Хромозомни болести – честота, форми, цитогенетични варианти, обща клинична изява.

**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.

Класификации на хромозомните болести:

Гонозомни Автозомни

Бройни Структурни

Унаследени Вродени (de novo възникнали)

Системни Мозаични

(всички клетки (два или повече

имаат аберантен клетъчни клонове в

кариотип) един организъм)

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 |  |

Етиология:

→ анеуплоидия (тризомия и монозомия):

- non disjunction – неразделяне на хромозомите или хроматидите по време на клетъчното деление (митоза или мейоза), често срещано явление, главно в овогенезата, по-рядко в сперматогенезата

- загуба на хромозоми (анафаза): пр.монозомия Х, вследстви загуба на Y хромозома по време на мейоза в мъжа.

→ триплоидия

- цялостно нерзаделяне на хромозомния набор по време на мейоза, т.е. диплоидна герминативна клетка оплодена от хаплоиден сперматозоид или обратно (хаплоидна яйцеклетка оплодена от два сперматозоида) – причина за спонтанен аборт.

→ тертаплоидия:

- неуспешно разделяне на цитоплазмата на клетката по време на мейоза.

Има ли генетични или средови фактори, които увеличават шанса за неразделяне?

1) Възраст на майката

Акумулиращ ефект (неуточнена природа на факторите повлияващи хромозомната сепарация) от дългото пребиваване на първичните овоцити във фаза диктиотен уврежда формирането на делителното вретено: тризомия 21 t(A.21); тризомия 13; тризомия 18; по-малко XXY (Клайнфелтер), унипарентална дизсомия

2) Генетична етиология

Няма установена генетична причина за първично неразделяне при човека – специфични гени за неправилно делене. Има генетична причина – индивид с тризомия (21) за втроично разделяне през мейоза.

3) Средови агенти – няма

4) Социална класа или раса – няма

Структурни аномалии – етиология

→ спонтанно или индуцирано счупване или фузия на хромозомни сегменти по нов начин създаващо стабилни хромозомни промени или нестабилни хромозни промени водещи до клетъчна смърт.

→ фражилни места в хромозомата (над 100) – големи тринуклеоидни повтрои локализирани във фолат чувствителните фражилни метса.

→ хромозомна чупливост (случайна) – индуцират се от грешна ДНК или синтеза, средови фактори като радиация, химични вещества. В нормалния индивид – с ниска честота, в АР системи предиспозиращи към неоплазия с висока честота. Понякога водят до делеция, транслокация.

**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**

Клиничен фенотип на хромозомните болести

→ ефект във вътреутробното развитие особено в първият триместър;

→ едновремено засягане на няколко системи и органи;

→ множество общи ( припокриващи се признаци на развитие (лицево чрепен дисморфизъм, НПР);

→ специфично съчестание (комплексна оценка) на клиничните белези – големина и локализация

→ синдроми и подсиндроми на хромозомната болест;

→ “антисиндром” (контратип) на хромозомните болести – дупликацииите са контратип на делециите по същата хромозома. Във втория триместър хромозомната аномалия спада.

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).

**Характеристика на хромозомните нарушения**

**1во** >90 % от ембрионите / плодовете с хромозомна аномалия **не доживяват до термин**.

**2ро Множество органи и системи са** въвлечени, особено ЦНС. Умственото изоставане, в частност, е честа аномалия в живи деца.

**3rd** **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).

.

Сравнителна характеристика на автозомни и гонозомни хромозомни болести

**Автозомни:**

- по-редки;

- по-тежки;

- множествени аномалии;

- намаление в умственото и физическото раавитие;

- фенотипна вариабилност в рамките на синдрома

**Гонозомни:**

- по-чести;

- по-леки, съвместими с живота;

- могат да се открият случайно при амниоцентеза или изледване на фертилитета;

- нарушения в растежа, полово равитие и съзряване

Монозомия 21

Монозомия 14 летални

Тризомия 14

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.