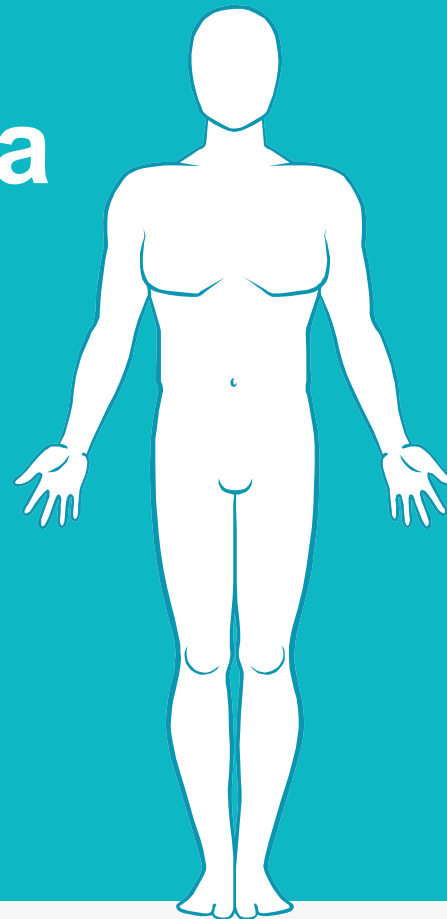


# Хромозомни болести, свързани с аберации на половите хромозоми

Катедра по медицинска генетика



# Сравнителна характеристика на автозомните и гонозомни хромозомни болести

## ➔ Автозомни

- По - редки
- По - тежки
- Множествени малформации с  
↓ в умственото и физическо развитие (пре- и постнатално)
- *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

## Автозомни

- Синдром на Даун
- Синдром на Едуардс
- Синдром на Патау
- Cri du Chat
- Wolf Hirshhorn
- Микроделеционни синдроми

## Гонозомни

- Синром на Klinefelter
- Синдром на Turner
- Полизомия X
- ХХУУ синдром
- Др.

# Синдром на Klinefelter

# Синдром на Klinefelter

- Честота - около **1 / 1000** мъже
- Повечето мъже със синдром на Klinefelter остават недиагностицирани до пубертета. Индикация за цитогенетично изследване обикновено е хипогонадизмът или в следствие инфертилитета.
- Нормална продължителност на живота

# Синдром на Klinefelter

## Етиология

- Кариотип – 47, XXY
- В 56% от случаите допълнителната хромозома е с майчин произход
- Около 44% от случаите се дължат на нарушен ХУ-кросинговър по време на мейозата и формиране на ХУ- сперматозоид
- Мозаицизъм се установява в около **15%** от случаите
- Цитогенетични варианти

48,XXXY

49,XXXXY

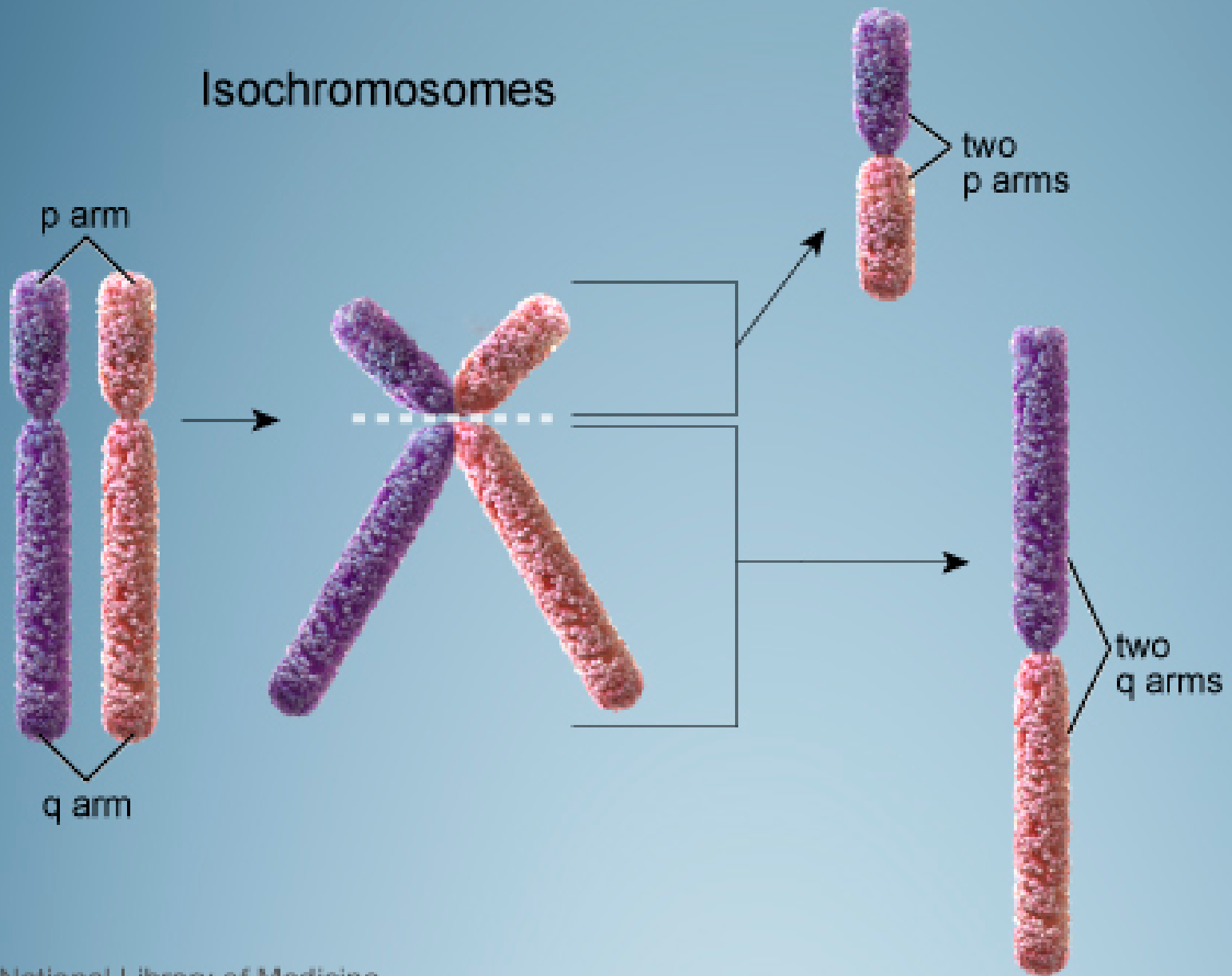
46,XY/47,XXY

46,XY/47,XXY/48,XXXY

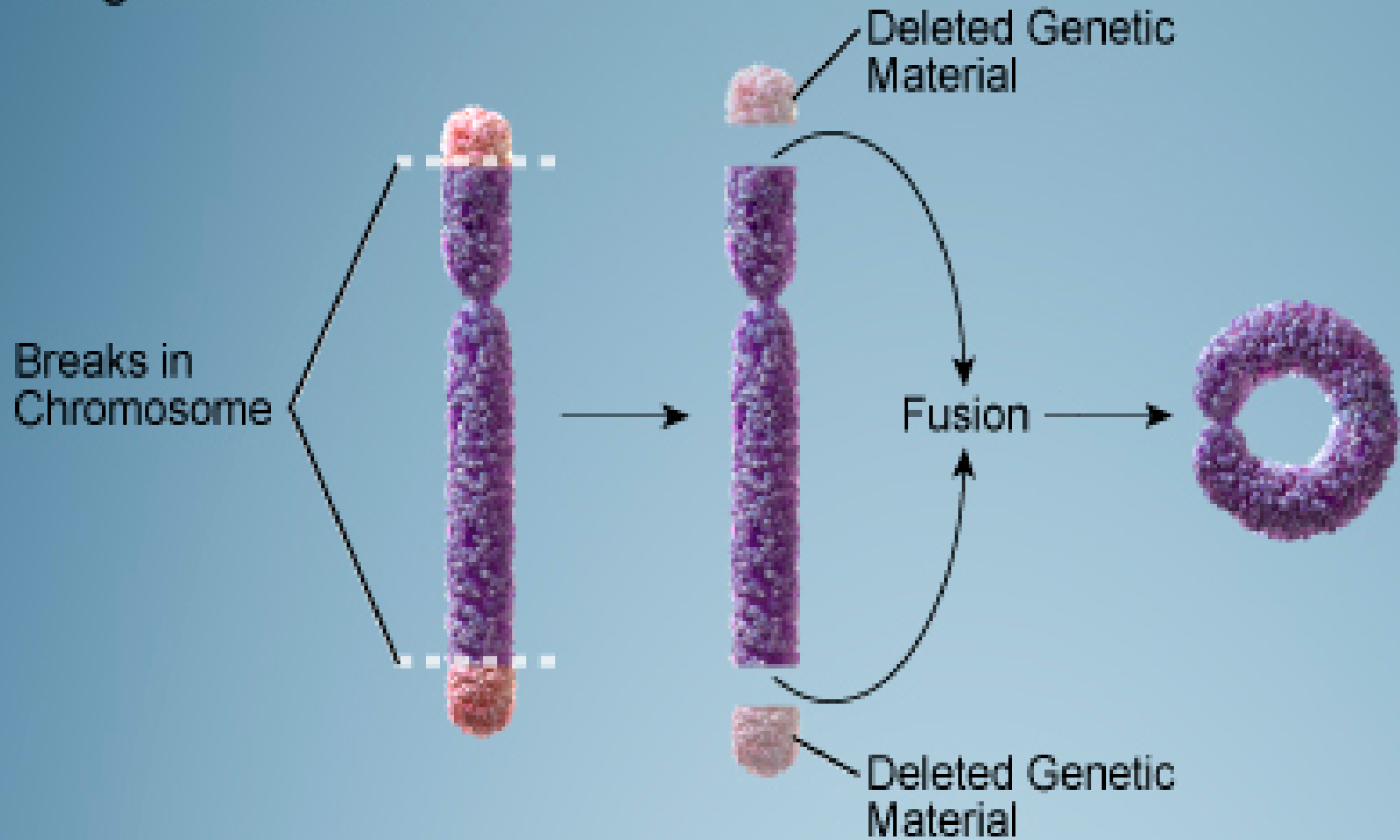
47,Xi(Xq)Y

47,Xr(X)Y

## Isochromosomes



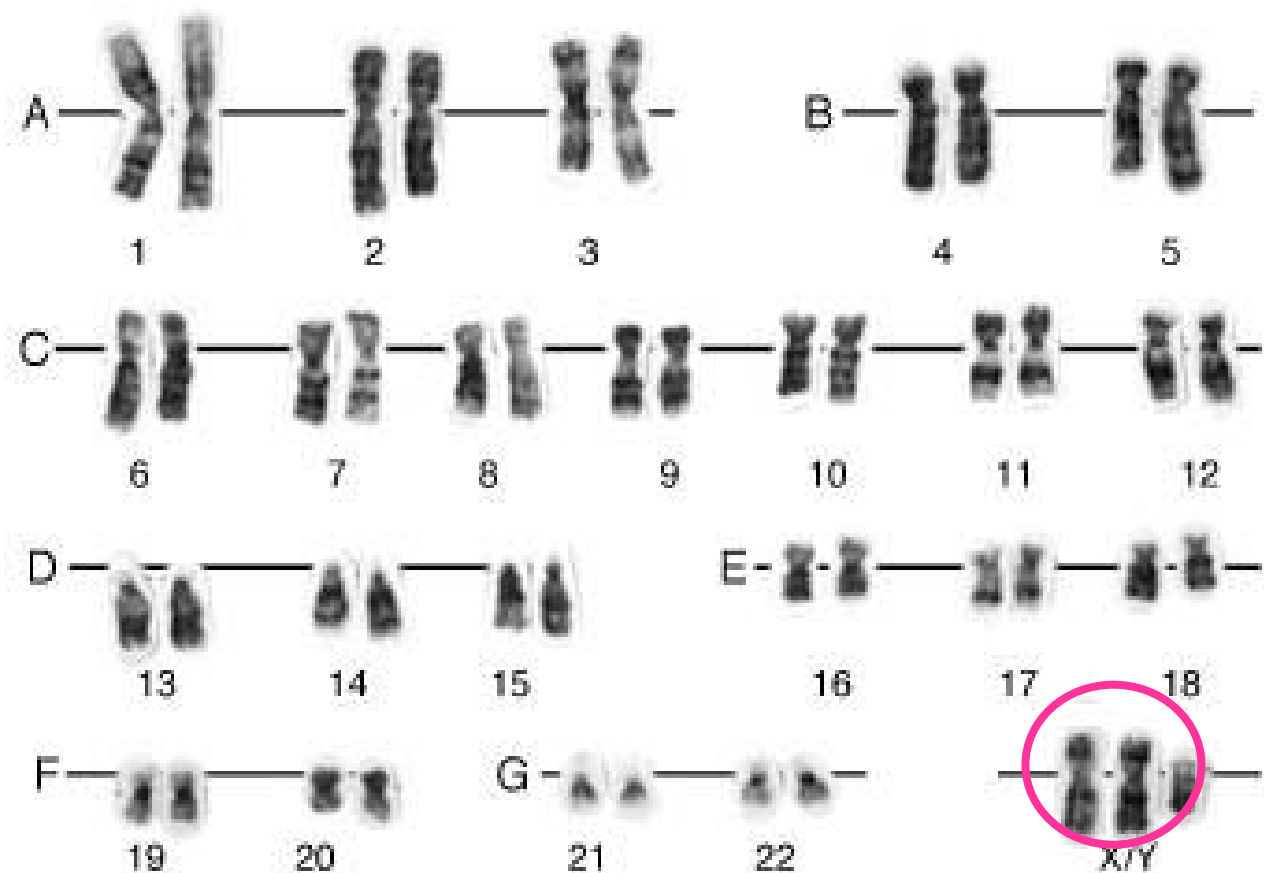
# Ring Chromosome





# Синдром на Klinefelter

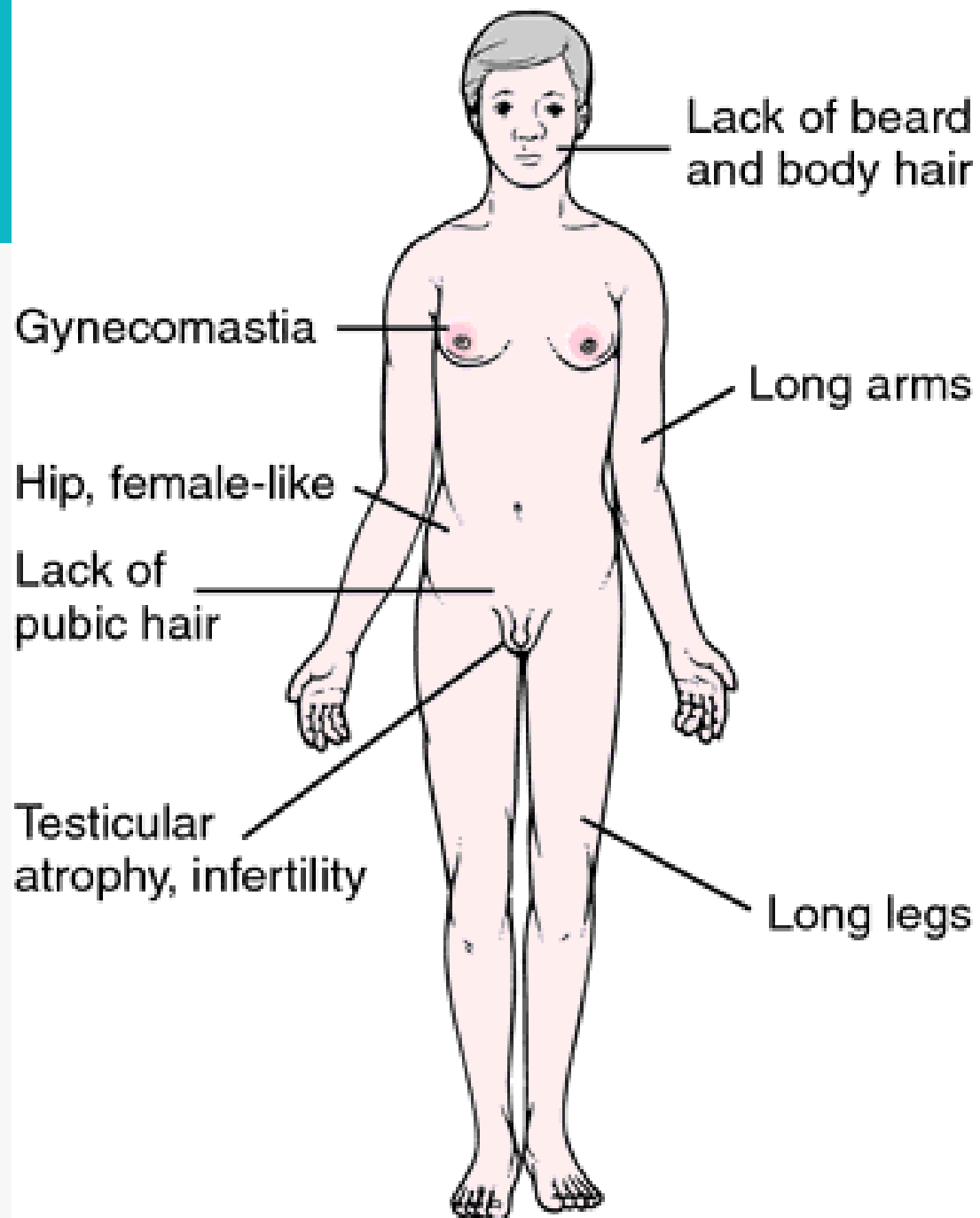
## 47, XXY



# Клиничен фенотип

- Висок ръст
- Дълги крайници
- Гинекомастия
- Хипогонадизъм, хипогенитализъм (обем на тестисите  $< 10 \text{ ml}$ ,  $2.5 \text{ cm}$  )
- Азооспермия
- Липса на вторични полови белези от мъжки тип





# Нервно-психично развитие

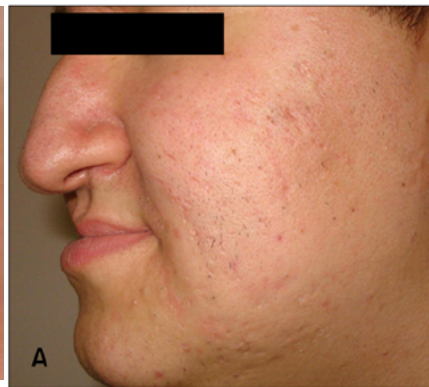
- IQ 85-90
- В около 70% от пациентите се установяват леки нарушения в обучението и развитието
- ± поведенчески отклонения, несигурност
- Някои психични нарушения се срещат по-често сред засегнатите индивиди, отколкото в общата популация.

# Полови характеристики

## Гинекомастия

- 30-50% от момчетата със синдром на Klinefelter
- ↑↑ Риск за развитие на карцином на млечните жлези

# Гинекомастия



# Полови характеристики

## Вторични полови белези

- Рядка брада/липса на окосмяване на тялото от мъжки тип
- Висок глас
- Натрупване на мазнини от женски тип
- Тестикуларна дисгенезия
- Малки твърди тестиси, обем  $<10 \text{ mL}$
- Инфертилитет / Азооспермия

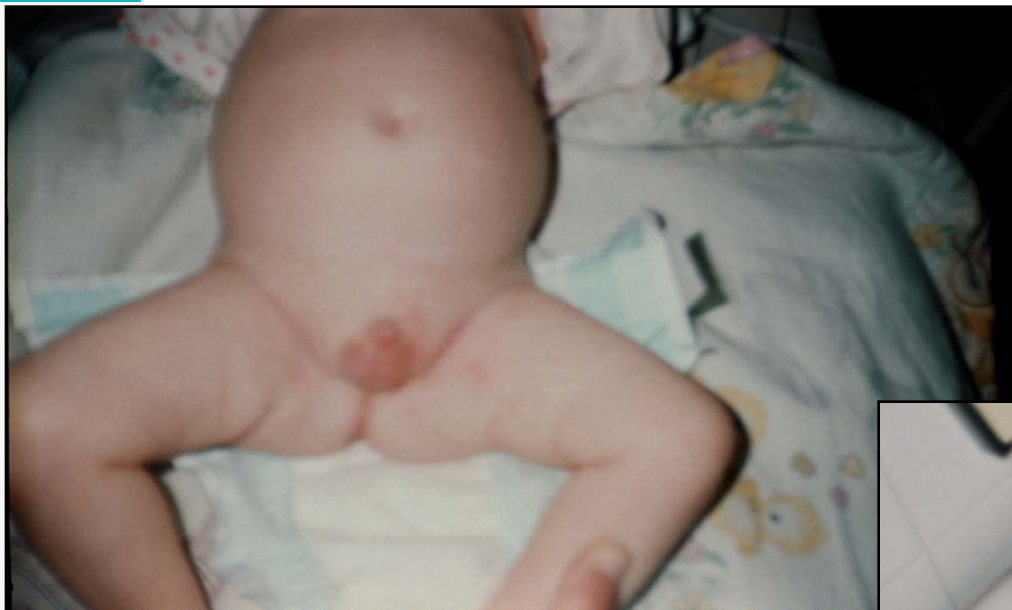
# Синдром на Klinefelter

## Вариантни форми

- 48, XXXY – по-тежко умствено изоставане
- 49, XXXXY – значително изоставане в интелектуалното развитие, нисък ръст, значителен хипогонадизъм, скелетни аномалии (радиоулнарна синостоза, ограничена пронация в лакетната става, genu valgum)



# Синдром на Fraccaro 49, XXXXУ



## 48, ХХУУ синдром

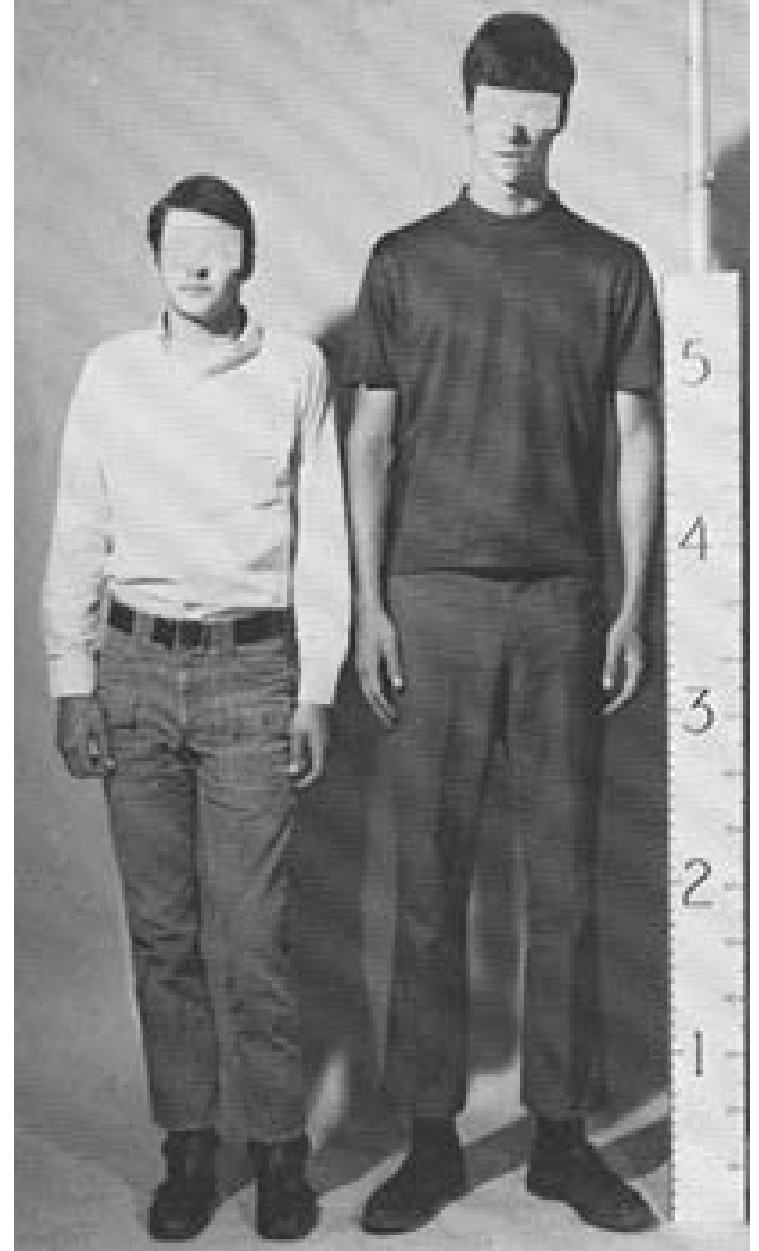
- Честота – 1/17 000 момчета
- Клинични белези – изоставане в развитието, аутизъм, хипотония, епилепсия, гинекомастия, нарушения в речта, биполярни разстройства, зъбни аномалии (нарушено израстване на зъбите, нарушения на емайла)



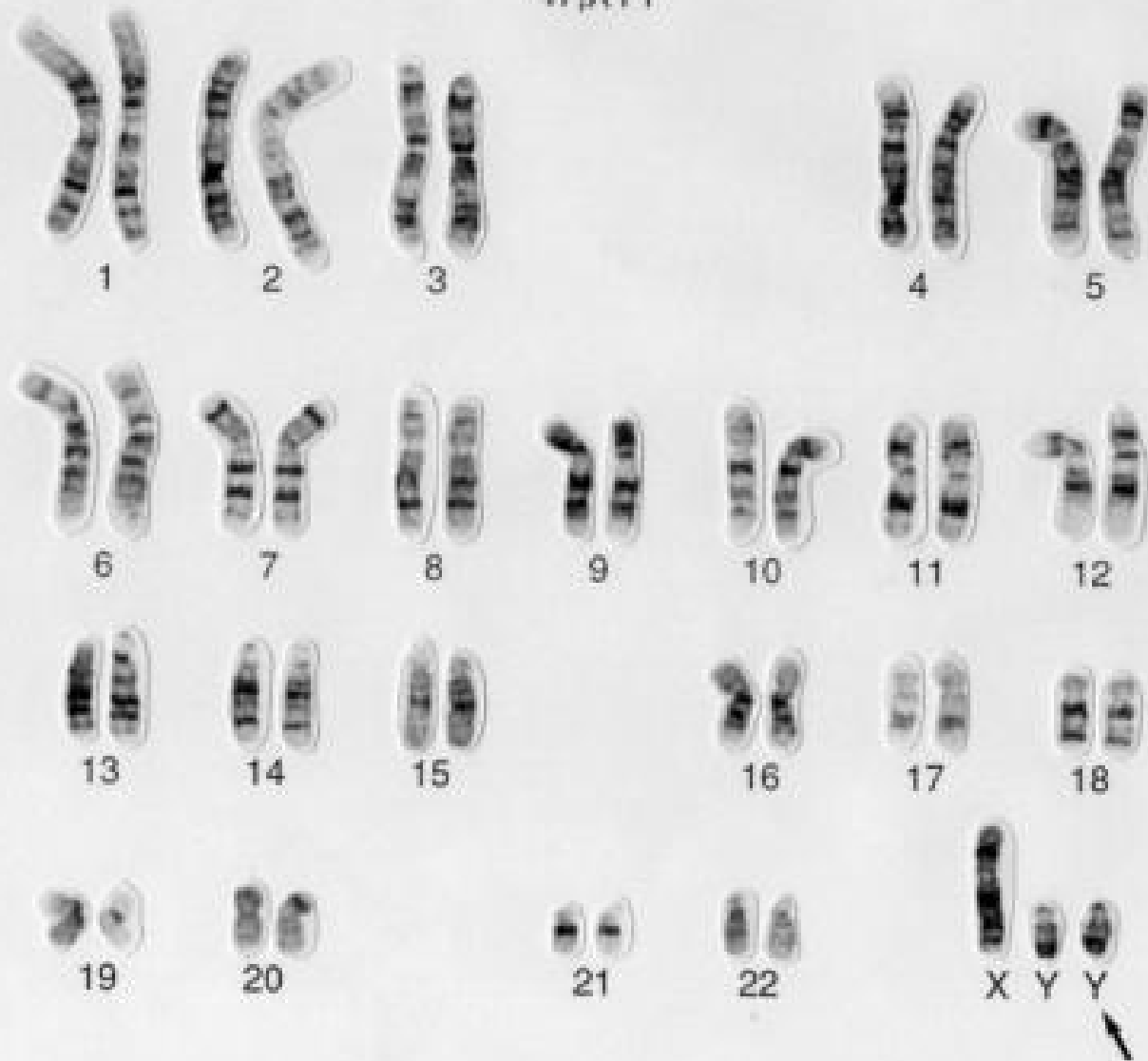
## 47, ХУУ синдром

- Честота – 1/1000 мъже
- Фенотипни белези – нормални
- Висок ръст, нормален интелект (обикновено по-нисък от този на сибсите), нарушения във фината моторика, лек интенционен тремор, хиперактивност, нарушено внимание, запазена фертилност
- Етиология – неразделяне по време на второто мейотично делене при мъжа, без установена зависимост от бащината възраст

47,XYY



47,XYY



# Синдром на Turner

Монозомия X

# Честота

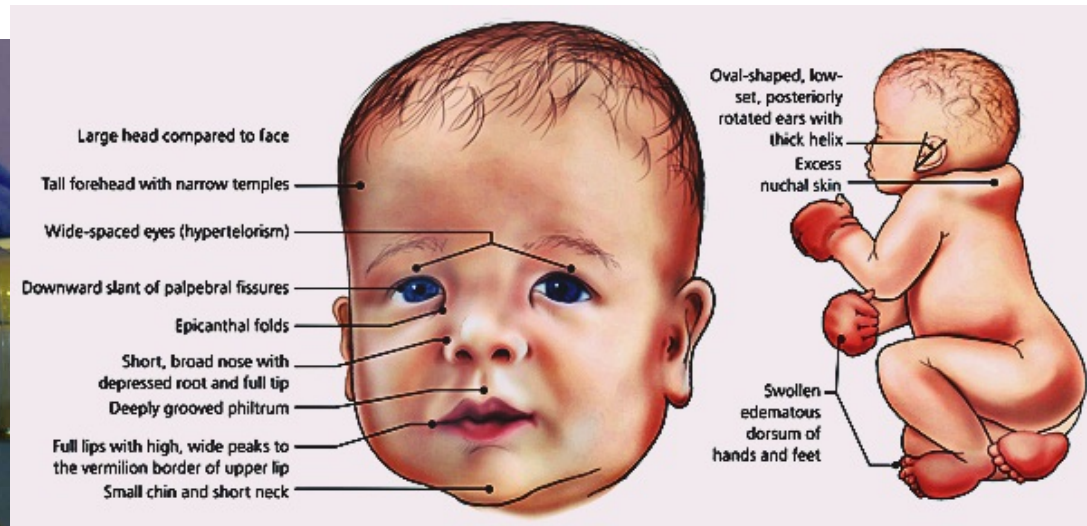
- Около **1 / 2 000** живородени момиченца
- Висока честота на състоянието сред абортираните фетуси
- 99% от случаите на монозомия в плода завършват със спонтанен аборт

# Пол

- Синдромът на Turner засяга **само женския пол**
- *Синдромът на Noonan* понякога неправилно се означава като “мъжки Turner синдром” и засяга и двата пола като едно автозомно доминантно състояние. Той няма връзка със синдрома на Turner.

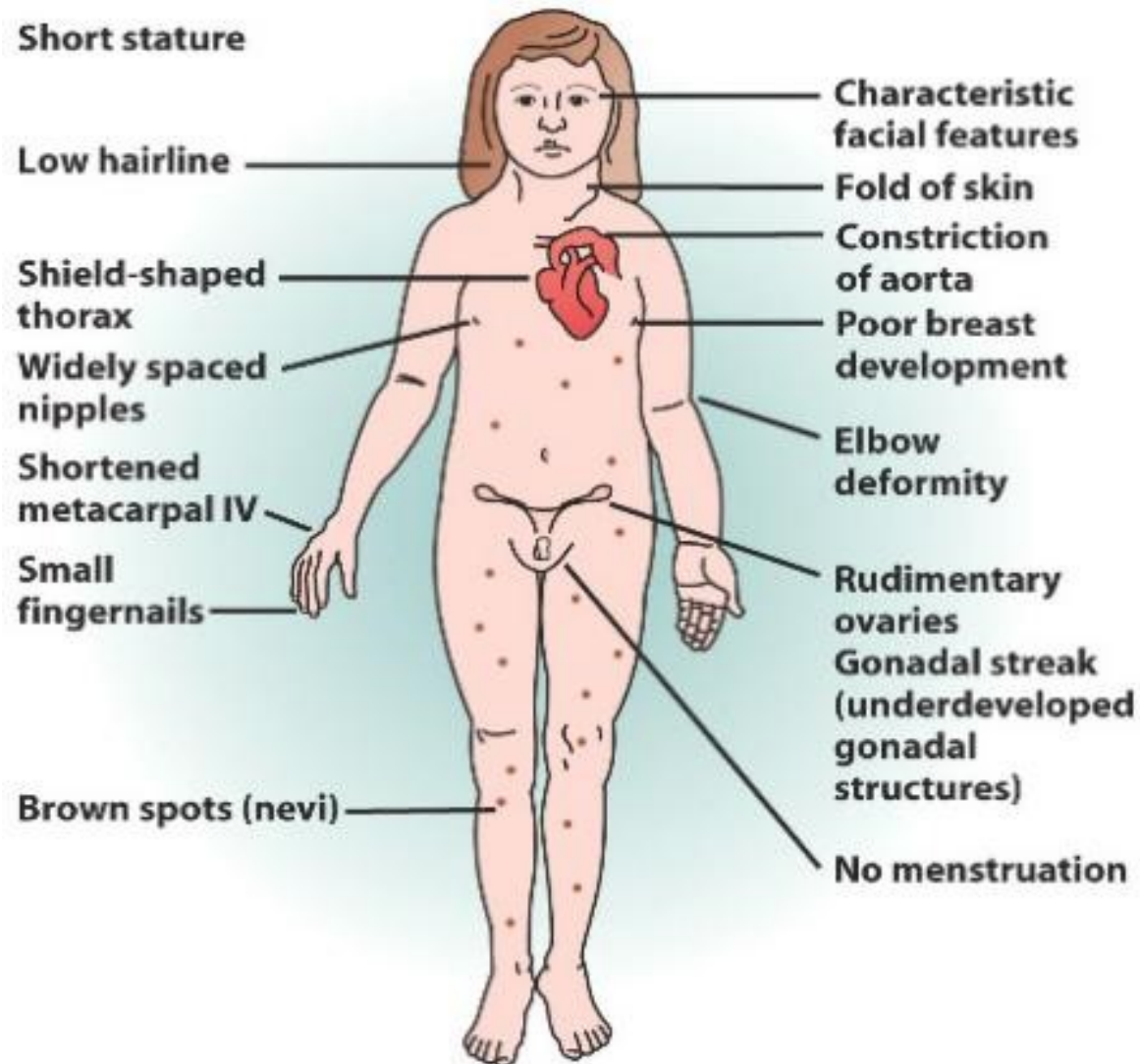


# Синдром на Noonan



# Синдром на Turner

## Клиничен фенотип



# Синдром на Turner – фетален хидропс



# Cystic hygroma



- **Генерализиран лимфедем**

Свободните кожни гънки формират по – късно специфичното вратле при синдрома на Turner





# Синдром на Turner



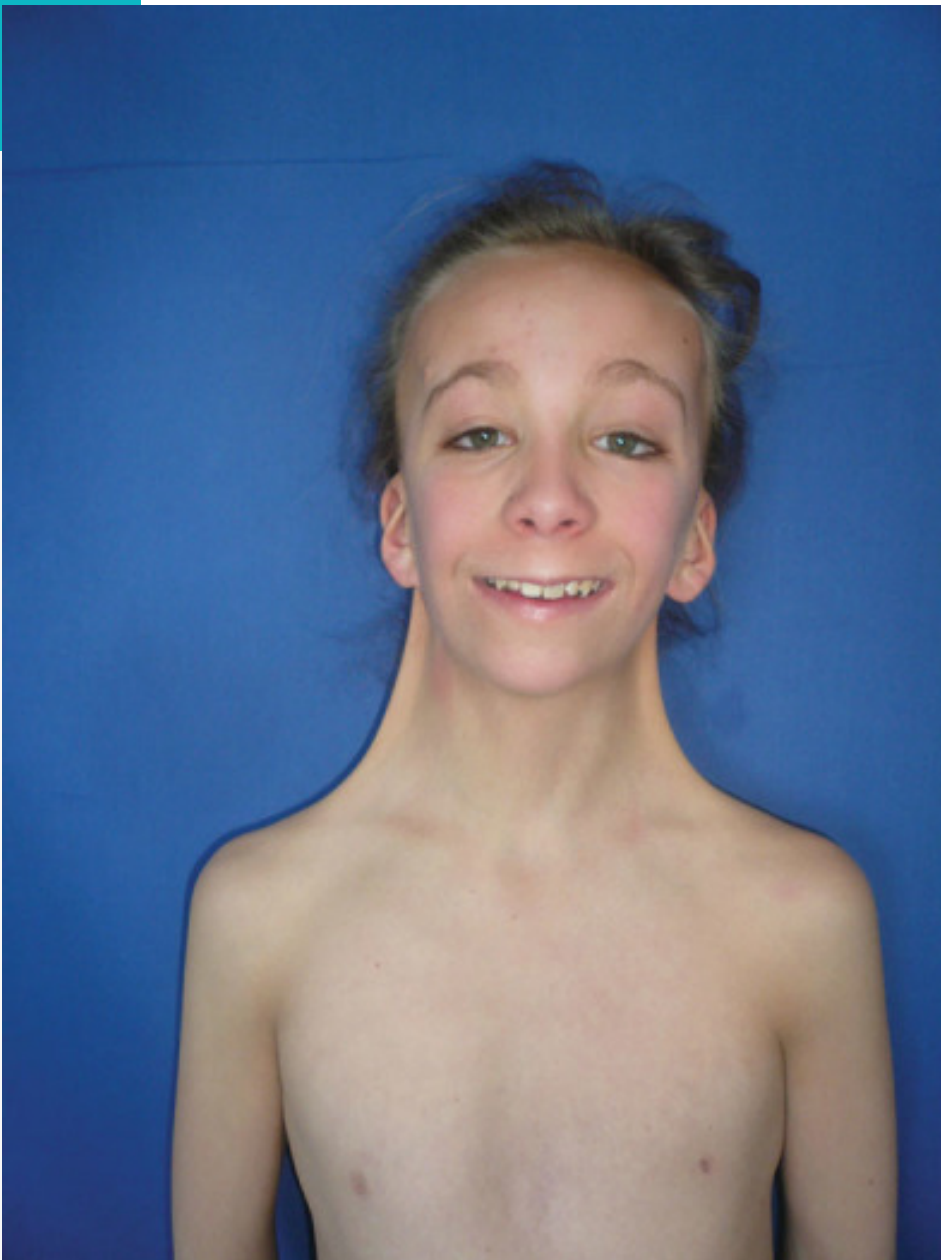
Диагнозата може да се постави клинично веднага след раждането заради наличието на генерализиран лимфедем.



# Синдром на Turner

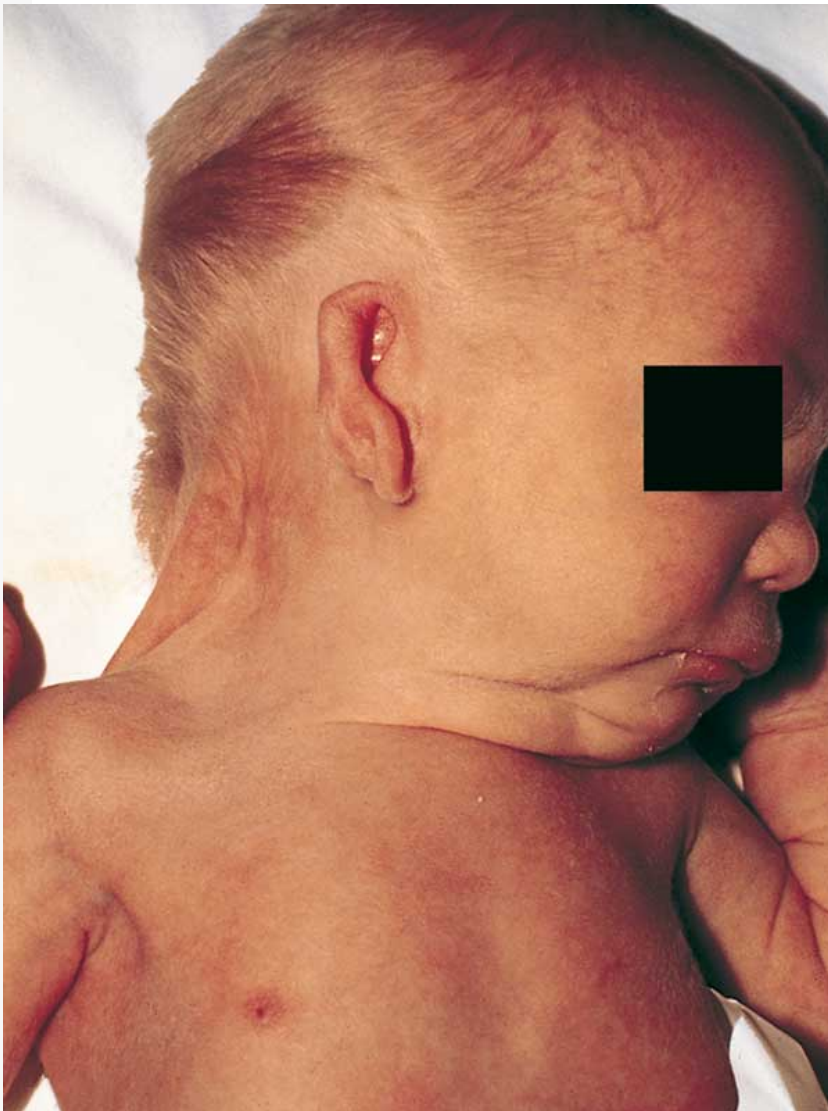
- Лицев дисморфизъм: антимонголоидни очни цепки, хипертелоризъм, ниско разположени уши, микрогнатия
- Нисък ръст
- Късо, широко вратле, раздалечени мамили
- Пигментни невуси
- **Нормален интелект**



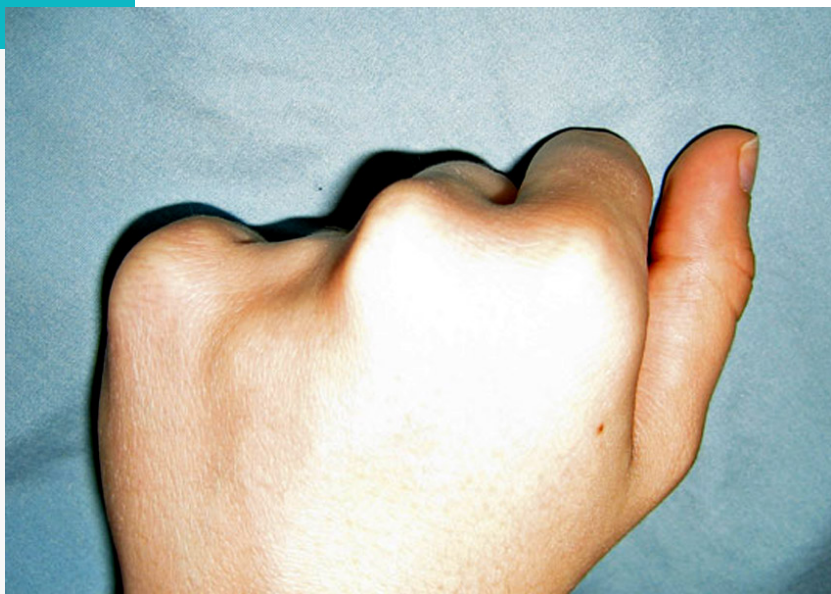




Синдром на Turner - ниска линия на  
окосмяване на врата, щитовиден гръден кош  
нисък ръст, тесен таз

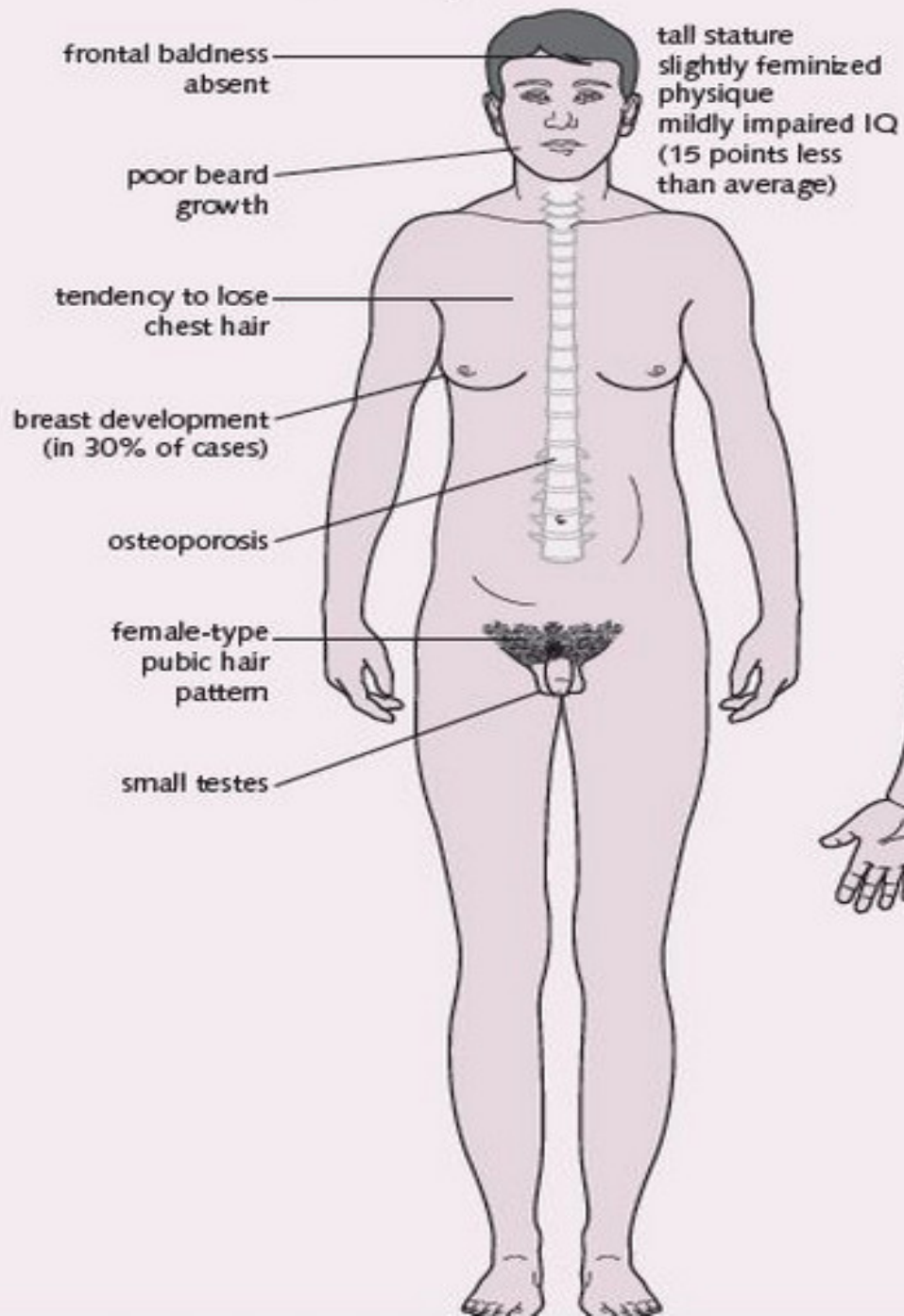
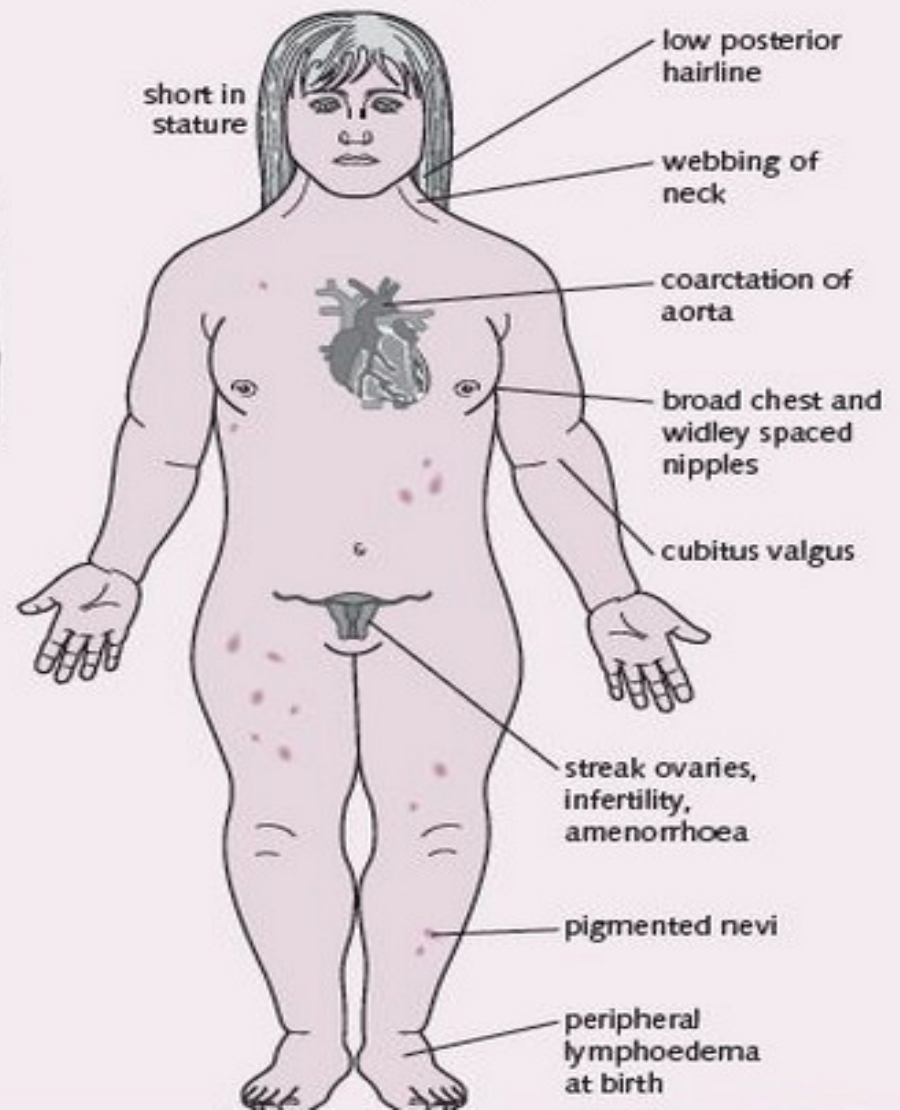


# Рентгенологично изследване



**Скъсяване на 4-  
та метакарпална  
кост**



**A****Klinefelter syndrome****B****Turner's syndrome**

# Генетика

- Синдромът на Turner не се унаследява и рискът за повторение е нисък
- Цитогенетични варианти:

бройна аберация – 45, X

мозаицизъм – 45, X/46, XX

45,X/46,XX/47,XXX

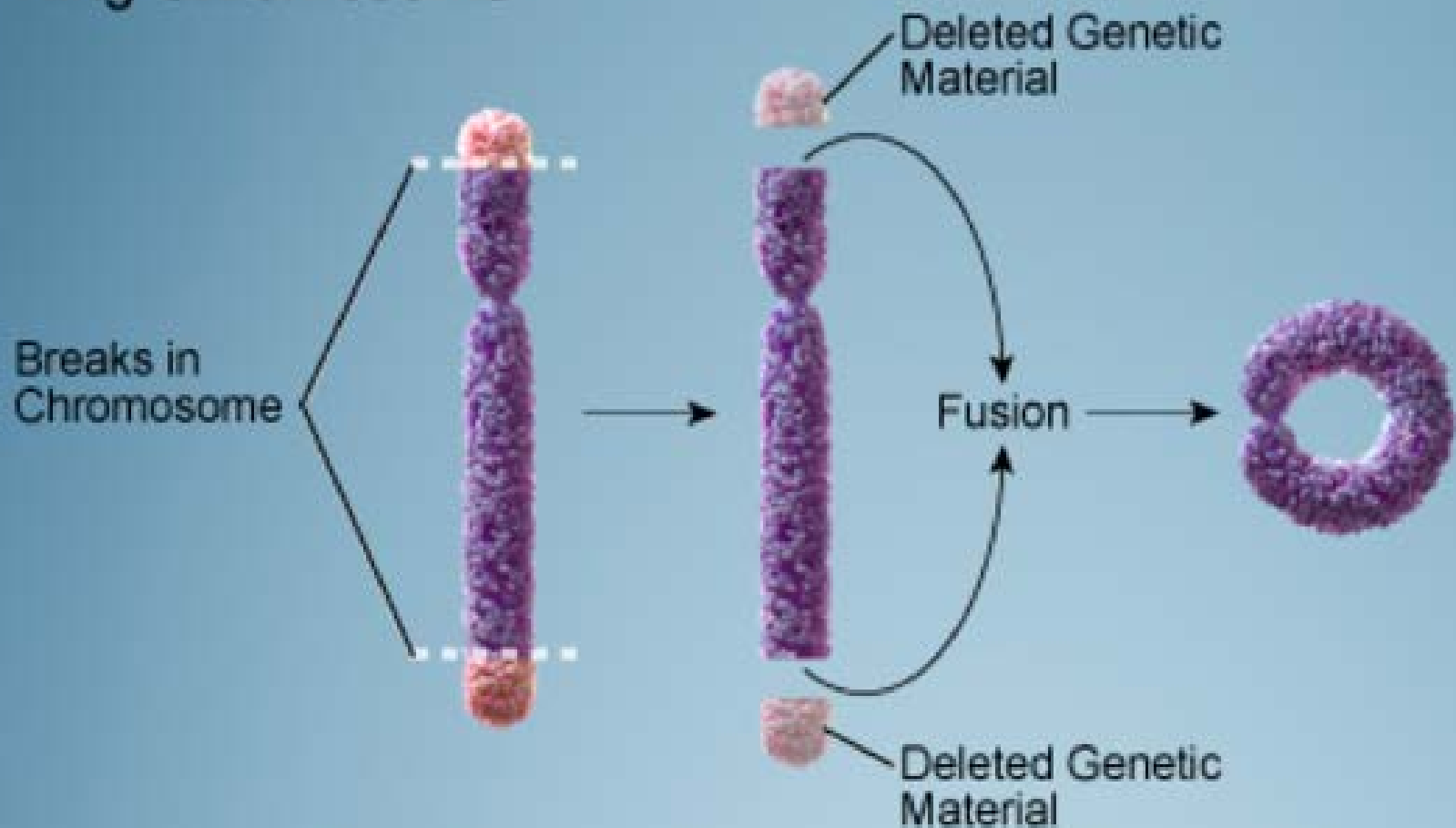
структурни аберации – 46,XXp<sup>-</sup>

46,XXq<sup>-</sup>

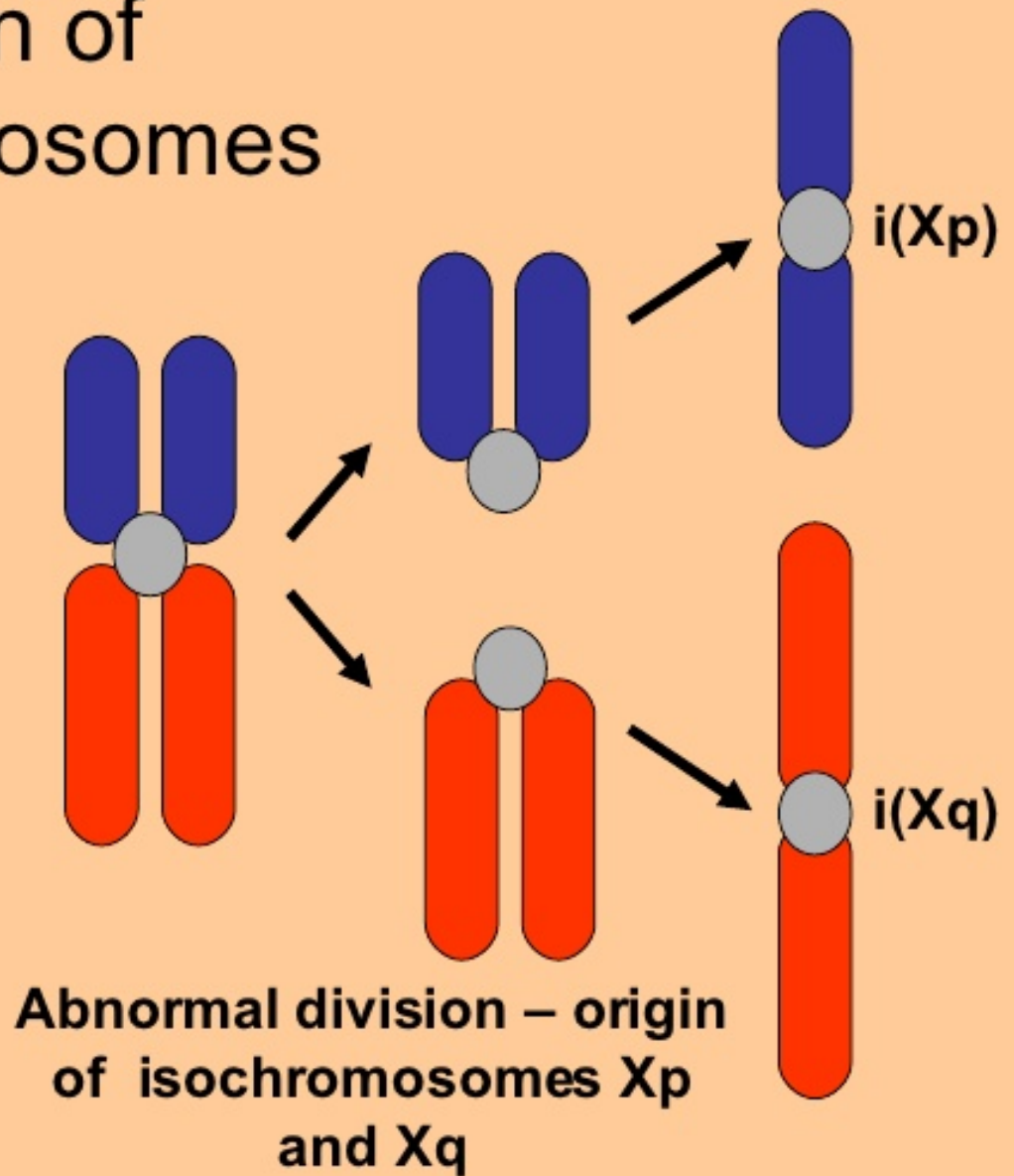
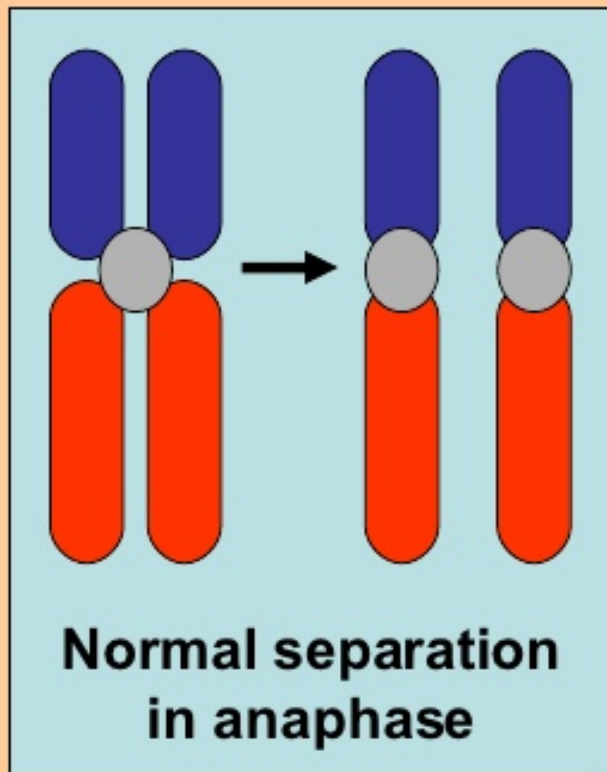
46,Xi(Xq)

46,Xr(X)

# Ring Chromosome

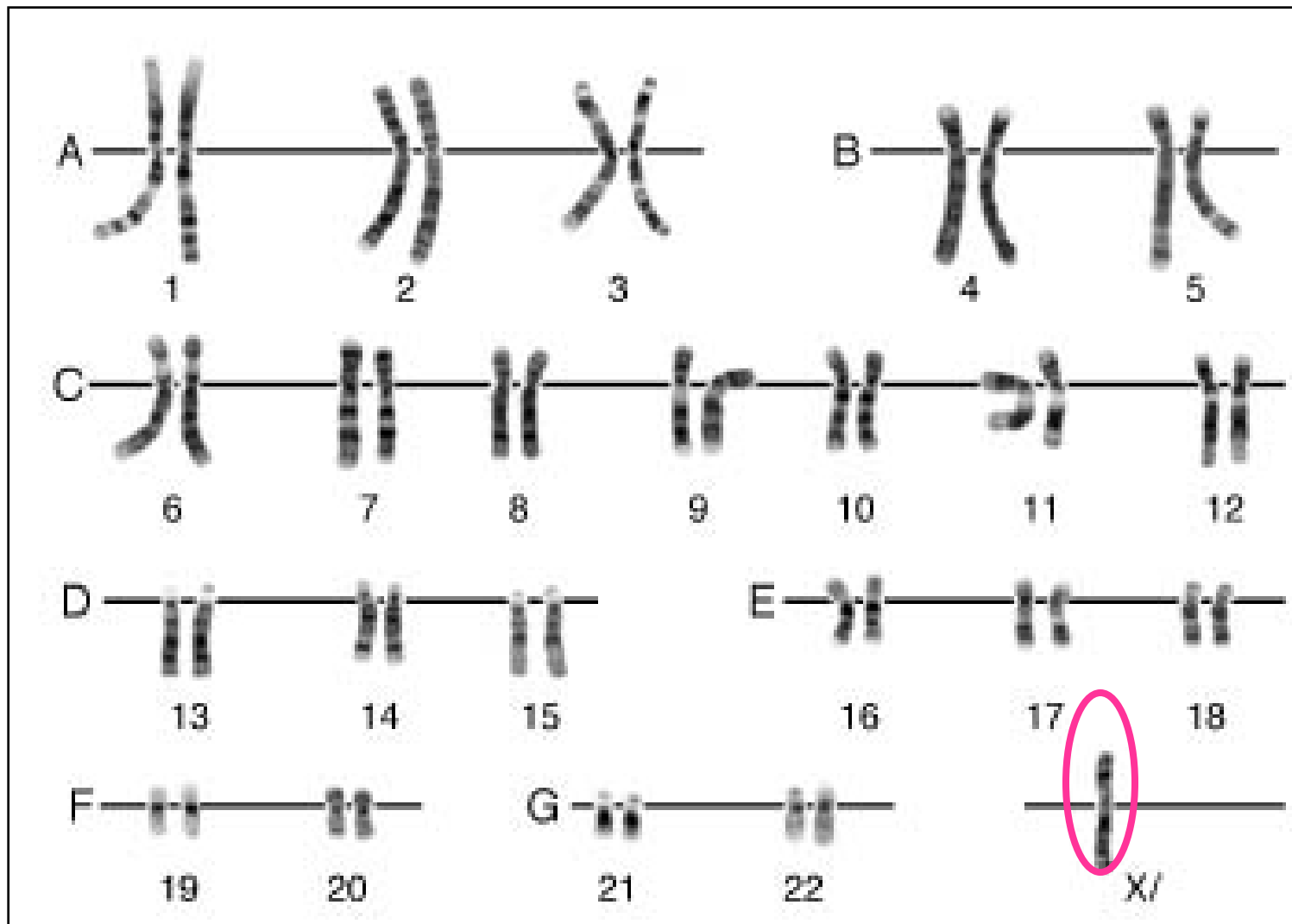


# Origin of isochromosomes



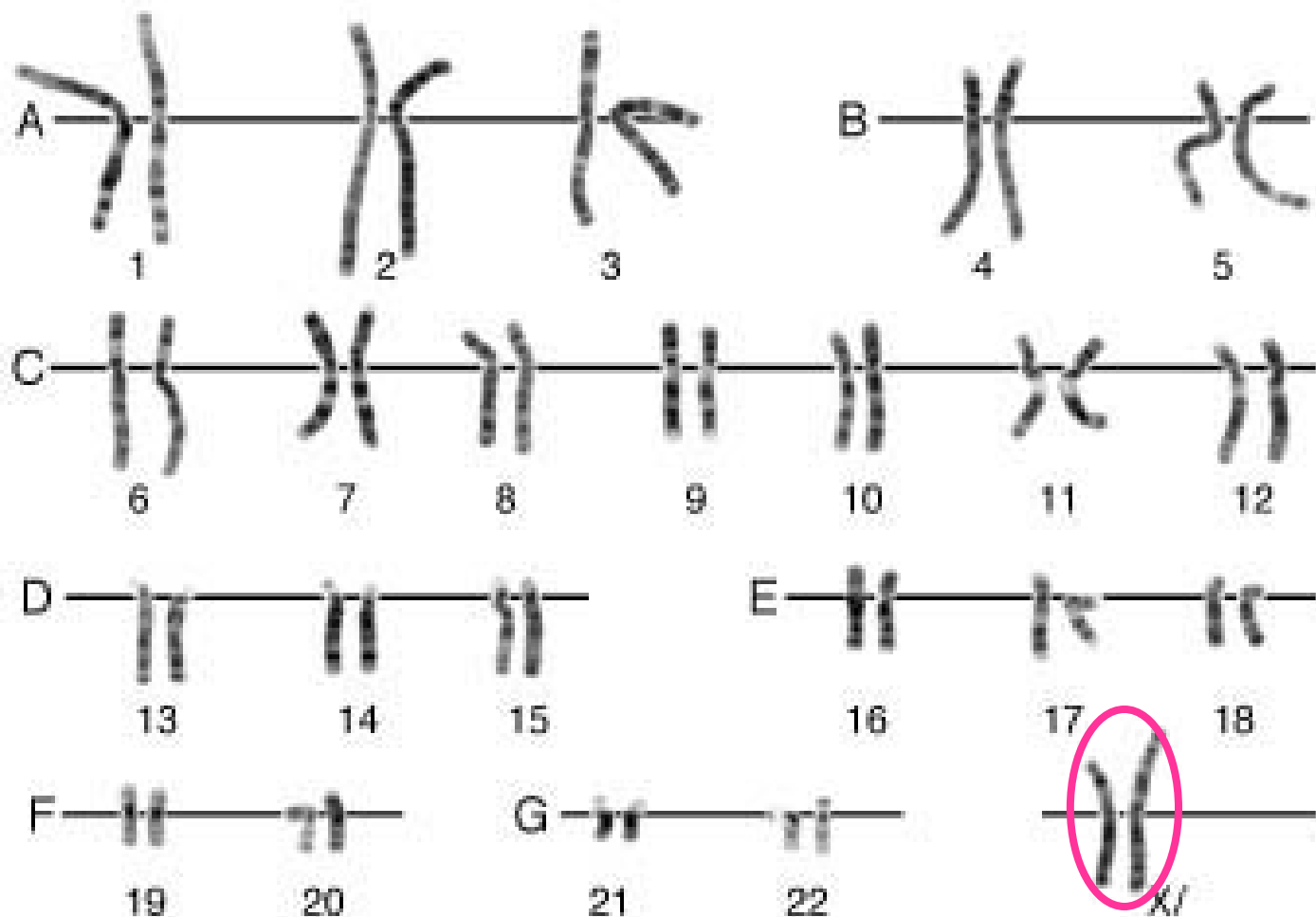


# Кариотип 45, X



# Кариотип

## 46,X,i(X)(q10)





# Полизомия X

47, XXX

48, XXXX

49, XXXXX

# 47,XXX

## Triple X syndrome (in child and adult life)

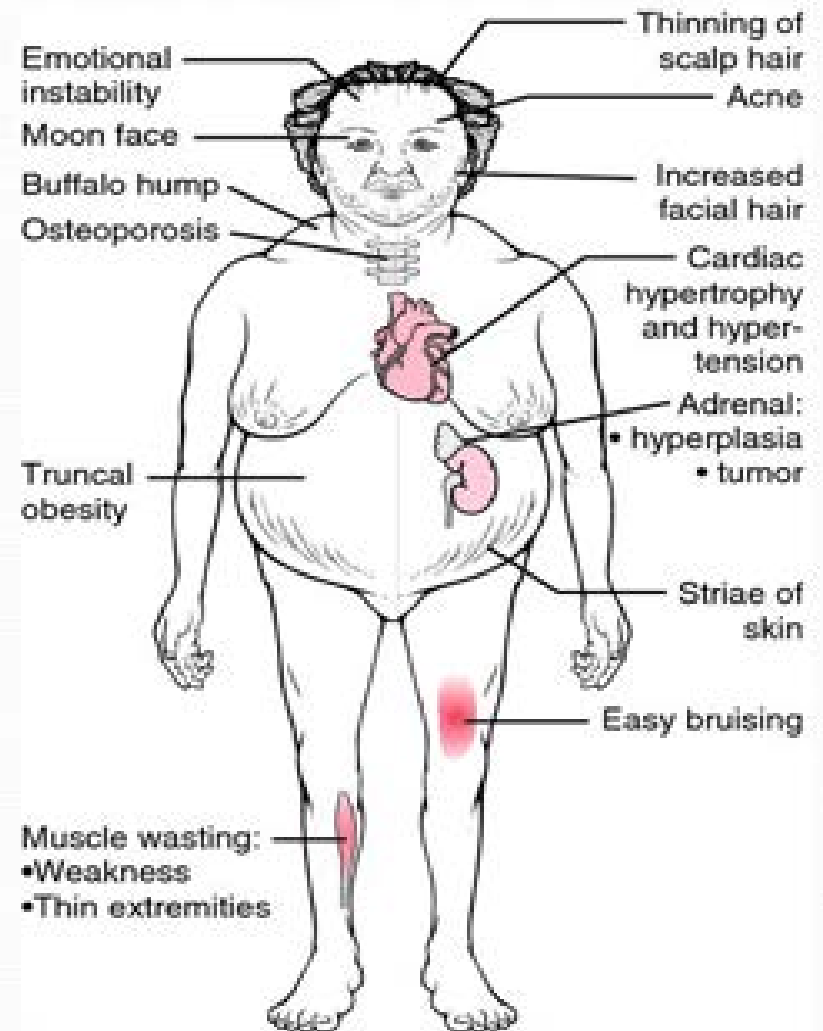
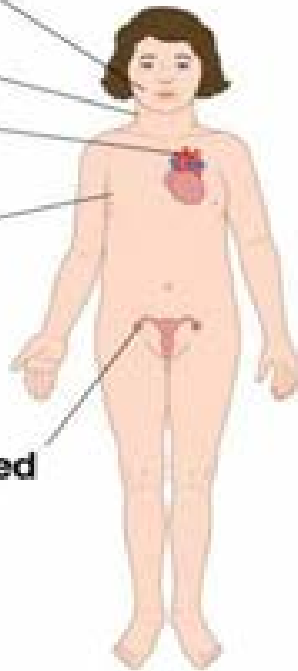
### Characteristic facial features

Web of skin

Constriction of aorta

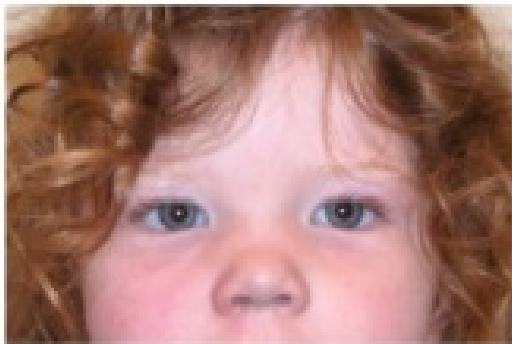
Poor breast development

Under-developed ovaries



## 47, XXX синдром

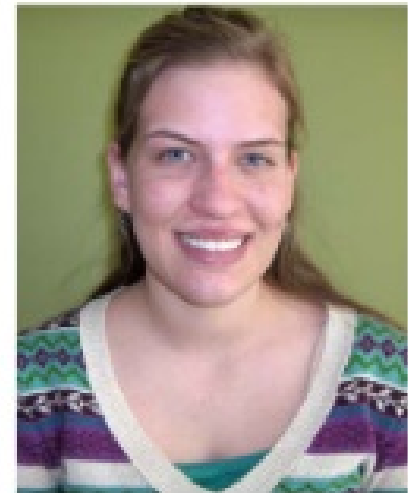
- Честота – 1/1000 жени
- Нормален фенотип – среден ръст около 172 cm,  $\frac{3}{4}$  от жените са фертилни, ранна менопауза, речеви нарушения
- IQ 85-90



a.



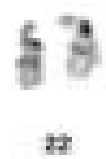
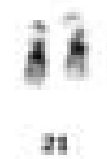
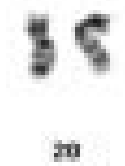
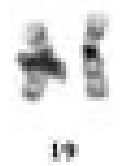
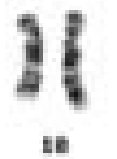
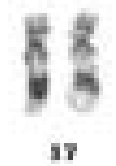
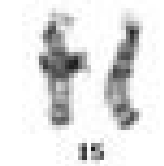
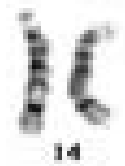
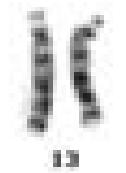
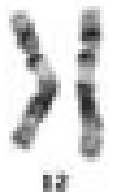
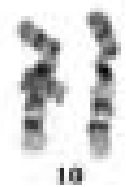
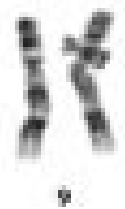
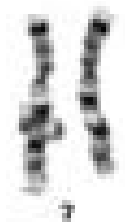
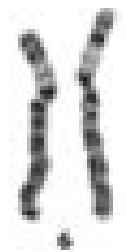
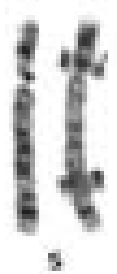
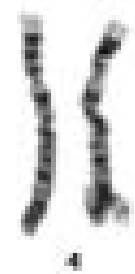
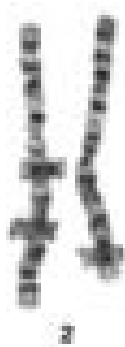
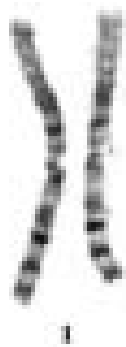
b.



c.

## 48, XXXX синдром

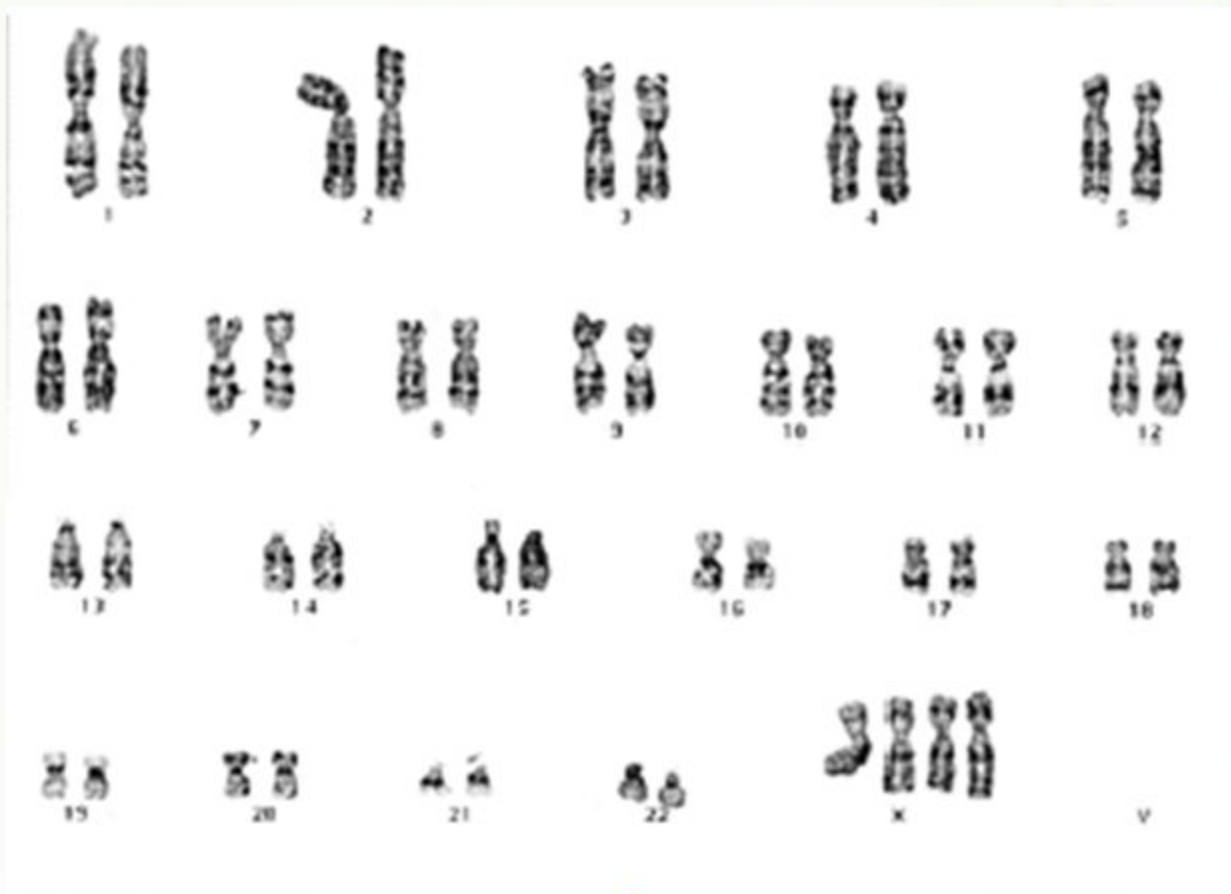
- IQ 30-80
- Нормален ръст
- Косо разположени очни цепки, лек хипертелоризъм, епикант, микрогнатия
- Клинодактилия на пети пръст, радиоулнарна синостоза
- Менструални нарушения, намалена фертилност

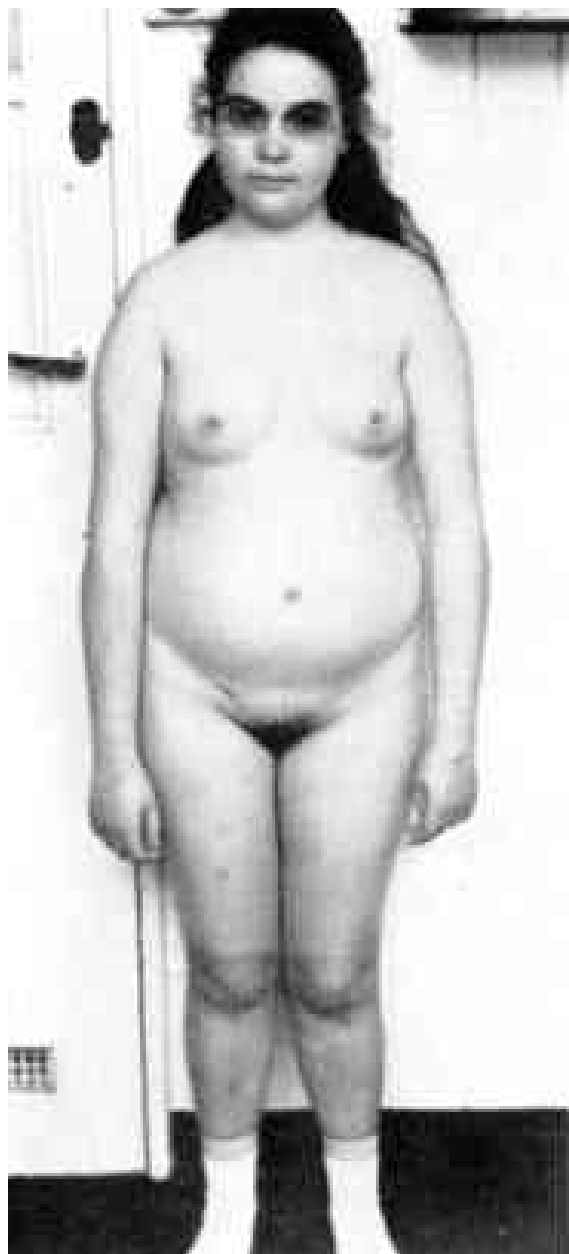


Y

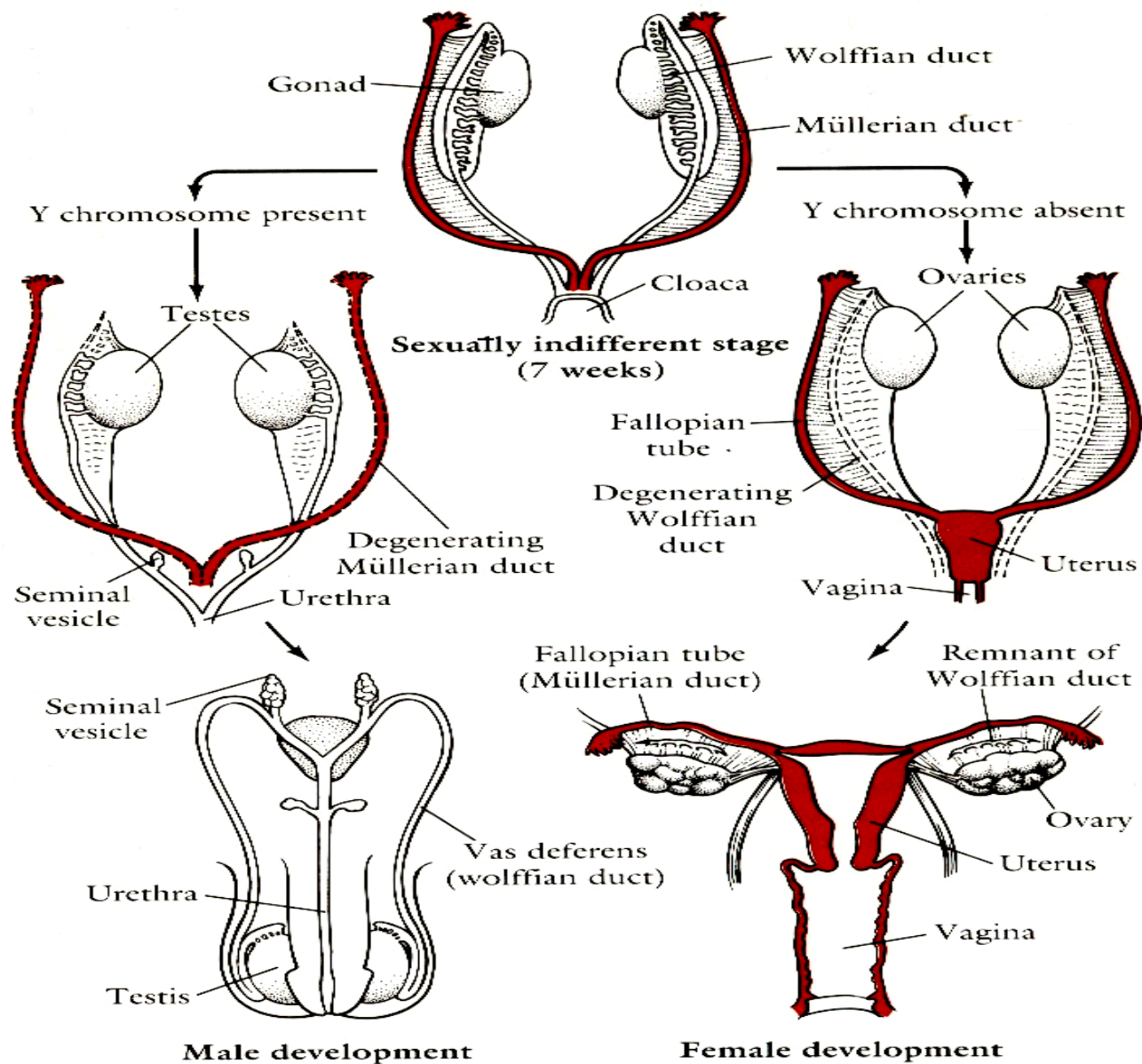
# Chromosome Number Abnormality

## Aneuploidy (48, XXXX)



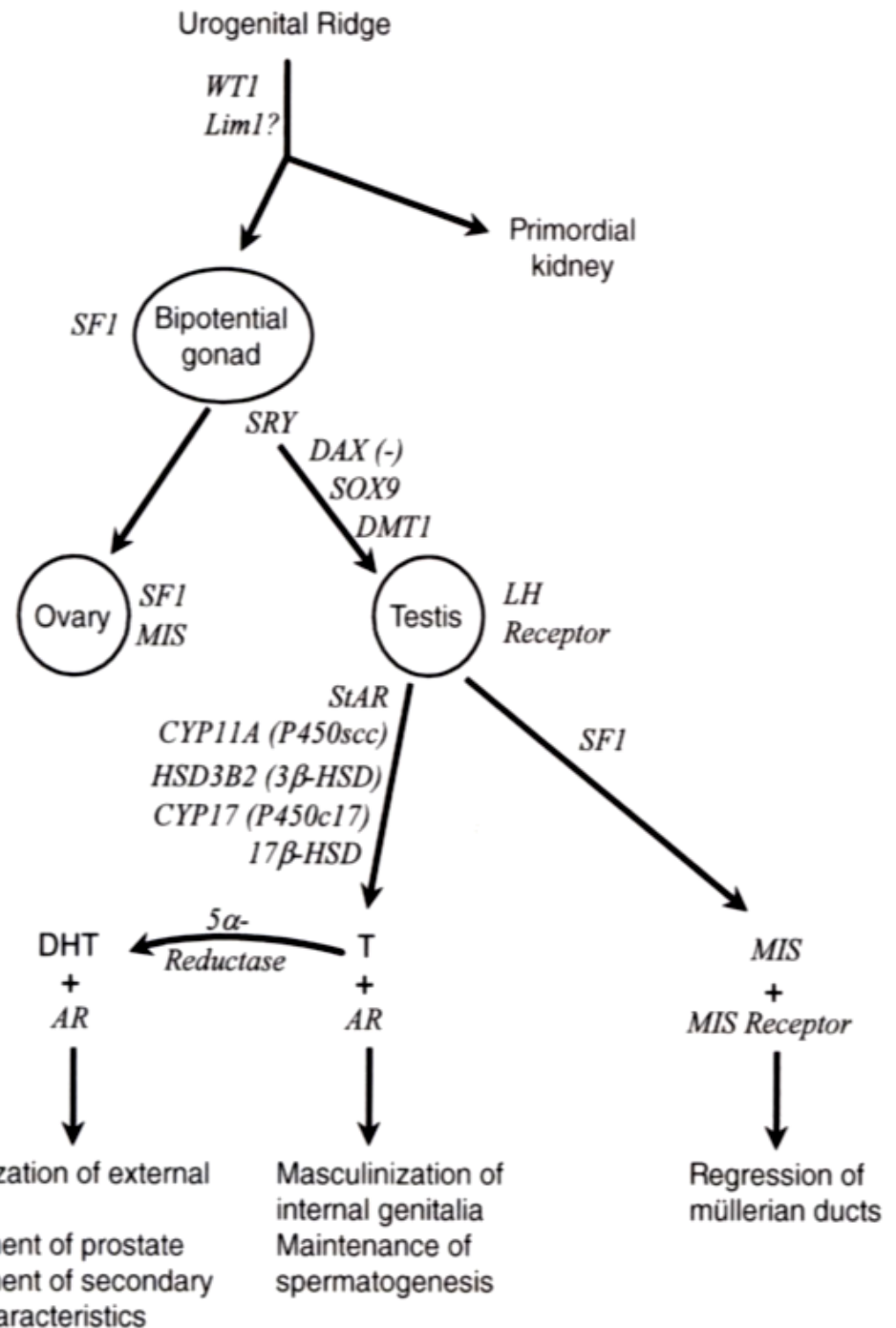


# Полови хромозоми и полова диференциација

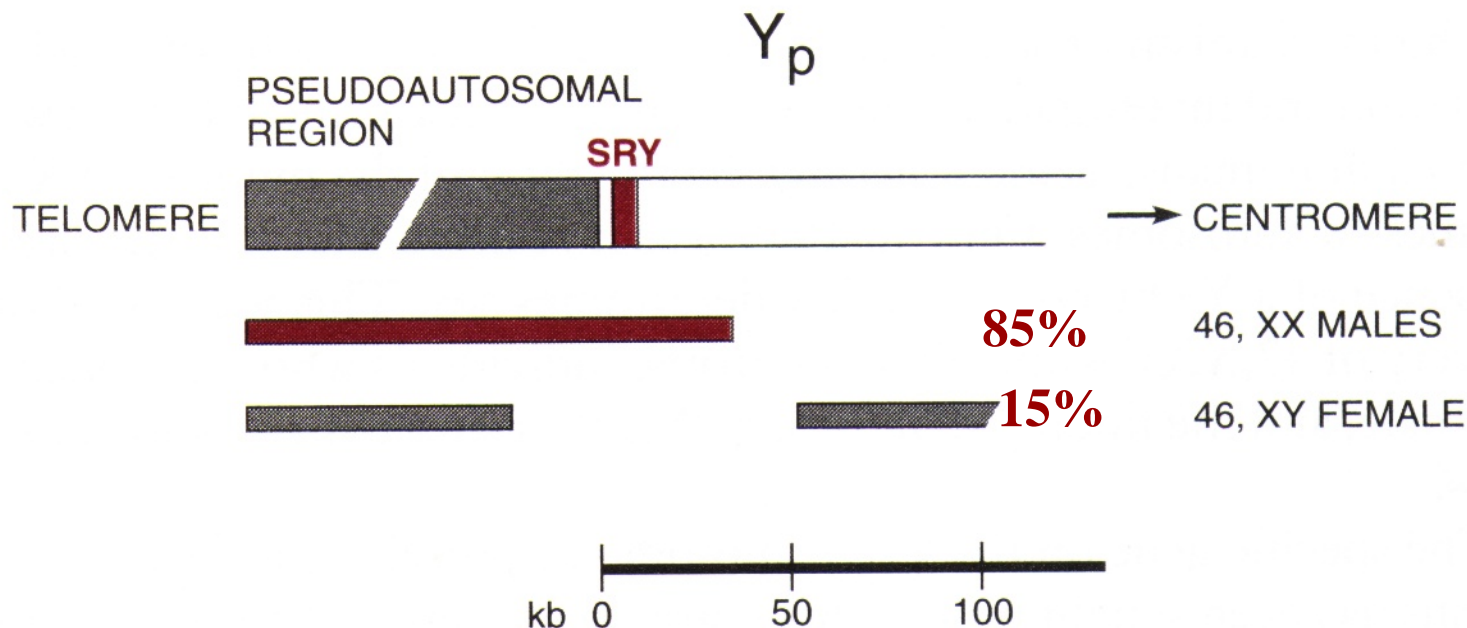




- До 42 гестационен ден от развитието си мъжкият и женски ембрион са неразграничими !
- Волфовите структури се появяват на 30 ден, а Мюлеровите на 40 - 48 ден и са налични както в мъжа, така и в жената !
- Полова диференциация при човека - каскада от процеси !!!



# Карта на пол-определящата област в Y хромозомата



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

# DSD – вродени състояния, свързани с атипично развитие на хромозомния, гонадния и анатомичния пол.

Използва се кариотипът, за да се отбележи категорията DSD, заменяйки използваните преди термини мъжки или женски псевдохермафродитизъм (сега обозначаващи се като XY DSD or XX DSD, съответно).

**Table 1.** DSD classification proposed by the Chicago consensus (1,2)

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
<b>45,X</b> (Turner syndrome and variants)	<b>Disorders of gonadal (testicular) development:</b> complete gonadal dysgenesis (Swyer syndrome), partial gonadal dysgenesis, testicular regression, ovotesticular DSD	<b>Disorders of gonadal (ovarian) development:</b> gonadal dysgenesis, testicular DSD*, ovotesticular DSD
<b>47,XXY</b> (Klinefelter syndrome and variants) <b>45,X/46,XY</b> (mixed gonadal dysgenesis, ovotesticular DSD)	<b>Disorders in androgen synthesis or action:</b> androgen biosynthesis defect (e.g., 17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5 $\alpha$ -reductase 2 deficiency), defect in androgen action (androgen insensitivity syndromes), LH receptor deficiency, disorders of AMH and AMH receptor (persistent müllerian duct syndrome)	<b>Androgen excess:</b> fetal (e.g., 21-hydroxylase deficiency), fetoplacental (e.g., aromatase deficiency), maternal (e.g., luteoma, exogenous)
<b>46,XX/46,XY</b> (chimeric, ovotesticular DSD)	<b>Other:</b> e.g., severe hypospadias, cloacal exstrophy	<b>Other:</b> e.g., MURCS association, cloacal exstrophy

\* Proposed nomenclature for XX male.

AMH: anti-müllerian hormone; DSD: disorder of sex development; MURCS: müllerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia.