренатално и е лесно установим след раждането

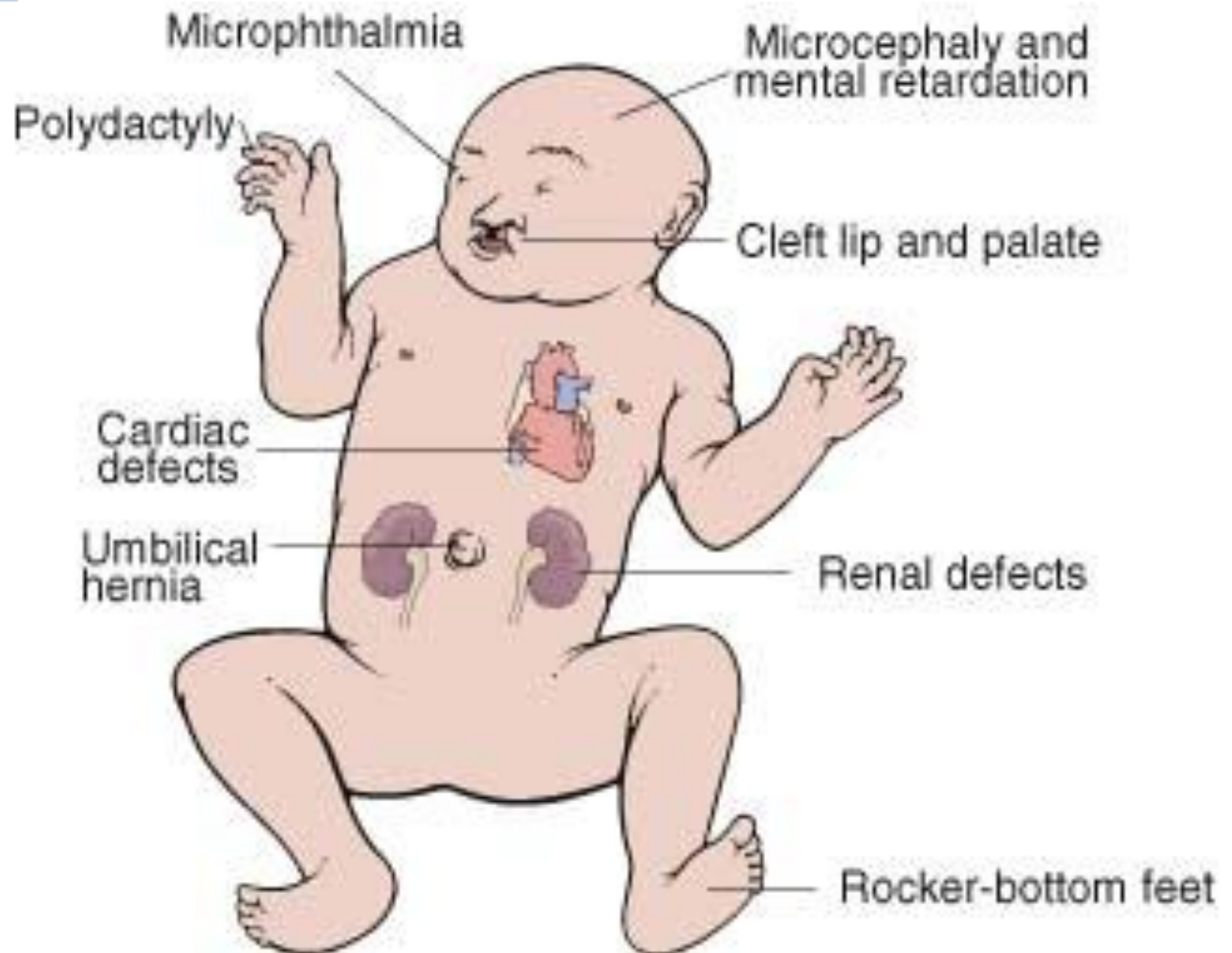
Синдром на Patau

Клиничен фенотип

При новородените се установява нисък Аргар и следните белези:

- Микроцефалия
- Хипотелоризъм
- Микрофталмия или анофталмия
- Липсващ или малформативен нос
- Хейлогнатопалатосхиза





Постаксиална полидактилия



‘rocker-bottom’ ходило



Синдром на Patau

Клиничен фенотип

- Холопрозенцефалия – непълно разделяне на мозъка на две половини, често в съчетание с лицеви цепки
- Сърдечни аномалии (в 80% от случаите)- персистиращ ductus arteriosus, междукामерен дефект, междупредсърден дефект, декstroкардия
- Хемангиоми, кожни дефекти по скалпа
- Бъбречни аномалии








Синдром на Patau

Етиология

- 65% от случаите възникват в резултат на неправилно разделяне по време на първото мейотично делене на яйцеклетката, 10% - в сперматозоидите
 - Установена е зависимост с напреднала възраст на майката
 - 20% са транслокационните варианти
 - 5% от случаите са мозаични
- 

Cri-du-chat синдром

Синоними:

Cat cry синдром

Монозомия 5p синдром

- **Честота**
1 на 50,000 **живородени**
- **Смъртност**
75% умират през първите месеци след раждането
90% умират до навършването на 1 година като е възможна преживяемост до зряла възраст
- **Пол**
Засягнат е предимно женският пол
Състоянието се диагностицира при раждането поради специфичните дисморфични белези и характерен плач, дължащ се на аномалии на ларинкса и мозъчна дисфункция

Cri-du-chat синдром



- Лицев дисморфизъм
- Микроцефалия, кръгло лице
- Епикант, антимонголоиден наклон на очните цепки, хипертелоризъм
- Ретрогнатия

Cri-du-chat синдром

Клинични белези

- Умствено изоставане
- Хипертонус
- Загрубяване на чертите
- Гръбначни деформации

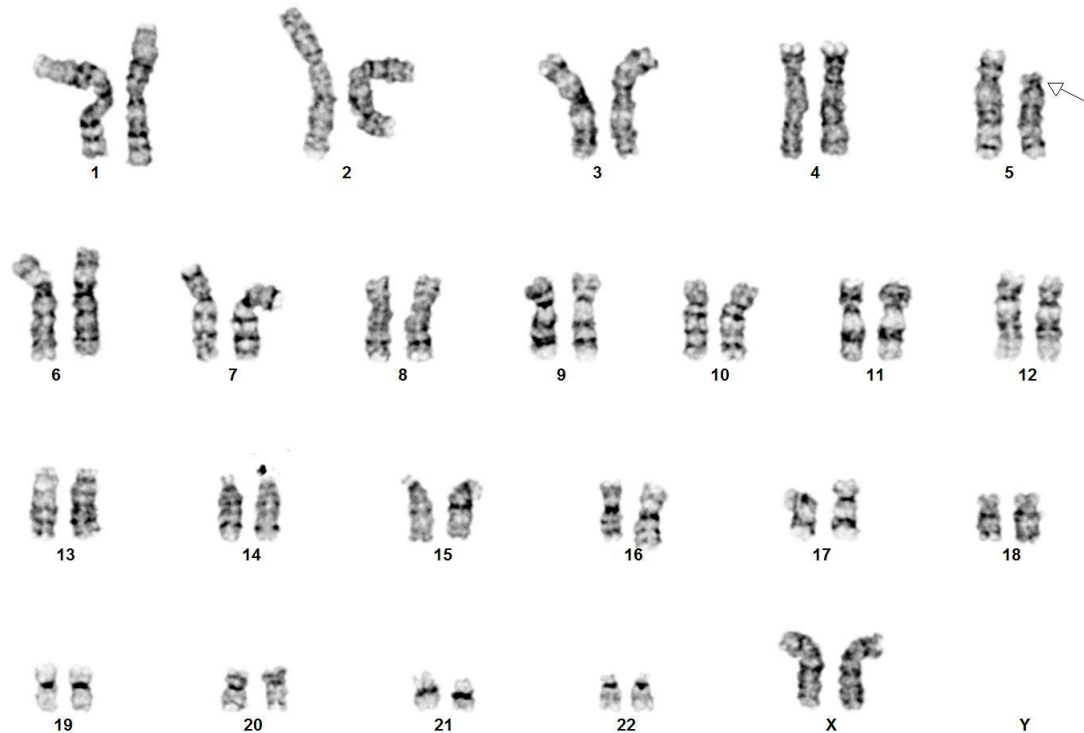


Етиология

- 80-85% от случаите са резултат от de novo възникнала делеция на 5p (15.3-15.2) – терминална делеция
- Загубата на малък регион от късото рамо на хромозомата 5p15.2 (cri-du-chat критичен регион) корелира с всички клинични белези на синдрома с изключение на котешкото мяукане, за което е отговорен участъкът 5p15.3

Cri-du-chat синдром

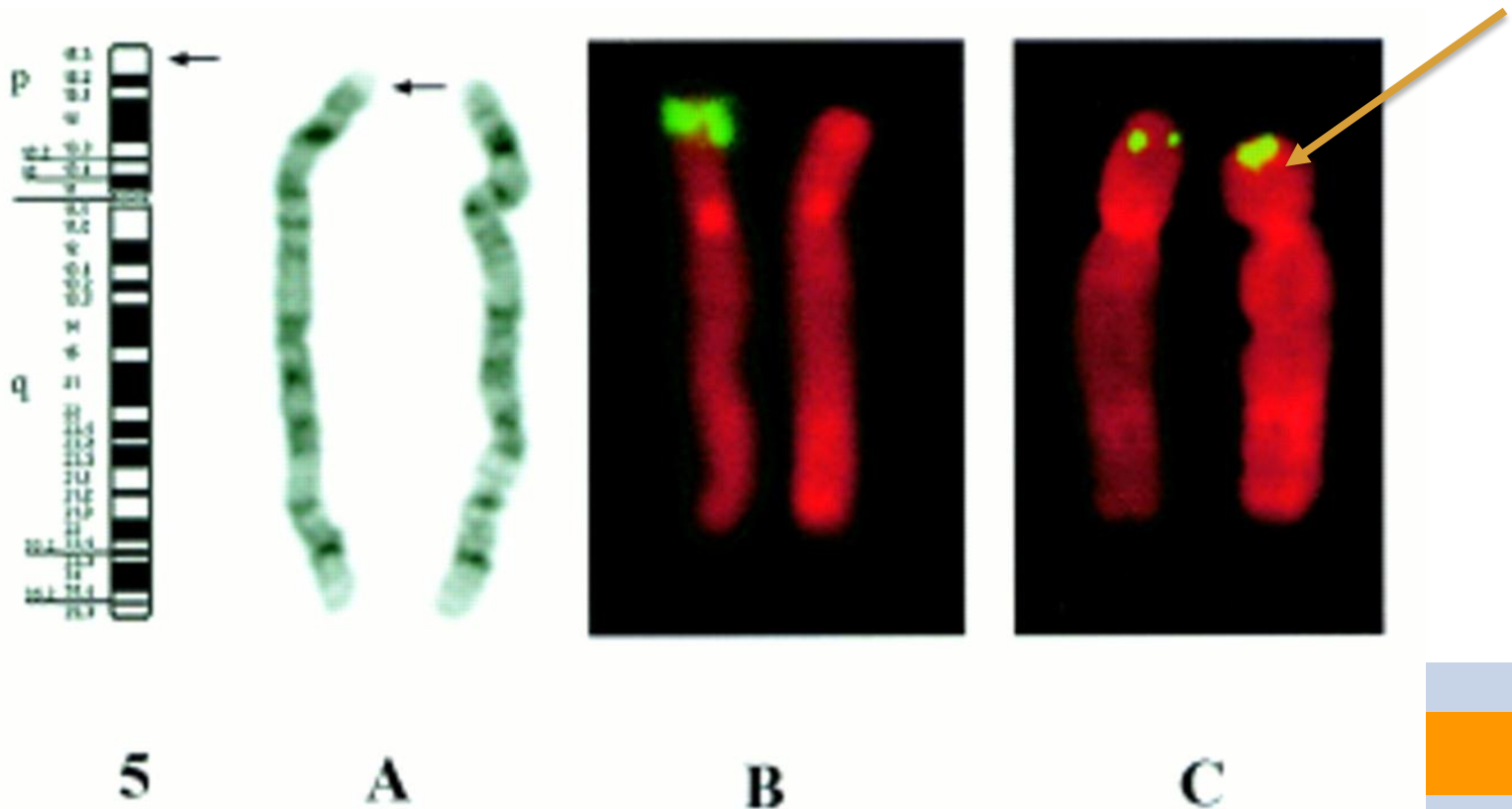
- В 80% от случаите делецията е с бащин произход
- 10-15% от всички случаи възникват в резултат на неравна сегрегация в гаметите на родител, носител на балансирана транслокация



46,XY,t(5;17)(p13.3;p13)

Диагностика

- Прометафазен анализ
- FISH може да докаже делецията посредством локус-специфични сонди за критичния регион



Синдром на Wolf Hirschhorn

Синоними:

Монозомия 4p синдром

Синдром на Wolf Hirschhorn

- Предимно засягане на женския пол
- Умствено, двигателно и физическо изоставане
- Микроцефалия, проминираща глабела, кръгло лице, дефекти на скалпа
- Колобома, нистагъм, страбизъм, епикант
- Големи, щръкнали, ниско разположени ушни миди
- Високо небце, микрогнатия
- Сърдечни аномалии

Синдром на Wolf Hirschhorn

