

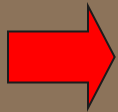
# ХРОМОЗОМНИ БОЛЕСТИ

Класификация, честота,  
етиология, патогенеза, клиничен  
фенотип

# Видове генетични разстройства и характеристика

## Моногенни

- с ниска самостоятелна честота
- Менделов тип унаследяване (AD, AR, XL)
- висок риск за повторяемост



## Хромозомни

- най - редки
- най - често не наследствени
- най - често ниск риск за повторяемост

## Мултифакторни

- *вродени аномалии*
- *чести, социално значими болести с изразена наследствена компонента*

- най-чести разстройства
- няма ясен тип на унаследяване
- нисък или среден риск за повторяемост

## Разстройства от соматични мутации

- отговорни за мозаицизма
- причина за неоплазия

## Разстройства на митохондриалната ДНК

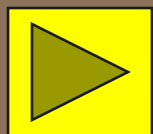
- цитоплазмено унаследяване

**Хромозомни болести - сложни вродени симптомокомплекси, които се дължат на хромозомни нарушения в кариотипа**

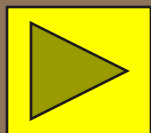
***Клиничен спектър :***

- **Семейства с инфертилитет**
- **Семейства с репродуктивни неудачи (спонтанни аборти, мъртвораждания)**
- **Живородени лица с аномалии**

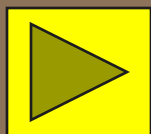
# Характеристика на хромозомните нарушения



>90 % от ембрионите / плодовете с хромозомна аномалия **не доживяват до термин.**



**Множество органи и системи** са въввлечени, особено ЦНС. Умственото изоставане, в частност, е честа аномалия в живи деца.



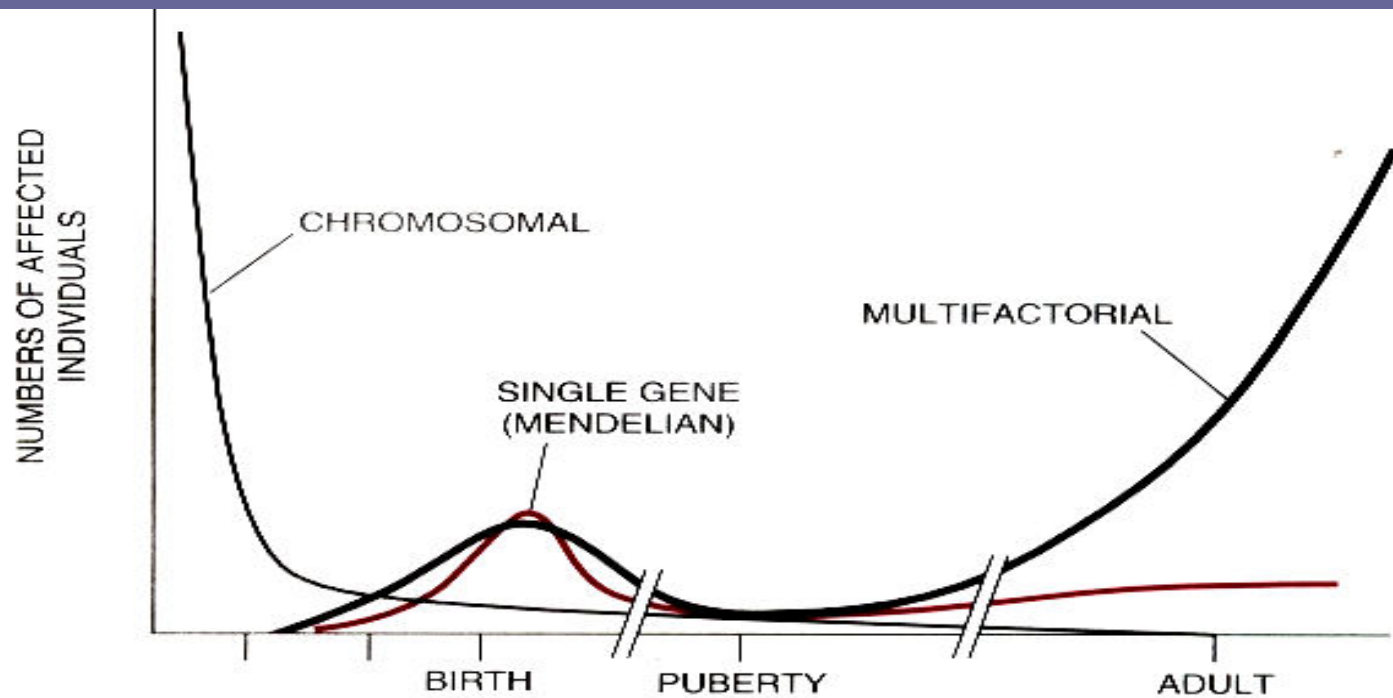
**Продължителността на живота и фертилитета** на индивидите с тези състояния са редуцирани (рискът от малигненост е увеличен при тризомия 21, del13q, del11p, и 46,XY гонадна дисгенезия).

# Социална значимост на хромозомните аномалии

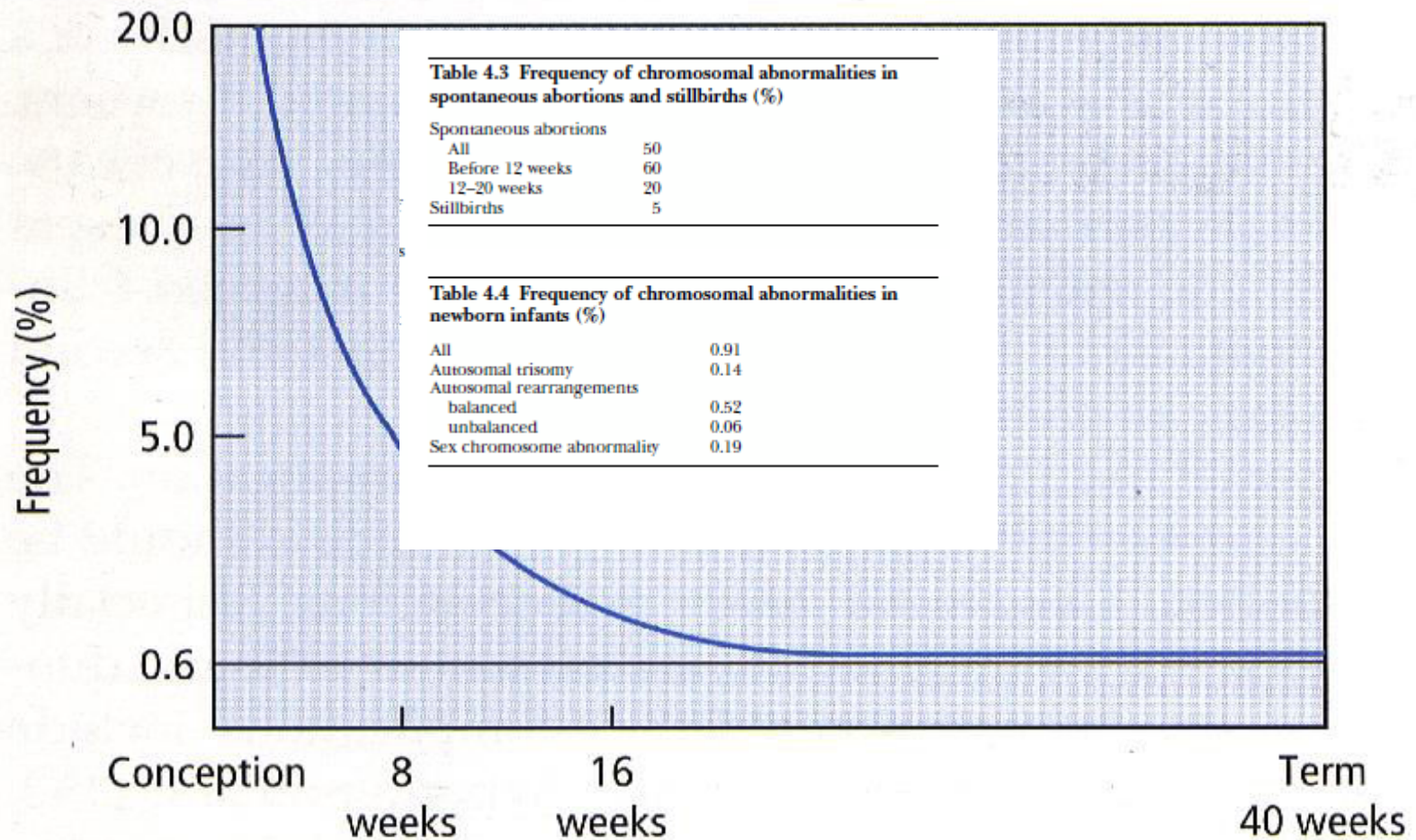
60 % от причините за ранните аборти

5 -6 % от причините за мъртва раждания

0,6 - 0,9% хромозомни болести при живородени



Честотата на хромозмните аномалии зависи от изследваната популация: 1ви и 2ри триместър абортирани плодове, мъртвородени, живородени.



---

**Table 4.3 Frequency of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions and stillbirths (%)**

Spontaneous abortions	
All	50
Before 12 weeks	60
12–20 weeks	20
Stillbirths	5

---

---

**Table 4.4 Frequency of chromosomal abnormalities in newborn infants (%)**

All	0.91
Autosomal trisomy	0.14
Autosomal rearrangements	
balanced	0.52
unbalanced	0.06
Sex chromosome abnormality	0.19

---



## Данни от спонтанно абортивен материал

40% apparently normal

60% abnormal

Trisomy	30%
45,X	10%
Triploid	10%
Tetraploid	5%
Other	5%



**Тризомия 1, 5, 11, 12, 17, 19** в ембриони никога не е разкривана.

**Тризомия 16** е най-честата **тризомия** в абортивен материал. Тя е разкривана само в абортуси.

**Тризомия 21** е най-честата аномалия разкривана при **амниоцентеза**.

**Тризомия 13,18,21,22,X,Y** може да доведе до живораждане.

Честотата на автозомните тризомии и XXУ се увеличава с **майчината възраст**.

**Table 3.2** The parental origin of human trisomies determined by molecular analysis

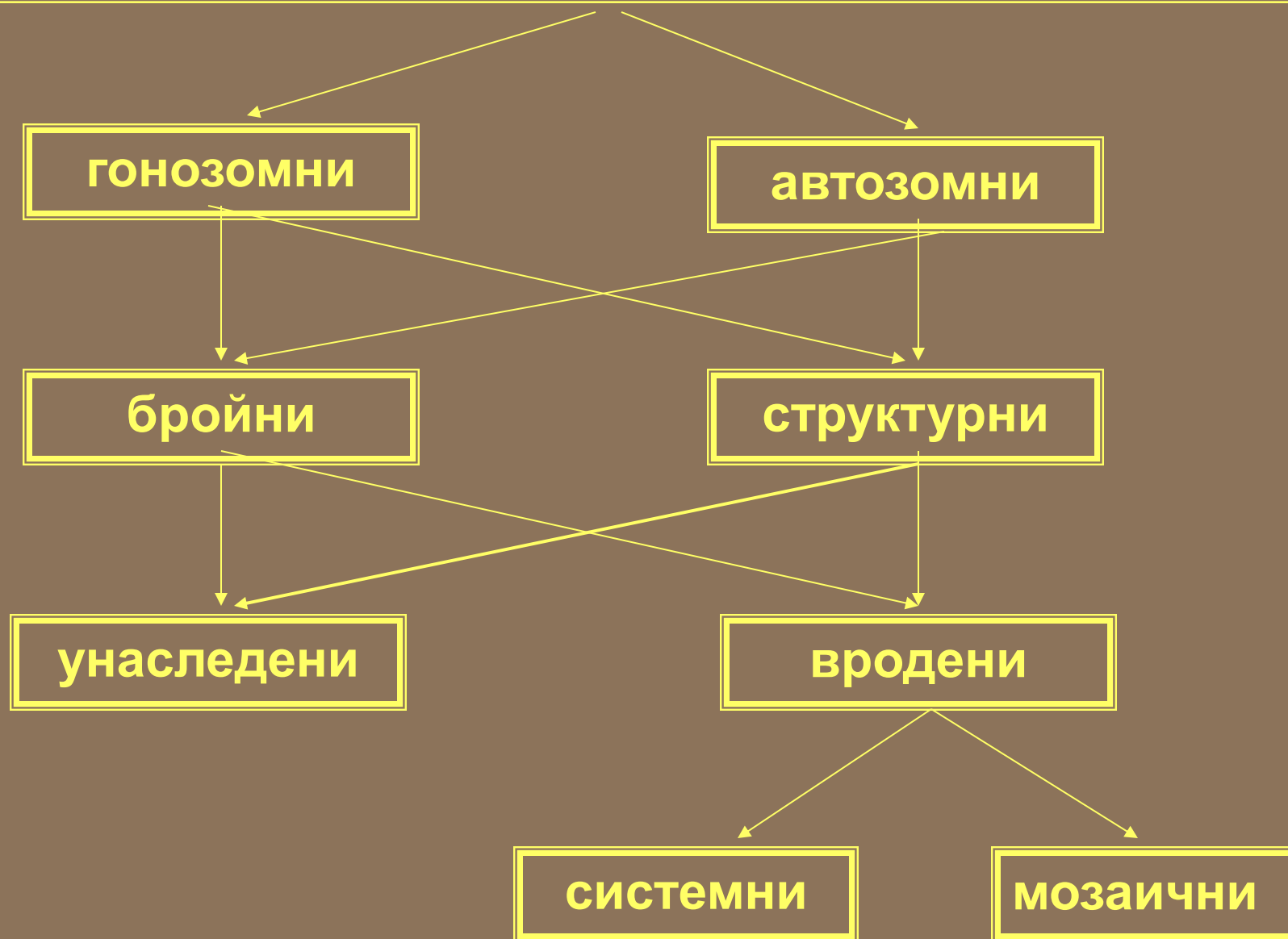
Trisomy	Cases ( <i>n</i> )	Paternal meiosis (%)		Maternal meiosis (%)		Mitotic (%)
		I	II	I	II	
2	18	28	—	54	13	6
7	14	—	—	17	26	57
15	34	—	15	76	9	—
16	104	—	—	100	—	—
18	143	—	—	33	56	11
21	642	3	5	65	23	3
22	38	3	—	94	3	—
XXY	142	46	—	38	14	3
XXX	50	—	6	60	16	18

Data from Hassold and Hunt (2001).

**Table 3.1** Incidence of different trisomies at various stages of development

Trisomy (chromosome no.)	Spontaneous abortions (%) ( <i>n</i> = 4088)	Stillbirths (%) ( <i>n</i> = 624)	Live births (%) ( <i>n</i> = 56952)	Live-born (%)
1-12	5.8	0.2	0	0
13	1.1	0.3	0.005	2.8
14	1.0	0	0	0
15	1.7	0	0	0
16	7.5	0	0	0
17	0.1	0	0	0
18	1.1	1.1	0.01	5.4
19	0	0	0	0
20	0.6	0	0	0
21	2.3	1.3	0.13	23.8
22	2.7	0.2	0	0
XXY	0.1	0.2	0.05	53.0
XXX	0.1	0.2	0.05	94.4
XYY	0	0	0.05	100
Mosaics	1.1	0.5	0.02	9.0

# Класификация на хромозомните болести





**Figure 5.9** Mild facial dysmorphism in a girl with mosaic trisomy 21



# Етиология



## Анеуплоидия (тризомия и монозомия)

**Non-disjunction** - неразделяне на хромозоми или хроматиди по време на клетъчно делене (митоза или мейоза); често срещано явление, главно в овогенеза, по - рядко в сперматогенеза

**Загуба на хромозома** (анафаза); напр. монозомия X вследствие загуба на Y хромозомата по време на мейоза в мъже

## Триплоидия

**Цялостно неразделяне** на хромозомния набор по време на мейоза т.е. диплоидна герминативна клетка оплодена от хаплоиден сперматозоид или хаплоидна яйцеклетка оплодена от два сперматозоида

## Тетраплоидия

**Неуспешно първо разделяне** на дъщерните клетки по време на мейоза



Има ли генетични или средови фактори, които увеличават вероятността за неразделяне (non-disjunction) ?

Възраст на майката !!!

кумуляционен ефект (неуточнена природа на факторите повлияващи хромозомната сегрегация) от дълго пребиваване на първичните овоцити във фаза диктиотен уврежда формирането на делително вретено тризомия 21, t (A;21), тризомия 13, тризомия 18, по-малко XXY, UPD

Генетична етиология

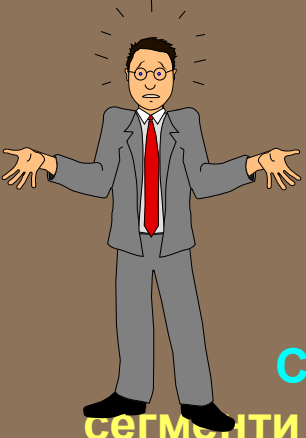
Няма установена генетична причина за първично неразделяне при човека - “специфични” гени за неправилно делене. Има генетична причина - индивид с тризомия (тризомия 21) за вторично неразделяне през мейоза.

Средови агенти

Няма средови агенти (ниско-степенна радиация, екзогенни хормони, контрацептиви, други медикаменти, алкохол, вирусна инфекция), показали значимо влияние върху процеса неразделяне

Социална класа или раса

Няма връзка със социалната класа / раса



# Етиология

## Структурни аномалии

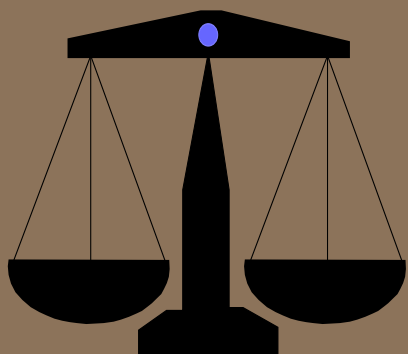
Спонтанно или индуцирано счупване и фузия на хромозомни сегменти по нов начин, създаващо стабилни хромозомни промени или нестабилни хромозоми (ацентрични и дицентрични) водещи до клетъчна смърт.

## Фражилни места в хромозомите (над 100)

Големи тринуклеотидни повтори (fra Xq27.3) локализирани във фолат - чувствителни фражилни места

## Хромозомна чупливост (случайна)

Индуцират се от грешна ДНК репарация или синтеза, средови фактори като радиация или химически вещества. В нормалните индивиди - с ниска честота, в AP синдроми предиспозиращи към неоплазия - с повишена честота. Понякога водят до del, translocations .



## П а т о г е н е з а

Комплекс от множество вродени пороци възникнали от нарушено съгласувано действие на голям брой гени.

Отделните симптоми не са в причинно-следствени отношения, а са координирани във фиксиран синдром с липсваща или слаба еволюция

# Фактори на патогенезата

- ▲ Индивидуалност на хромозомата
- ▲ Вид на хромозомната аберация
- ▲ Размер на ангажирания в хромозомната аберация сегмент
- ▲ Форма на хромозомната болест - пълна или мозаична
- ▲ Генотипът на организма - промяна на дозата на гена за вариращия фенотип
- ▲ Условия на средата - НПР, поведение, физическо развитие



# Честота на хромозмните аномалии сред новородени

## Отклонение

## Честота на 1000 раждания

### Автозомни

Тризомия 13

0,2

Тризомия 18

0,3

Тризомия 21

1,5

25%

### Полови хромозоми

#### Женски пол

45,X

0,1

47,XXX

1,0

#### Мъжки пол

47,XXY

1,0

47,XYY

1,0

33%

### Небалансирани преустройства

1,0

8%

### Балансирани преустройства

3,0

33%

### Общо

9,0

# Клиничен фенотип на хромозомните болести



Ефект във вътреутробното развитие



Едновременно засягане на няколко системи или органи



Множество общи / припокриващи се признаци на развитие (лицево - черепен дисморфизъм и ↓ НПР)



Специфично съчетание (комплексна оценка) на клинични белези макар да е често срещана значителната клинична вариабилност в пациенти с една и съща хромозомна аномалия.







Синдром и подсиндром на хромозомните болести,



“Антисиндром” (контратип) на хромоз. Болести

# Обща характеристика на фенотипа при хромозомни аномалии у живородени

-  Множествени малформации
-  Отклонения във физическото развитие
-  Отклонения в умственото развитие
-  Репродуктивни неудачи

# Сравнителна характеристика на автозомните и гонозомни хромозомни болести



## Автозомни

- По - редки
- По - тежки
- Множествени малформации с ↓ в умственото и физическо развитие (пре- и пост-натално)
- 1/3 от гените участват в развитието на ЦНС
- Фенотипна вариабилност в рамките на синдрома

(пациентът наподобява повече други засегнати болни отколкото фамилни членове)



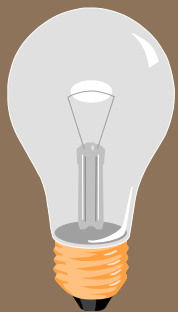
## Гонозомни

- По-чести
- По-леки, съвместими с живота
- Нарушение в растеж, полово развитие и съзряване
- Могат да се открият случайно при амниоцентеза или изследване за инфертилитет

# Диагностика на хромозомните болести

**Цитогенетична** - винаги, дори когато клинично сме убедени в диагнозата е абсолютно необходимо нейното потвърждение за целите на МГК (ефективна профилактика) и медико - социалната значимост.

**Клиничното** диагностициране е затруднено :

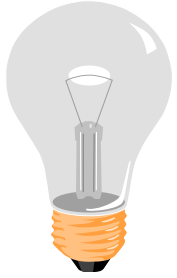


Редки болести

Нямат специфична клинична характеристика

Голяма клинична вариабилност





# **ПОКАЗАНИЯ ЗА ХРОМОЗОМЕН АНАЛИЗ**

- 1. Множествени вродени аномалии**
- 2. Умствено изоставане/изоставен в НПР при деца със или без дисморфизъм**
- 3. Двусмислен пол**
- 4 Отклонение в половото и/или физическо развитие**
- 5. Инфертилитет и повтарящи се аборти**
- 6. Необяснимо мъртвораждање**
- 7 Фамилно изследване за структурни хромозомни аномалии**
- 8. Някои онкохематологични заболявания; синдроми с хромозомна чупливост**

# 1. Множествени вродени аномалии

- Лица с подозиран **разпознаваем** хромозомен синдром (напр. синдром на Down)
- Лица с **неразпознаваемо** съчетание от  $\geq 2$  малформации - **множествени вродени** малформации със или без умствено изоставене
  - а) даване на точна информация за риска за повторение за бъдещи сиблинги
  - б) информация за прогнозата на болестта

ts

e

e

.

.

.

.

.

.

.

.

.

.

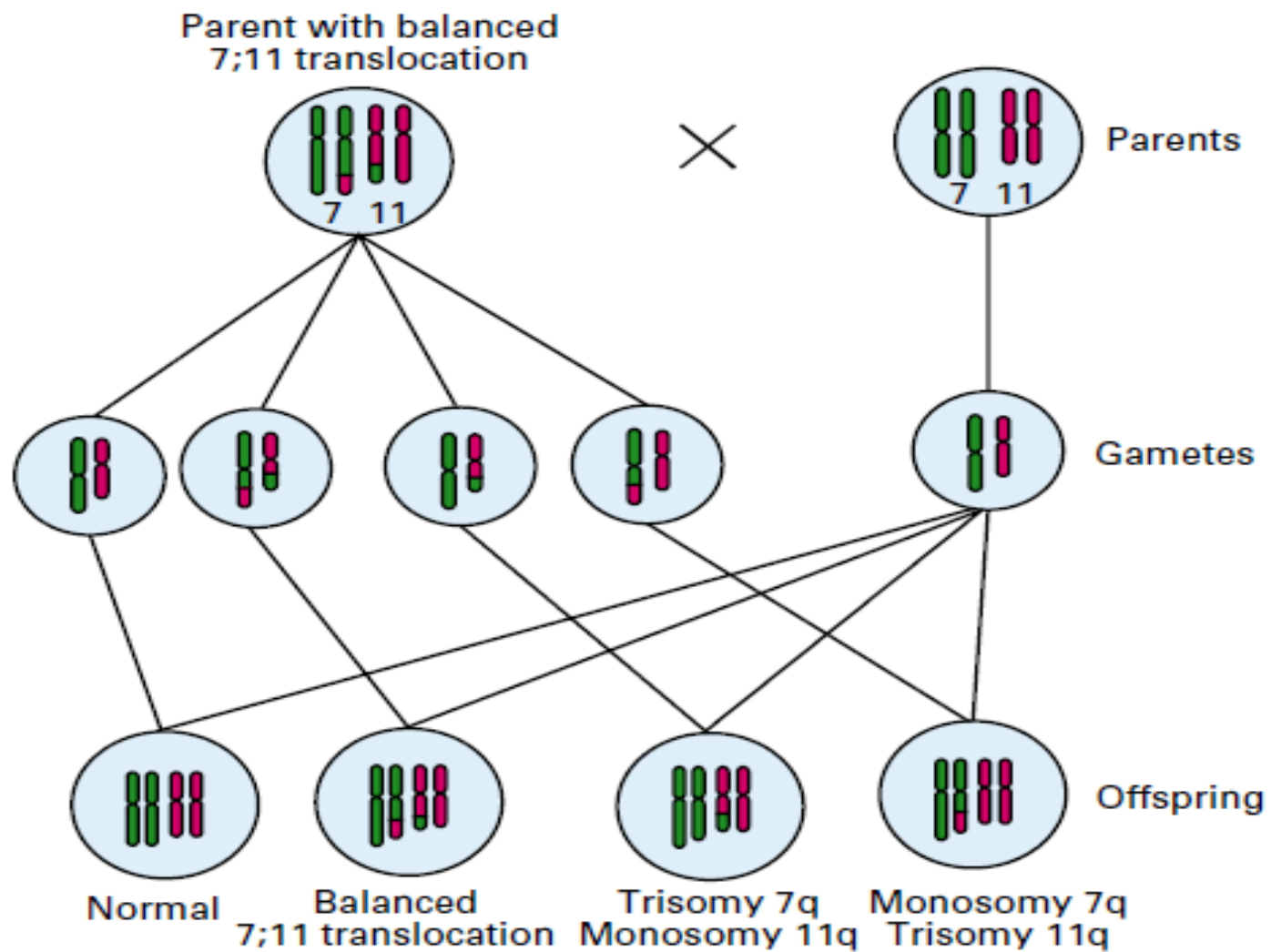


Figure 5.13 Possibilities for offspring of a 7;11 reciprocal translocation carrier

## 2. Необяснимо умствено изоставане - УмИ

Макар болшинството от децата с хромозомна аномалия да имат други белези като изоставане в растежа или физически аномалии, това не е винаги така.

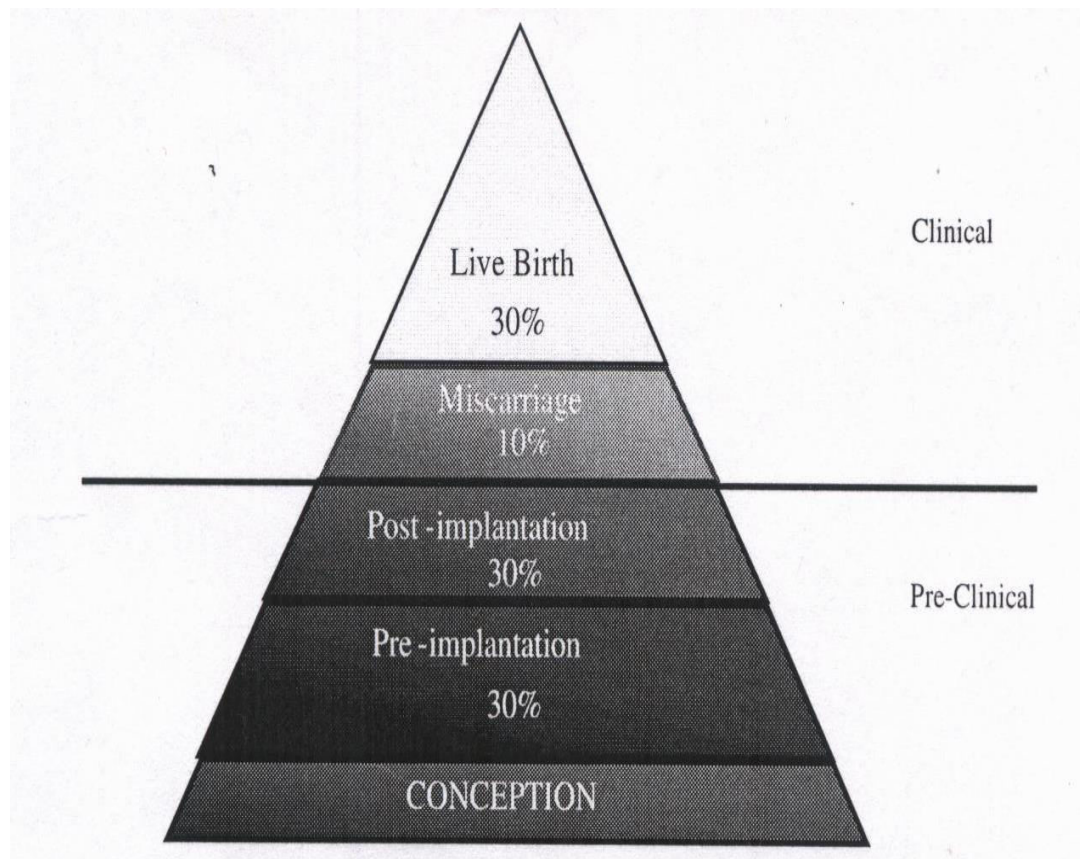
При възможен **синдром на чуплива X хромозома** е важно цитогенетичната лаборатория да бъде информирана, така че да се назначат адекватните условия за култивиране

Около 7% от необяснимото УмИ се дължи на **субтеломерни преустройства** (делеции, дупликации) (разкривани чрез FISH и CGH)

## 5. Инфертилитет и повтарящи се аборти

Около **10 %** от семействата са неволево инфертилни;

около **16%** - СПА

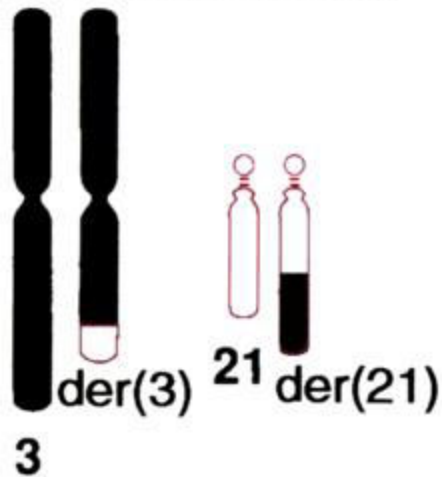


**Айсберг на  
феталните  
загуби – поглед  
върху резултата  
от спонтанните  
човешки зачатия.**

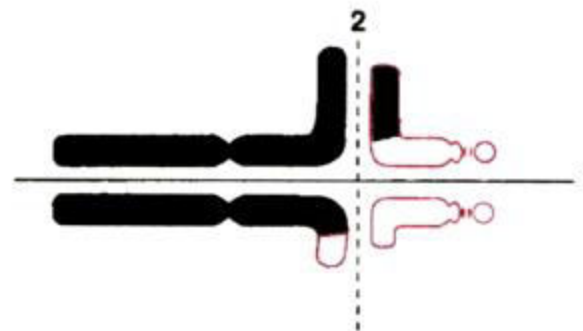
Минимум **10-15%** от всички зачатия имат хромозмна аномалия. В **5-6%** от семействата с РН, един от партньорите е носител на балансирано преустройство. Поне **5%** от мъжете с azoospermia имат 47,XXY.



# RECIPROCAL TRANSLOCATION



# PAIRING AT MEIOSIS



## SEGREGATION

## ALTERNATE

NORMAL BALANCED

## ADJACENT 1

UNBALANCED

## ADJACENT 2

UNBALANCED

GAMETES



OFFSPRING

NORMAL

BALANCED

TRANSLOCATION

TRISOMY 3q  
MONOSOMY 21q

MONOSOMY 3q  
TRISOMY 21q

TRISOMY 3  
MONOSOMY 21

MONOSOMY 3  
TRISOMY 21

# Риск на носители на балансиран кариотип за живородени деца с небалансиран кариотип

## Отклонение

## Риск

Робертсонова транслокация  
t(14;21)

10% (жени)  
2% (мъже)

Изохромозома i (21q)

100%

Реципрочни транслокации

≤ 30-40% \*

Инверсии

≤ 5-10% \*



*Рискът варира за различните аномалии. Тези които създават голям хромозомен дисбаланс имат по-нисък риск поради летален ефект*

## 6. Необяснимо мъртвораждање и неонатална смърт

---

Загуба на плода след 20 гестационна седмица и смърт в рамките на първите 4 седмици след живо раждане

При изоставане в растежа, наличие на поне една **вродена аномалия** в мъртвородено или смърт в неонаталния период - анализ на кръв или кожни фибробласти (жизнени няколко дни след смъртта).

Хромомни аномалии в

*мацерирани мъртвородени - 12%*

*немацерирани мъртвородени - 4%*

*неонатална смърт - 6 %*

## **7. Фамилно изследване за структурни хромозомни аномалии**

---

Родствениците (родители, сибси, деца), които дори не подозират че носят балансирано пререустройство могат да бъдат разкрити чрез индексния пациент (пробенда), така че репродуктивна патология да бъде предотвратена.

## 8. Онкохематологични заболявания и синдроми с хромозомна чупливост

---

Някои видове левкемии, лимфом на Burkitt и много солидни тумори (ретинобластом, тумор на **Wilms**), са свързани с специфични хромозомни аномалии, които могат да имат диагностичен и прогностичен смисъл. Повече от 100 различни аномалии с въввлечени почти всички хромозоми са наблюдавани в над 40 различни вида рак.

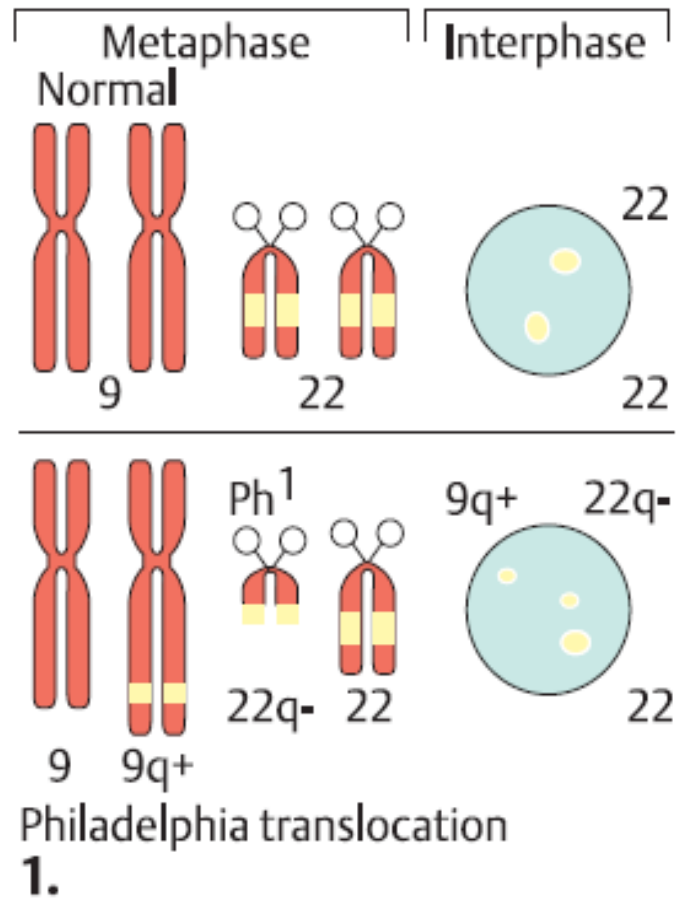
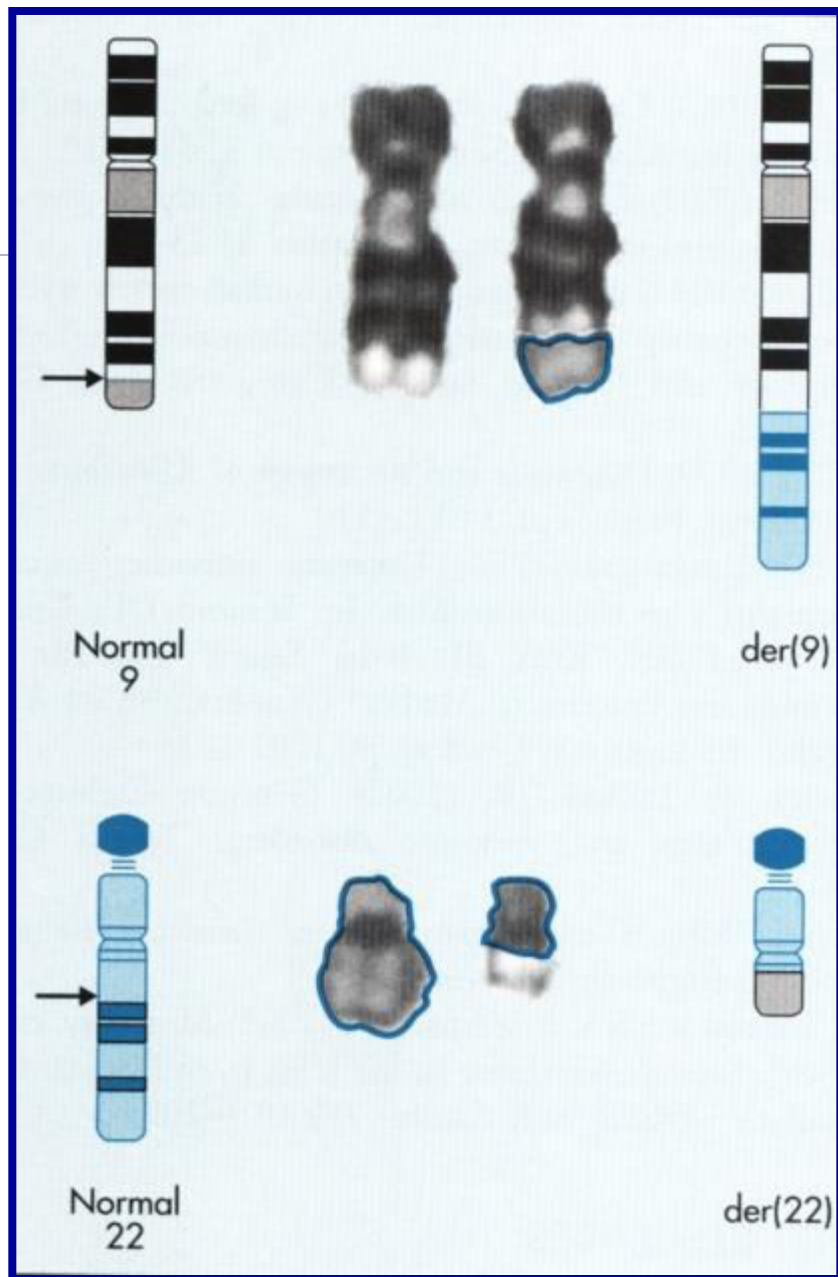
# Специфични цитогенетични промени наблюдавани в някои левкемии и солидни тумори

## *Leukemias*

Chronic myelogenous leukemia	t(9;22)(q34;q11)
Acute myeloblastic leukemia	t(8;21)(q22;q22)
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17)(q22;q11-12)
Acute myeloid leukemia	+8,-7,-5,del(5q),del(20q)
Acute lymphocytic leukemia	t(12;21)(p13;q22)

## *Solid Tumors*

Burkitt lymphoma	t(8;14)(9q24;q32)
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12)
Meningioma	Monosomy 22
Retinoblastoma	del(13)(q14)
Wilms tumor	del(11)(p13)
Neuroblastoma	<i>N-myc</i> amplification
Breast cancer	<i>Her2/Neu</i> amplification



Появата на тази реципрочна транслокация в хемопоетични клетки води до **хронична миелогенна левкемия**



# **Синдроми с хромозомна нестабилност**

## **Автозомно рецесивни нарушения със повишен риск от малигнизация**

**Атаксия-телеангиектазия:** ранно детска атаксия, очно-кожна телангиектазия радиационна чувствителност предиспозиция към синусна и белодробна инфекция.

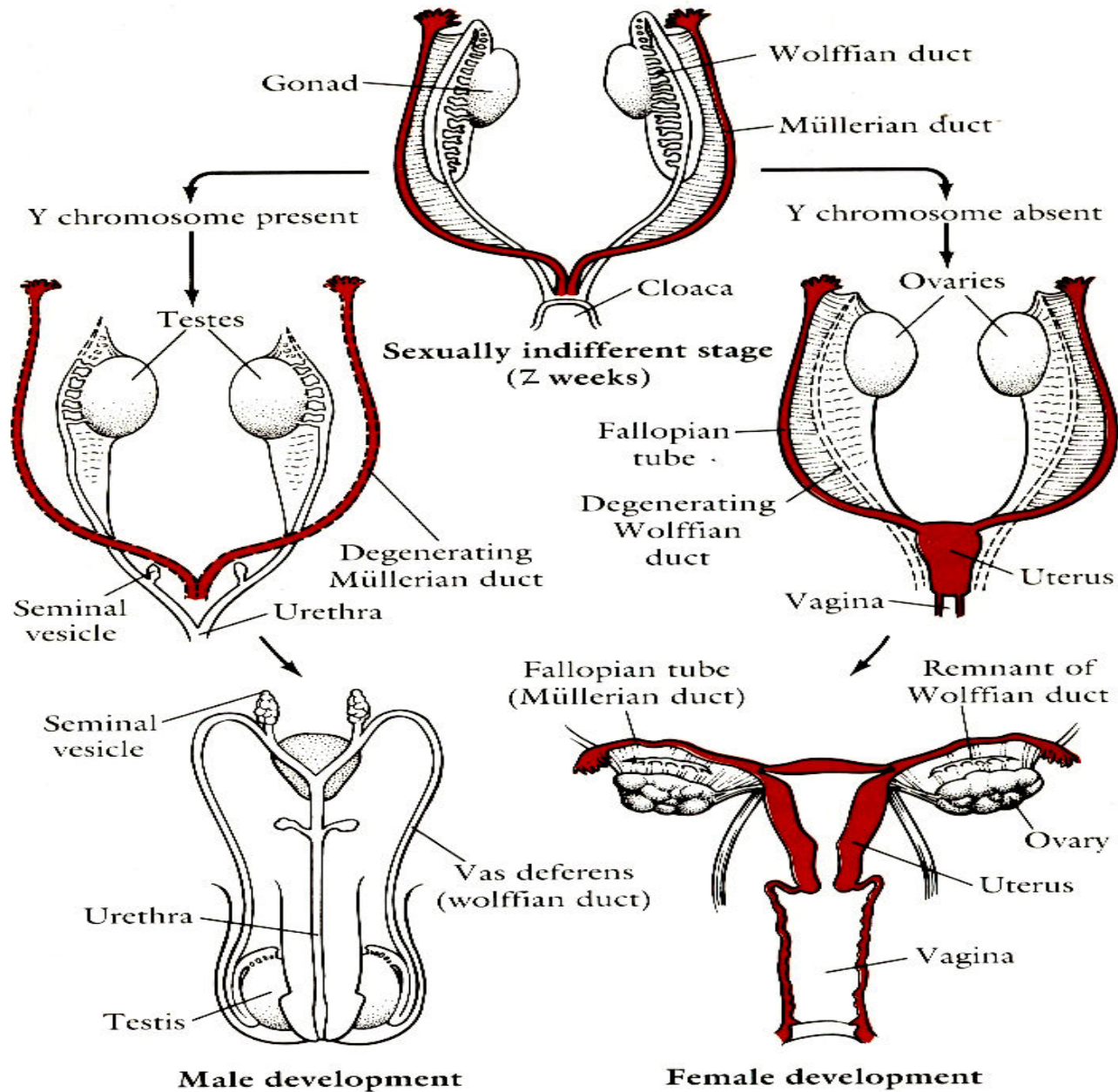
**Синдром на Блум** - децата са дребни със свето-чувствителен лицев обрив и намалени нива на IgA и IgM. Имат висока честота на соматични СХО.

**Анемия на Фанкони** - аномалии на горните крайници, увеличена пигментация и дефицит на всички видове кръвни клетки (pancytopenia).

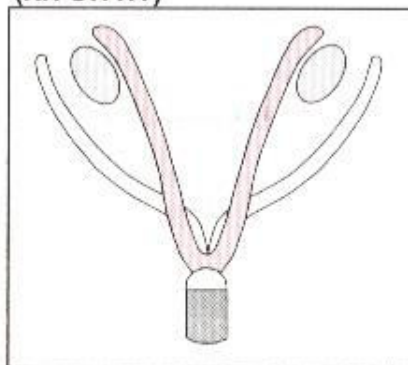
**Ксеродерма пигментозум** - свето-чувствителен пигментен обрив и обикновено умират от кожен рак на слънце-изложените области преди 20 години.



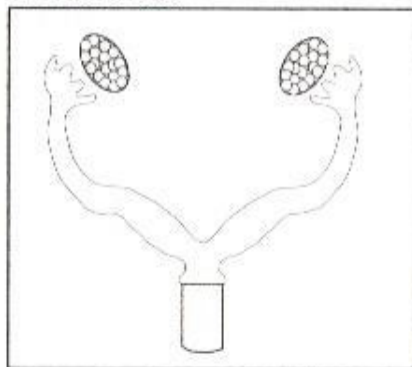
# 3 и 4 . Полови хромозоми и полова диференциация



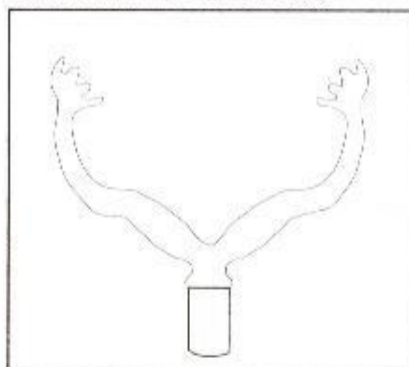
**INDIFFERENT STAGE  
(XX OR XY)**



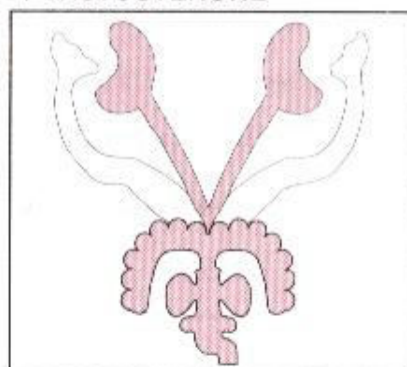
**NORMAL XX**



**CASTRATED XY OR XX**



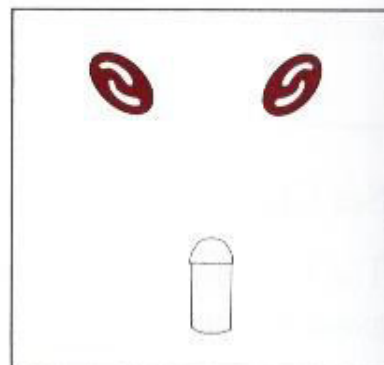
**CASTRATED XY OR XX  
+ TESTOSTERONE**



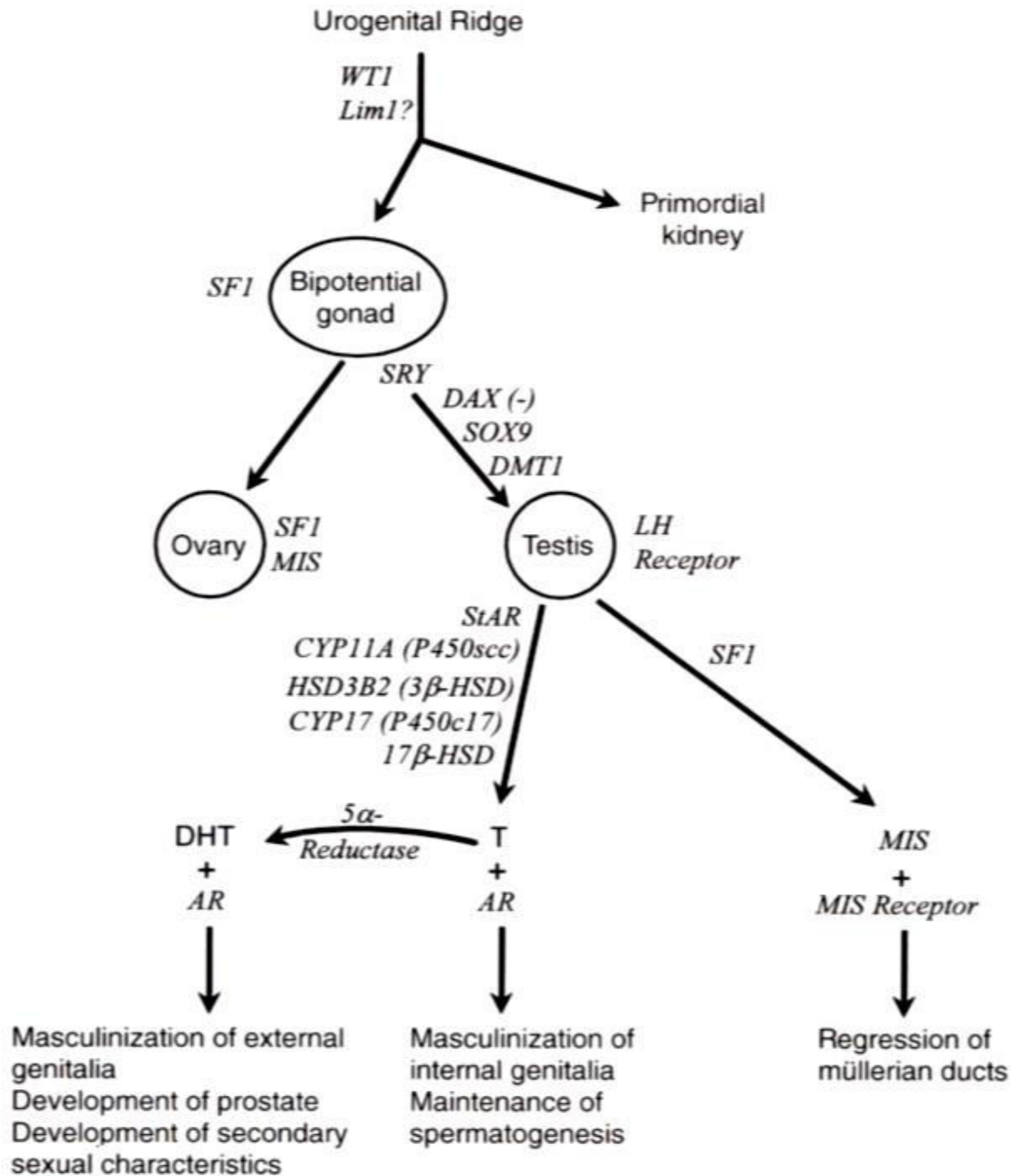
**NORMAL XY**



**XY + TESTICULAR  
FEMINIZATION**



- До 42 гестационен ден от развитието си мъжкият и женски ембрион са неразграничими !
- Волфовите структури се появяват на 30 ден, а Мюлеровите на 40 - 48 ден и са налични както в мъжа така и в жената !
- Полова диференциация при човека - каскада от процеси !!!



# Разстройства на половата диференциация и развитие

**Женски псевдохермафродитизъм** (46,XX и яйчници, но вирилизирани външни генитали)

- !!! ➡
1. Вродена надбъбречна хиперплазия ( 21- или 11 хидроксилазен дефицит)
  - 2 .Майчин прием на андрогени, прогестерон, андроген-секретиращ тумор
  3. Локализирана малформация

**Мъжки псевдохермафродитизъм** (46,XY и тестиси, но неразвити външни генитали)

- !!! ➡
1. Андрогенна нечувствителност  
пълна (тестикулна феминизация)  
непълна (непълна тестикулна феминизация, синдром на Reifenstein)
  2. Вродени грешки на тестостероновата биосинтеза (ензимен дефект)  
дефицит на 5 $\alpha$  редуктаза, 17 $\alpha$  хидроксилаза, 17 кетостероидредуктаза
  3. 45,X/46,XY мозайка (синдром на Turner)

**Истински хермафродитизъм** (46,XX; 46,XY; мозайка; и яйчникова и тестикуларна тъкан)



46,XX с Y налични секвенции; 46,XX/46,XY химери

**Семиниформена тубулна дисгенезия (синдром на Klinefelter)**

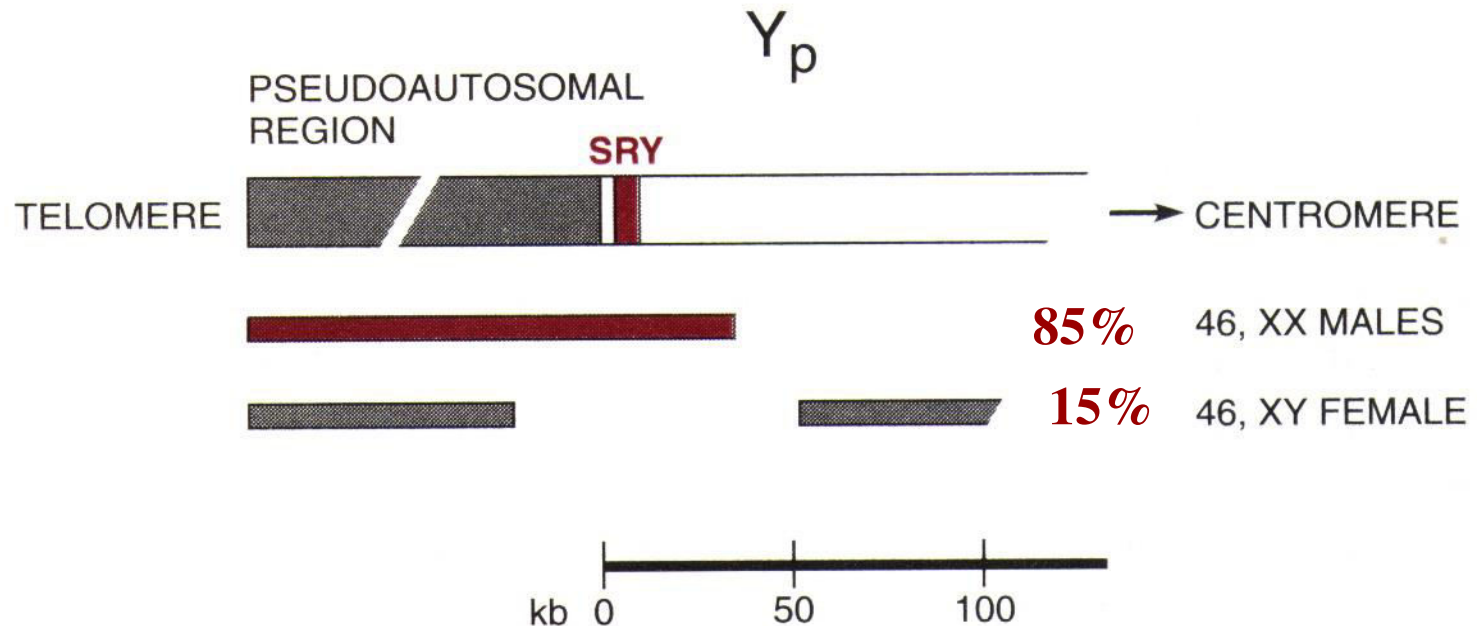
47,XXY; 48,XXXU; 48,XXYU; 49,XXXXU

**Овариална дисгенезия (синдром на Turner)**

45,X; 46,X,i(Xq); 46,X,del(Xp); 46,X,r(X)

	двусмислен пол
	хипогонадизъм в пубертет

# Карта на пол-определящата област в У хромозомата



Генът наречен **SRY (Sex-determining Region Y)** играе критична роля за определяне на **гонадният пол**. Този 35 kb участък от У хромозомата е минималното количество ДНК от У хромозомата необходима за полова реверсия при 46, XX мъже.

## Поведение при състояния на двусмислен пол (ambiguous genitalia)

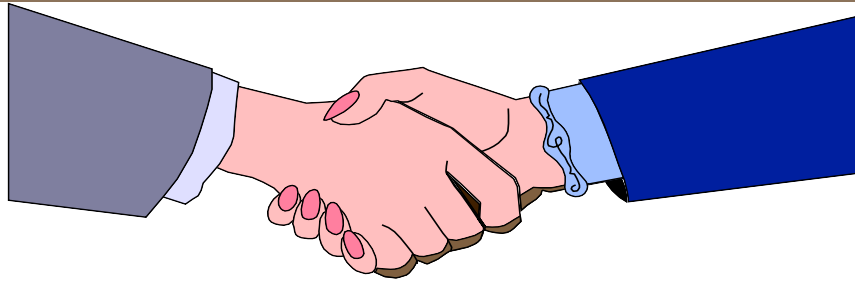
**Анамнеза:** медикация с вирилизиращ ефект по време на бременност, фамилна история

**Обективно изследване:** класифициране по степен на Prader, генитална хиперпигментация, асиметрия на лабиоскроталните гънки, лицев дисморфизъм, палпация на гонади, ректално - на матка

**Лабораторни изследвания:** електролити, глюкоза, албумин в урината, урея, 17 ОН прогестерон, УЗ, гонадна биопсия, кариотип



**Кариотипен пол ≠ граждански (паспортен)  
пол**



**It is as if in the evolution of sex a fragment at one time broke away from an X chromosome... and thereafter in relation to the other chromosomes was helpless to prevent them from expressing themselves in the form of an incomplete female, the creature we call the male! It is largely to this original X-chromosome deficiency of the male that almost all the troubles to which the male falls heir may be traced..."**

***Ashley Montagu, The Natural Superiority of Women, Macmillan Publishing company, 2004***