Роля на хромозомните аберации за човешката патология. Нарушена репродукция – диагностика, профилактика

**Хромозомни - най - редки**

**- най - често не наследствени**

**- най - често ниск риск за повторяемост**

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

***Клиничен спектър :***

* **Семейства с инфертилитет**
* **Семейства със спонтанни аборти и мъртвораждания**
* **Живородени с аномалии**

**Социална значимост на хромозомните аномалии:**

**60 % от причините за ранните аборти**

**5 -6 % от причините за мъртвораждания**

**0,6 - 0,9% хромозомни болести сред живородените**

Честотата на хромозмните аномалии зависи от изследваната популация. Тя е по-ниска сред живородени в сравение с мъртвородени, 2ри и 1ви триместър абортуси.

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

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

**Tризомия 21** - най-честата аномалия разкривана при **aмниоцентеза**.

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

Честотата на автозомните тризомии и XXY се увеличеве с **майчината възраст.** Допълнителната хромозома е с **майчин произход** в голямото болшинство от случаите.

Показания за хромозомен анализ (кариотипиране):

1)Постнатални:

→ множествени вродени аномалии с неясна генеза и с ясна генеза;

→ неизяснено умствено развитие (заради синдрома на чупливата Х);

→ нясна полова диференцияция;

→ нарушения в растежа и/или половото развитие;

→ инфертилитет;

→ репродуктивна недостатъчност;

→ съмнение за микроделеционен синдром;

→ определени видове онкологични заболявания – Филаделфийска хромозома (лимфом на Бъркит).

2)Пренатални:

→ Жена над 35 годишна възраст, на нейниот плод се прави кариотип;

→ анамнеза на предишно родено дете с множествени вродени аномалии с неясен кариотип;

→ доказано носителство на структурна хромозомна аномалия в един от съпрузите.

Патогенеза

Комплекс от множество вродени аномалии, нарушено е съгласуваното действие между гените, които образуват хромозомата. Отделните симптоми не са в причинно следствени отношения а са координирани във фиксиран синдром.

Фактори на патигенезата

→ индивидуалност на хромозомата (генетичен пълнеж, степен на онтогенетично действие, дължина). С най-голям пълнеж са 18 и 19 хромозома.

→ вид на хромозомна аберация;

→ размер на ангажирания в хромозомната аберация сегмент;

→ форма на хромозомната болест пълна или мозаъчна;

→ генотип на организма – промяна надозата на гена за вариращия фенотип;

→ условия на средата – поведение, физическо развитие, нервноспихическо развитие.

→ колкото по-тежка е аномалията в сегментния кариотип, толкова по-голяма е вероятноста за спонатнен аборт.

Честота на хромозоните аномалии на 1000 раждания:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Автозомни хромозоми | Тризомия 13 | | 0,2 | }25% |
| Тризомия 18 | | 0,3 |
| Тризомия 21 | | 1,5 |
| Полови хромозоми | Жена | 45,X | 0,1 | }33% |
| 47,XXX | 1,0 |
| мъж | 47,XXY | 1,0 |
| 47,XYY | 1,0 |
| Небалансирани преустройства | | | 1,0 | 8% |
| Балансирани преустройства | | | 3,0 | 33% |
| Общо | | | 9,0 |  |

Хромозомни аномалии в ранни спонтанни аборти

40% нормални

60% ненормални: → тризомии –30%

→ 45,Х – 10%

→ триплоидия\* - 10%

→ тетраплоидия – 5%

→ други – 5%

-\* протичат с частична molla hydatidosa с малък ембрион, нисък риск за малигнизация, (пълната форма има всок риск за малигнизация, няма ембрион, тотална унипарентална дизсомиа – само бащини хромозоми).

Обща характеристика на фенотипа при хромозомни болести у новородени:

1) множествени аномалии;

2) отклонение във физическото развитие;

3) отклонение в НПР;

4) отклонение в репродукцията.

**Репродуктивният риск зависи от:**

* + **вида на мутацията,**
  + **спецификата на въвлечените хромозома(и);**

**пола на родителя носител.**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Отклонение** | **Риск** |
| Робертсонова транслокация t(14,21) | 10% - жени  2% - мъже, т.к. има гаметна леталност |
| Изохромозома i(21q) | 100% |
| Реципрочни транслокации | 30-40-%\* |
| Инверзии | 5-10%\* |

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

Диагностика на хромозомните болести

→ цитогенетична – винаги, дори когато клинично сме убедени в диагнозата е абсолютно необходимо нейното потвърждение на МГК (ефективна профилактика) и медико социалната значимост. Клиничната диагноза е трудна защото: редки болести, няма специфична клинична характеристика, голяма клинична вариабилност.

**Клиничното** диагностициране е затруднено : Редки болести ,Нямат специфична клинична характеристика, Голяма клинична вариабилност

**Инфертилитет и повтарящи се аборти**

Около **10 %** от семействата са неволево инфертилни и около **16%** -с повтарящи се аборти

**Около една трета от доказаните бременности се губят след имплантация (броят на the тези преди имплантация не е уточнен).**

Минимум **10-15%** от всички зачатия имат хромозмна аномалия*.*

В **5-6%** от семействата с репродуктивни неудачи, един от партньорите е носител на балансирано преустройство. Поне **5%** от мъжете с azoospermia имат синдром на Кlinefelter.

**Необяснимо мъртвораждане и неонатална смърт**

Fetal loss at a gestational age greater than 20 weeks and death occurring within the first 4 weeks after a live birth

**Изоставане в растежа** поне  **една вродена аномалия** в мъртвородено или неонатална смърт - анализ на кръв или кожни фибробласти (витални няколко дни след смъртта). Хромомни аномалии в

*мацерирани ммъртвородени - 12%*

*немацерирани мъртвородени - 4%*

*неонатална смърт - 6 %*

**Фамилно изследване за структурни хромозомни аномалии**

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

**Риск за повторение**

**Риск при хромозомни заболявания**

- обикновено нисък при родители с нормален кариотип

- рядко до 30-40% ако :

1 родител има балансирана хромозомна аномалия 1 родител е мозаик

1 родител е болен

**Клинично значение на хромозомните аномалии**

**10% от сперматозоидите**

**25% от зрелите овоцити…. Довеждат до:**

**60 % от причините за ранните аборти**

**5 -6 % от причините за мъртвораждания**

**0,6 - 0,9% хромозомни болести сред живородените**

**Профилактиката на наследствените болести**

**чрез Пренатална Диагностика и селективен аборт е не само най-ефективната в икономическо и медико - социално отношение медицинска дейност. На сегашния етап се оказва единственият радикален подход за борба с наследств. Болести**