Хромозомни болести, свързани с аберации на автозомите (без синдром на Даун). Микроделеционни синдроми.

Хромозомни болести свързани с аберации на атозомите- тризомия 13 (синдром на Патау); тризомия 18 (синдром на Едуардс); тризомия 21 (синдром на Даун).

Синдром на Edwards: **47,ХХ/ХУ,+18**

**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.

* 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

***Пренатално развитие***

* Полихидрамнион – свързан с нарушения гълтателен и сукателен рефлекс in utero
* Олигохидрамнион – при бъбречни аномалии
* Малка плацента
* Интраутеринна ретардация
* Намалена активност на плода
* Краниум – микроцефалия, долихоцефалия, проминиращ тил, широко отворени фонтанели
* Лицев дисморфизъм – микрофталмия, хипертелоризъм, епикант, тесни очни цепки,епикант, малко носле, микрогнатия, хейлогнатопалатосхиза, ниско разпложени малформативни ушни миди, къс врат с кожна гънка
* Бъбречни, сърдечни аномалии, къс стернум, припокриващи се пръсти, крипорхизъм, ‘rocker-bottom’ ходила, хипопластични нокти

**Синдром на Edwards – етиология:**

* 95% от случаите възникват в резултат на неправилно разделяне по време на първито 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 **Patau: 47,XX/ХУ,+13**

Синоними

* Тризомия 13
* Честота – 1 / 8 000-12 000 живородени
* Средната преживяемост на децата със синдрома на Patau e 2.5 дни
* 82% умират през първия месец
* 95% умират до шестия месец
* Засегнат е предимно женския пол
* Синдромът наPatau се експресира пренатално и е лесно установим след раждането

Клиничен фенотип:

При новородените се установява нисък Apgarи следните белези:

* Микроцефалия
* Хипотелоризъм
* Микрофталмия или анофталмия
* Липсващ или малформативен нос
* Хейлогнатопалатосхиза
* **Постаксиална полидактилия**

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,междукамерен дефект, междупредсърден дефект, декстрокардия
* Хемангиоми, кожни дефекти по скалпа
* Бъбречни аномалии

Етиология:

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

**Микроделеционни синдроми** причинениот делеция на серия близкоразположени гени (т.нар. **contiguous gene syndromes)**

**Синдром Хромозомна делеция**

* Синдром на Prader-Willi 15q11-12
* Синдром на Angelman 15q11-12
* Аниридия/Тумор на Wilms 11p13
* Синдром на Miller-Dieker 17p13.3
* Велокардиофациален с-м 22q11
* Синдром на Langer-Giedion 8q24
* Синдром на Miller-Dieker 17p13.3
* синдром на Rubinstain-Taybi 16p13.3
* синдром на Smith-Magenis 17p11.2
* синдром на Williams 7q1

**Синдром на Prader-Willi:**

PWS е първото състояние, при което е описан феномена геномен импринтинг – експресия на гените според родителския произход. В региона 15q11-13 е идентифициран импринтинг център като генната експресия се регулира посредством метилиране на цитозиновите бази.

PWS е резултат от нарушение в бащиния 15q11.2-13 локус (ген SNRPN- small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N).

**два**

**гена в критичния регион на 15 хромозома**

Всеки един от тях е инактивиран чрез *импринтинг*: PW гена е инактивиран на получената от майката хромозома   
 AS гена е инактивиран на хромозомата с бащин произход

* Честота - 1 / 15 000
* Етиология - повечето случаи на PWS са спорадични
  + **70%** oт случаите на PWS възникват в резултат на делеция 15q11-13 на бащината хромозома 15
  + **28%** от случаите на PWS са резултат от майчина ***унипарентална дизомия***
  + в останалите случаи се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, или нарушение в контролиращия импринтинга регион.

FISH диагностика на делециите при PWS с помощта на локус-специфични сонди (в червено)

Майчината хромозома е метилирана и генът SNRPN е неактивен, докато на бащината хромозома генът се експресира

Фенотип:

* Хипотония
* Бадемовидни очи, страбизъм
* Умствено изоставане (леко до умерено)
* Хиперфагия, затлъстяване
* Нисък ръст, малки длани и ходила
* Хипогонадизъм – малък пенис, крипорхизъм, хипопластични лабии и клитор
* Сколиоза, остеопороза

**Синдром на Angelman**

Синоними:

Синдром на “щастливата кукла”

**Клиничен фенотип:**

* Тежко умствено изоставане (100%)
* Нарушена моторика
* Пристъпи на немотивиран смях
* Липса на реч
* Моторна дисфункция
* Хипопигментация, светла кожа и руса коса (65%)
* Прогнатия, редки зъби, голяма уста с протрузия на езика
* Честота – 1 / 20 000
* Етиология - повечето случаи на АS са спорадични
  + **75%** oт случаите на АS възникват в резултат на делеция в 15q11-13 на майчинатата хромозома 15
  + **2 - 3%** от случаите на АS са резултат от бащина ***унипарентална дизомия***
  + в останалите случаи се касае за транслокация или друго структурно преустройство, засягащо 15 хромозома, нарушение в контролиращия импринтинга регион (5%) или мутации в UBE3A гена

Синдром на Smith-Magennis:

* Честота – 1 / 25 000
* Етиология – микроделеция 17q11.2
* Фенотип – затлъстяване, нисък ръст, загуба на слуха, сколиоза, сърдечни и бъбречни аномалии, колобома/атрофия на ириса, умствено изоставане, агресивно поведение, склонност към самонараняване

Синдром на Langer-Gideon   
( TRF II – Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome, тип II):

* Етиология – делеция 8q24.11-q24.13, най-често спорадична поява като са описани и случаи с доминантно унаследяване

LGS и TRF I са резултат от различна по големина делеция на 8q.

* Фенотип - леко до умерено умствено изоставане, изоставане в развитието, големи ушни миди, крушовиден нос, гладък филтрум, множество екзостози,

TRF I – Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome:

* Леко до умерено УИ
* Гладък филтрум
* Големи проминиращи ушни миди, крушовиден нос, рядка коса
* Скъсяване на метакарпалните и метатаралните кости

Синдром на Di Georgi:

* Честота – 1/4000 живородени
* Eтиология – микроделеция 22q11
* Лицев дисморфизъм – хипертелоризъм, ниско разположени ушни миди, микрогнатия
* Тимусна аплазия и Т-клетъчен имунен дефицит
* Хиперпаратиреодизъм
* Сърдечни аномалии, бъбречна агенезия
* Полидактилия
* Умствено изоставане, изоставане в развитието
* Сърдечно съдова система (49%)
* Изоставане в развитието (16%)
* Поведенчески нарушения (7%)
* Психични разстройства (3%)
* Умствено изоставане (2%)

Делецията на гени при синдромът на Di Georgi може да визуализира с помощта на FISH.

WAGR – синдром:

* Етиология – микроделеция 11p13
* Фенотип – аниридия, тумор на Wilms, двусмислени гениталии, хипоспадия, крипторхизъм, умствено изоставане, нисък ръст, затлъстяване