

# Обща характеристика на хромозомната патология Хромозомни синдроми

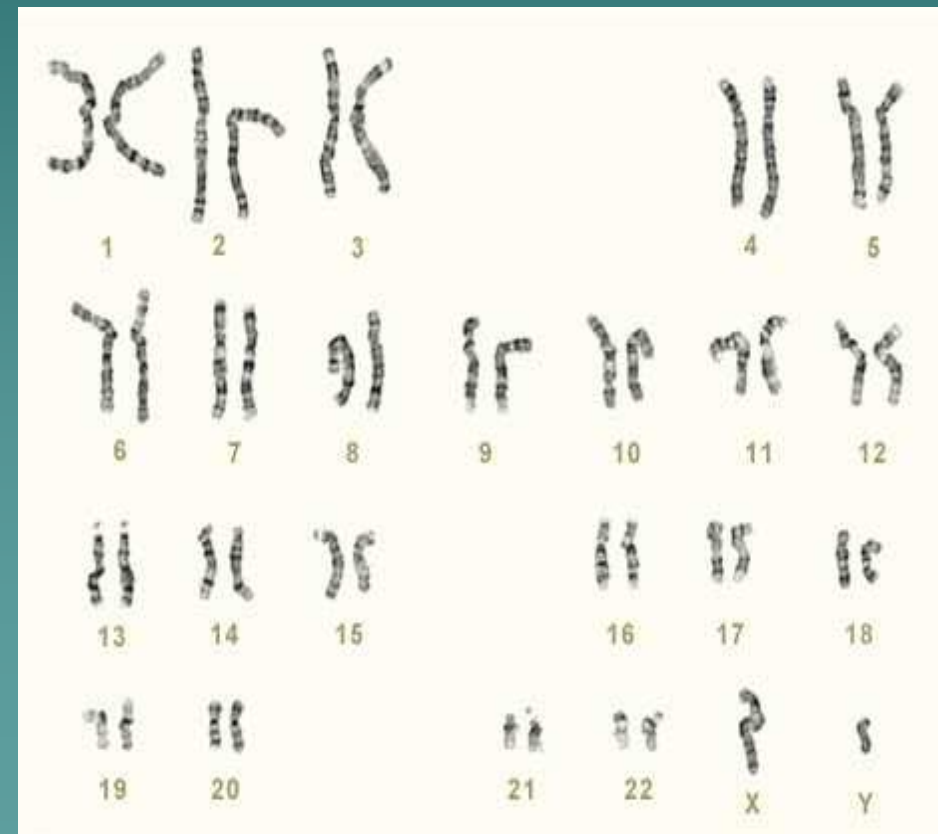
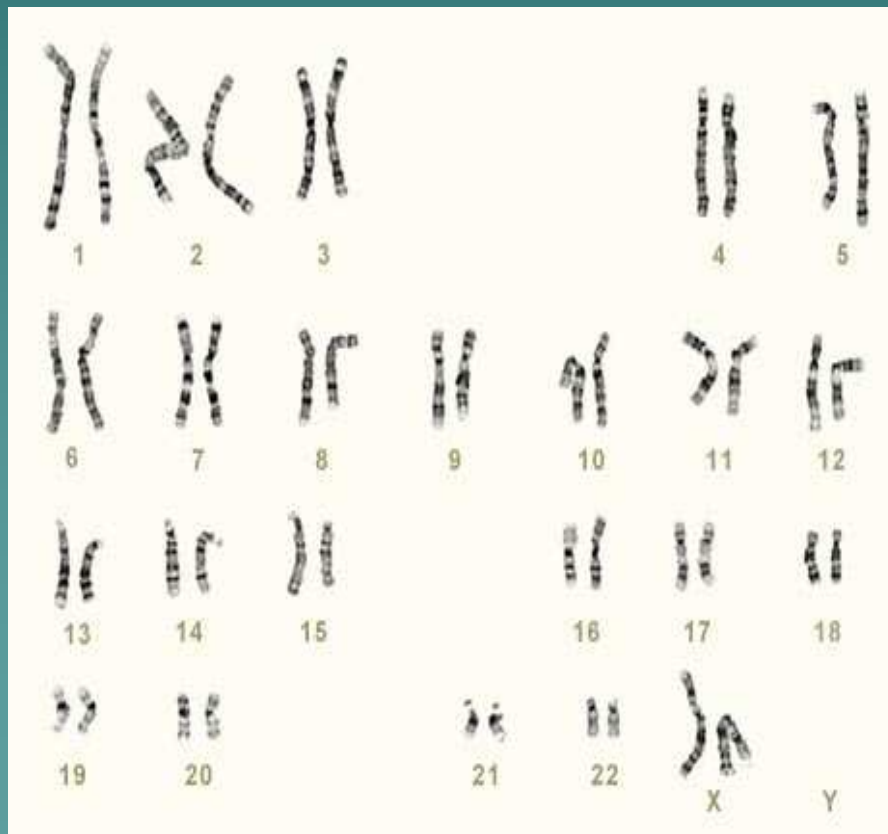
Роля на хромозомните аномалии  
за репродуктивните неудачи

# Кариотип:

- ◆ Всеки биологичен вид се характеризира с постоянство в броя и структурата на хромозомите, съдържащи се в ядрата на клетките.

46, XX – женски

46, XY – мъжки



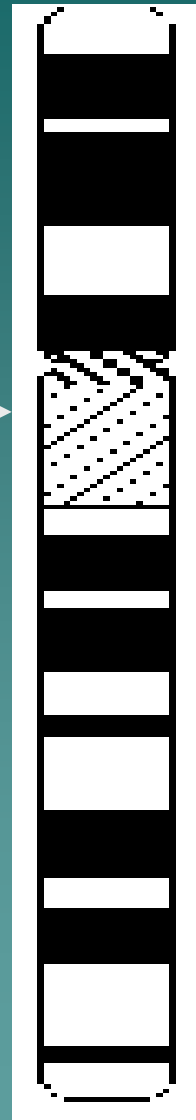
# Структура на хромозомите

**p**-късо рамо

хетерохроматин

**q**-дълго рамо

9q34.1

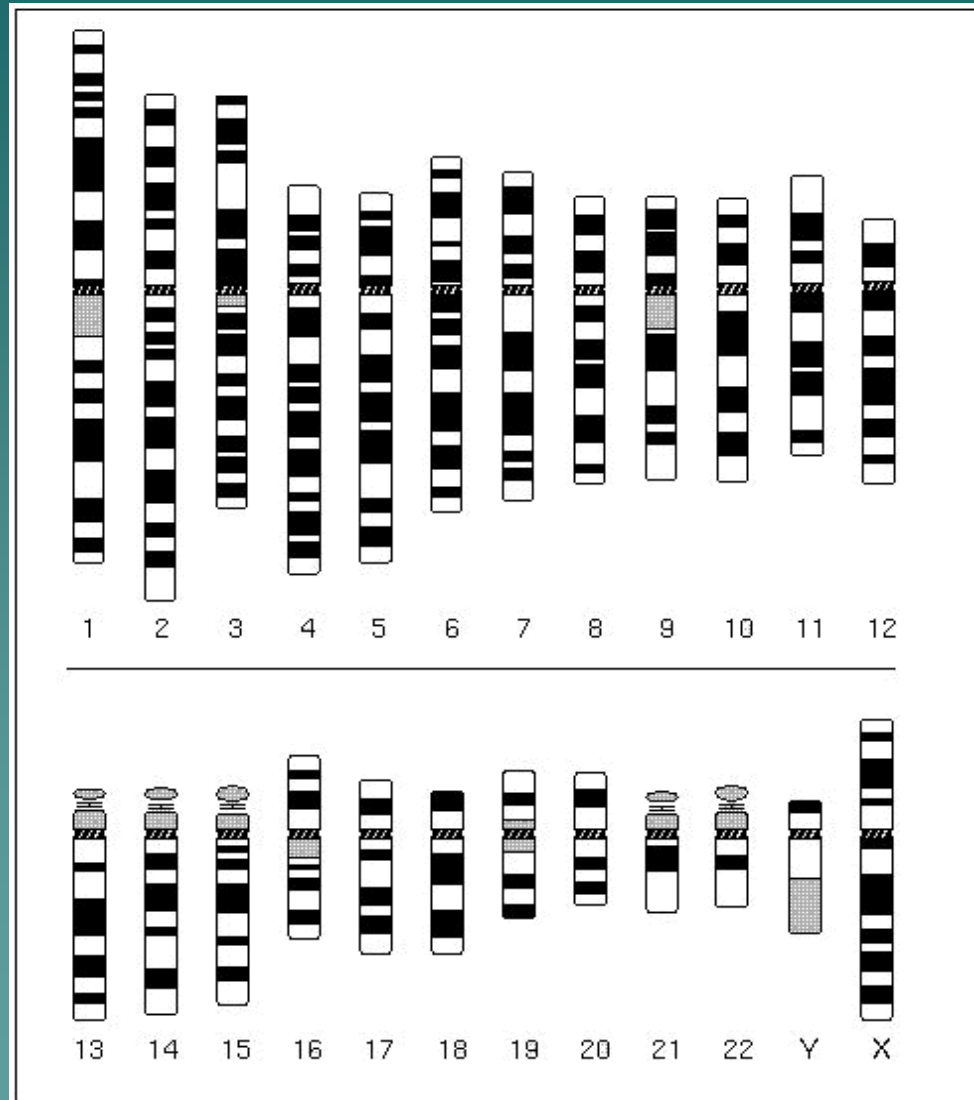


теломер

**cen**-центромер

теломер

# Идиограма на човешките хромозоми



# Етиология на хромозомната патология

Дължат се на хромозомни мутации, подразделят се на:

- ◆ **Бройни** хромозомни мутации
- ◆ **Структурни** хромозомни мутации
- ◆ Мутации със засягане на **автозомите**
- ◆ Мутации със засягане на **половите хромозоми** (гонозоми)
- ◆ **Балансирани** хромозомни изменения - структурни преустройства при които има разместване на генетичния материал, без промяна в общото му количество
- ◆ **Небалансиранни** хромозомни изменения – свързани с излишък или недостиг на генетичен материал.

# Бройни хромозомни нарушения

- ◆ **Геномни мутации – Полиплоидии.**

Представяват промени в броя на хромозомите, кратни на хаплоидния хромозомен набор.

Триплоидията ( $3n=69$ )

Тетраплоидията ( $4n=92$ )

Свързани са с летален ефект, за това се откриват главно в спонтанни аборти и мъртви раждания.

- ◆ **Анеуплоидии.** Представяват промяна в броя на хромозомите от отделна хромоложна двойка.

Монозомия

Тризомия

# Структурни аберации

- ◆ Небалансиранни преустройства – довеждащи до недостиг / излишък на генетичен материал (съответно частична монозомия и частична тризомия)

**Делеции** – загуба на фрагмент от хромозома

**Дупликации** – удвояване на даден участък от хромозома (с излишък на генетичен материал)

- ◆ Балансирани преустройства – свързани със структурно преразпределяне на генетичния материал без дисбаланс

**Инверсии**

**Транслокации**

# Хромозомни синдроми (ХС) или болести

- ◆ Представяват патологични състояния, дължащи се на бройни или структурни нарушения в кариотипа, водещи до промяна в общото количество на генетичния материал.



# Хромозомните болести/синдроми

- ◆ **Вродени** – възникнали в резултат на случайна (de novo) мутация в отделна гамета в гаметогенезата на родител с нормален кариотип или в резултат на смущение в ранните стадии на делене на нормална при възникването си зигота.
  - В първия случай – всички клетки на индивида носят съответното изменение – **пълна форма на хромозомната аномалия**.
  - Във втория случай – индивида ще притежава 2 или повече клетъчни линии с различен кариотип (мозайка) – **мозаечна форма на хромозомната аномалия**.
- ◆ **Наследствени** – възникват в поколението на родител с изменен кариотип в пълна или мозаечна форма.
  - Най-често ХС се унаследяват от фенотипно здрав родител, носител на балансирано хромозомно изменение, по-рядко от родител със с нискостепенна мозайка и
  - най-рядко от родител със същото хромозомно заболяване (само ако не е тежко и позволява репродукция).

# Хромозомни болести

- ◆ По голямата част, над 80% от хромозомните болести са **ненаследствени**
  - те се проявяват спорадично,
  - резултат са от случайни (de novo) мутации,
  - не са свързани с рискове за повторяемост
- ◆ Много малка част (под 20%) от ХБ са **наследствени**
  - свързани с различен по величина закономерен риск за повторяемост.

# Честотата на хромозомните аберации

- ◆ Във връзка с техния вътреутробен летален ефект, тя е най-висока в спонтанно абортирани плодове до 12 г.с. – 50-60%.
- ◆ Делът им сред мъртвородени плодове е доста по-ниска – 5-6%.
- ◆ Честотата им в живородени деца е 0,5-0,7%.

# Автозомни хромозомни болести

## Обща характеристика

- ◆ Неспецифична клинична картина
- ◆ Едновременно засягане на няколко органи и системи – Множествени вродени аномалии
- ◆ Общи припокриващи се признаци
  - данни за пренатална хипотрофия на плода
  - изоставане постнатално във физическото развитие
  - лицево-черепен дисморфизъм
  - аномалии на вътрешни органи, скелетни, полови и др.
  - намалена жизненост, ранна смъртност
  - изоставане в нервно-психическо/умствено развитие
  - репродуктивни неудачи в семейството

# Синдром на Down – тризомия 21

Честота 1 на 600 до 1 на 1 000 раждания, с възрастова зависимост – нарастване на честота с покачване на майчината възраст (особено след 35 год.)

## Клинични белези:

- ◆ малка глава – брахицефалия, сплоско лице и сплеснат тил
- ◆ монголоидни очни цепки, епикант, хипертелоризъм
- ◆ малък нос, малки диспластични ушни миди
- ◆ мускулна хипотония
- ◆ вродени аномалии на вътрешни органи – сърдечни (40-50%); пилорна стеноза/атрезия
- ◆ умствено изоставане  $IQ < 50$ , обучаеми



# Синдром на Down – тризомия 21

## Цитогенетични варианти:

- ◆ **Свободна тризомия** – 95% от всички случаи. Най-честата форма е ненаследствена (мейотични грешки в майчината гаметогенеза 90%)
- ◆ **Транслокационна** – 3-4% от случаите. Рядко е възможно да бъде наследствена (балансирана транслокация носена от родител)
- ◆ **Мозайка** – 1-2% от случаите, ненаследствена с варираща изява



# Синдром на Patau – тризомия 13

Честота 1 на 12 000  
раждания

## Клинични белези:

- ◆ тежка пренатална хипотрофия,
- ◆ мозъчни аномалии (микроцефалия, холопрозенцефалия),
- ◆ очни аномалии (микрофталмия, катаракта),
- ◆ цепки на устна и небце,
- ◆ полидактилия,
- ◆ аномалии на бъбреци, сърце и др.
- ◆ намалена преживяемост





# Синдром на Edwards – тризомия 18

Честота 1 на 6 000  
раждания

## Клинични белези:

- ◆ пренатална хипотрофия,
- ◆ микроцефалия,
- ◆ изпъкнал тил,
- ◆ микрогнатия,
- ◆ ниско разположени уши,
- ◆ свити в юмрук пръсти на ръцете,
- ◆ аномалии на вътрешни органи
- ◆ висока смъртност.

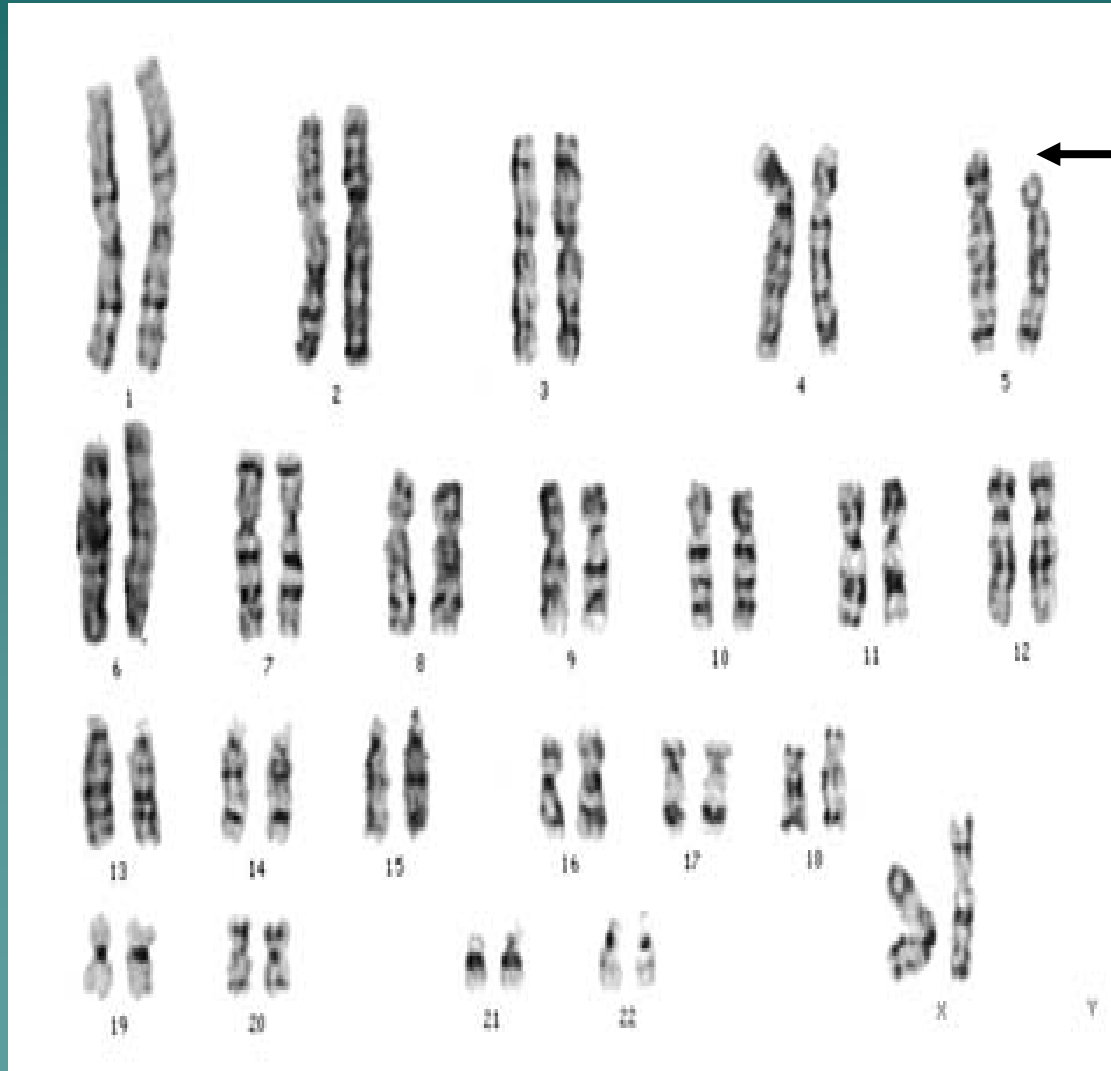




# Синдроми с делеции на хромозоми

- ◆ Синдром "cri du chat" – делеция на късо рамо на 5 хромозома
- ◆ Синдром на Wolf-Hirschhorn – делеция на късо рамо на 4 хромозома
- ◆ Синдром на Prader-Willi – микроделеция на бащината 15 хромозома
- ◆ Синдром на Angelman – микроделеция на майчината 15 хромозома
- ◆ Синдром на DiGeorgi – микроделеция на 22 хромозома

# „cri du chat syndrome”



del 5p

# Хромозомни синдроми със засягане на половите хромозоми – ГОНОЗОМНИ

## Обща характеристика

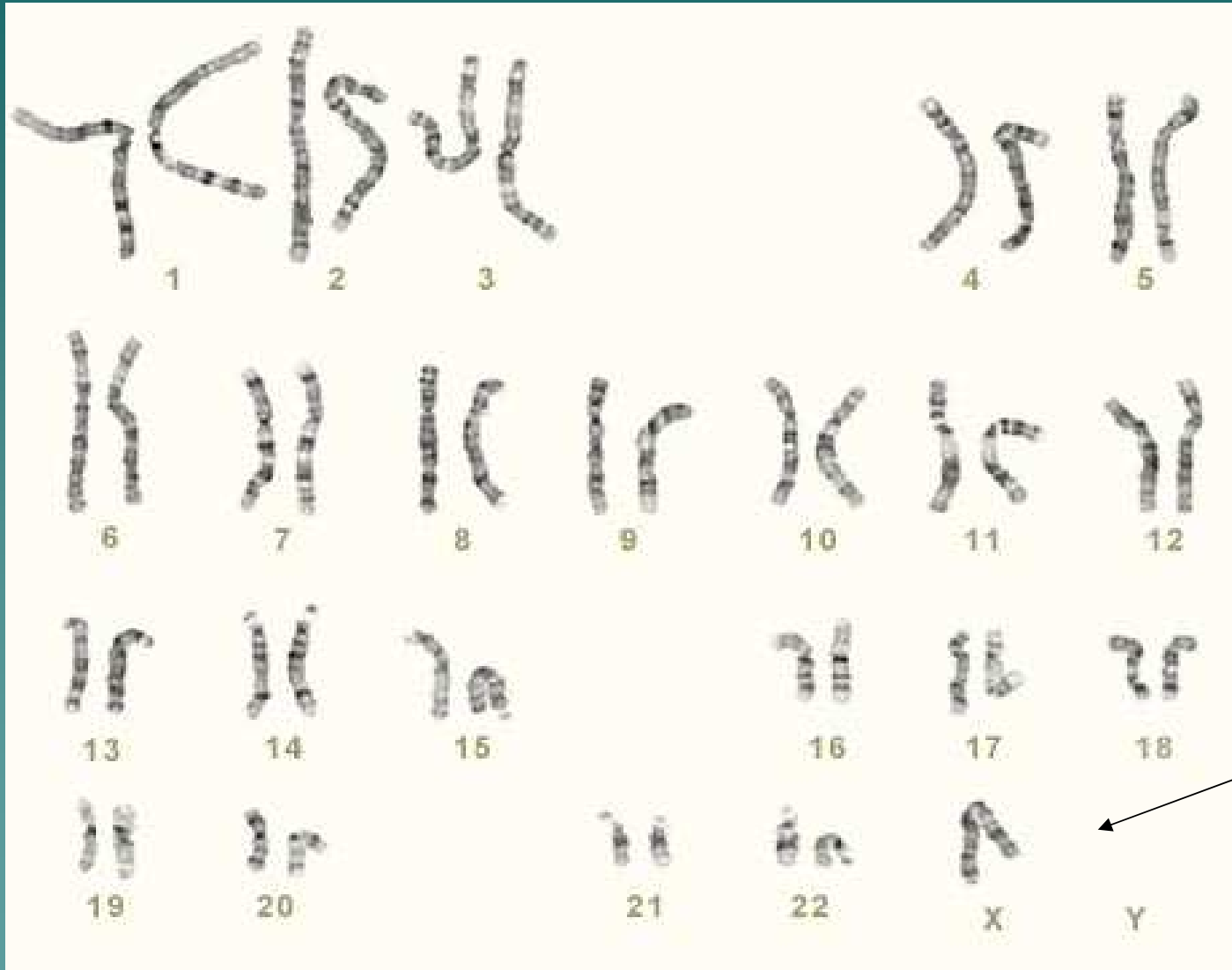
- ◆ Откриват си най-често в пубертета или в периода на полова зрялост, поради нарушения в половото развитие и репродукцията
- ◆ Липсват груби малформации
- ◆ Соматични отклонения – нарушение в ръста
- ◆ Умственото изоставане не е задължително при класическите варианти

# Синдром на Turner – монозомия X

- ◆ Честота 1 на 2 000 родени момичета
- ◆ 90% от ембрионите с монозомия X се абортират спонтанно
- ◆ Признаци при новородено – оток по дорзалната повърхност на дланите и ходилата, антимонголоидни очни цепки, епикант, къс врат, излишък от кожа, вродени сърдечни и бъбречни аномалии
- ◆ Диагнозата се поставя най-често в пубертета – липса на мензис (аменорея), нисък ръст, лицев дисморфизъм, кожна гънка на врата (pterygium colli)
- ◆ Най-общо – неразвити яйчници и стерилитет; необходима хормонална терапия



# Синдром на Turner – 45, X



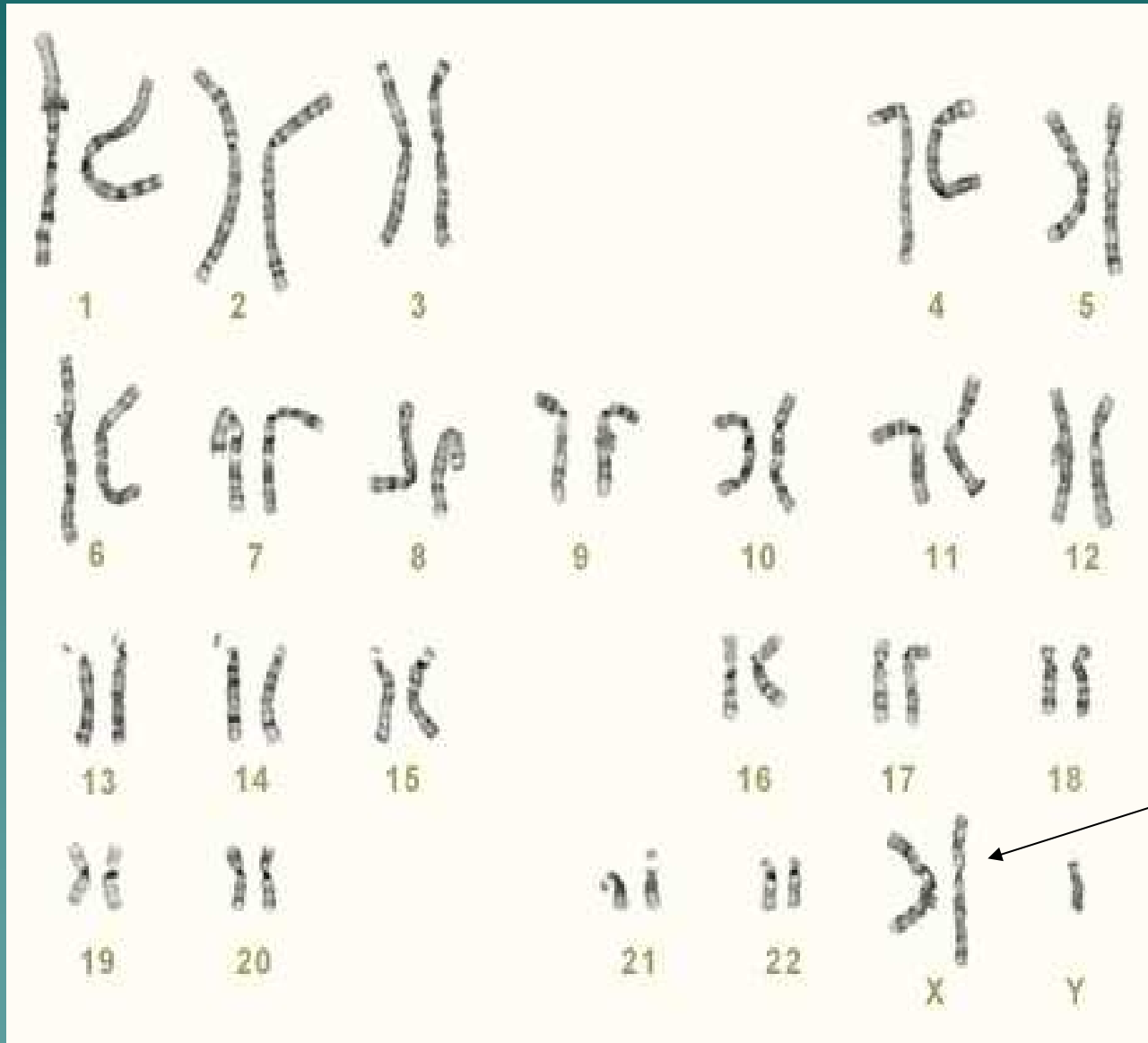
Монозомия X  
при жени



# Синдром на Klinefelter – полизомия X при мъже/ 47, XXУ

- ◆ Честота 1 на 1 000 родени мъже
- ◆ Обикновено асимптоматични, с изключение на стерилитета
- ◆ Хипопластични тестиси, отклонения в спермограмите (azoospermia, oligospermia), намалена продукция на тестостерон
- ◆ Възможни соматични белези: висок ръст, гинекомастия, женски тип конституция
- ◆ Хормоналната терапия подобрява симптомите
- ◆ Редки варианти 48, XXXУ 49, XXXХУ – с тежко умствено изоставане

# Синдром на Klinefelter – 47, XXY



Полизомия X  
при мъже

# Други гонозомни синдроми

## Синдром 47, ХУУ мъже

- ◆ Честота 1 на 1 000, откриват се по-често в институции за престъпници с умствено изоставане
- ◆ Най-често асимптоматични, висок ръст с нормални пропорции, може понижено IQ

## Синдром 47, ХХХ жени

- ◆ Честота 1 на 1 000 жени
- ◆ Възможно е да са с нормален фертилитет, но може и с репродуктивни проблеми (спонтанни аборти, ранен климакс)
- ◆ По-често имат понижено IQ



Роля на хромозомните  
аберации за  
репродуктивните  
неудачи при човека

- Репродуктивни неудачи (спонтанни аборти, мъртви раждания, родени деца с множествени аномалии умиращи в неонаталния период)

Най-често се дължат на наличието в тези зачатия или ембриони на небалансиранни хромозомни аномалии,

- ◆ Тризомии
- ◆ Монозомии
- ◆ Триплоидии

които са тежки, несъвместими с живота и водят до вътреутробна смърт (спонтанен аборт, фетална смърт/мъртвораждање) или ранна смърт след раждање.

# Честота на хромозомните аномалии

- Обща честота на хромозомните аномалии в спонтанни аборти – **средно около 50%**
  
- Дял на отделните видове хромозомни аномалии (ХА)
  - Бройни – **86%** от всички установени ХА
    - Тризомии – 52%
    - Полиплоидии – 21%
    - Монозомии – 13%
  
  - Структурни – **6%** от ХА
  
  - Други ХА – **8%** (предимно мозайки, много рядко двойни или тройни тризомии)

# Честота на хромозомните аномалии

## Тризомии – 52% от ХА в спонтанни аборти

- Дължат се мейотични грешки – неразделяне/non-disjunction най-често в майчината мейоза I, като са ненаследствени
- От всички – 90% са пълни тризомии, 10% мозайки
- Тризомия 16 – най-честата (20-32%) ; концептус с тази аномалия не може да преживее до термин.
- Тризомия 22 – 17%
- Тризомия 15 – 15%
- Тризомия 21 – 8% ниският дял в СПА е свързан с по-високата преживяемост на фетусите с тази ХА и възможност за износване на бременността до термин

## Тези четири типа съставляват около 60% от всички тризомии

- Тризомия 13 – възможно износване на бременност
- Тризомия 14 – в пълна форма е несъвместима с живота не е описана при живородени (освен мозайки)
- Тризомия 18 – възможно износване на бременност

# Балансирани хромозомни изменения

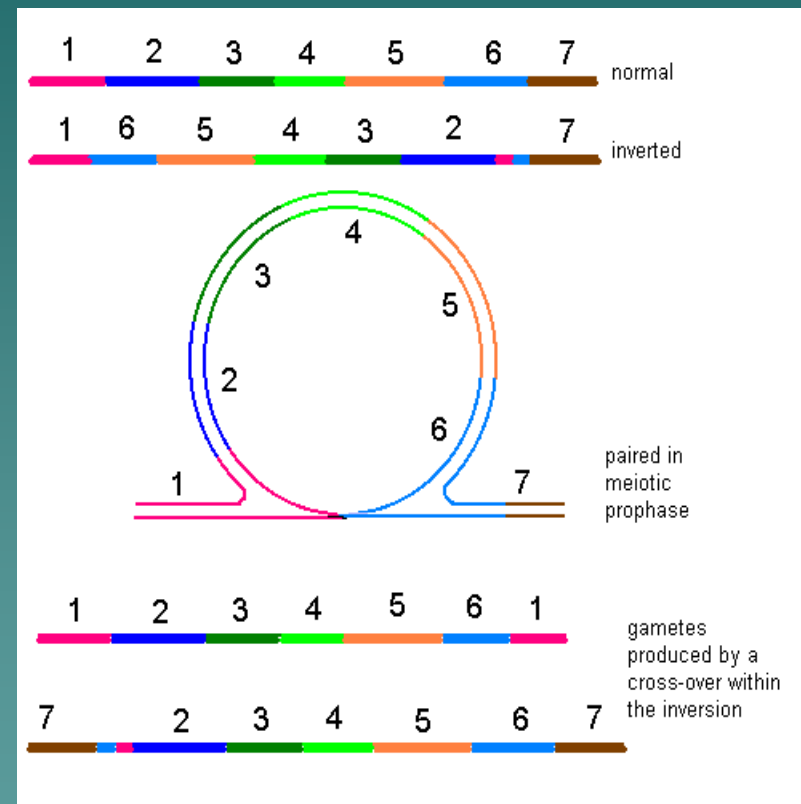
- ◆ Инверсии
- ◆ Транслокации

## Клинично значение за патологията при човека

- ◆ Причина за репродуктивни неудачи (спонтанни аборти, мъртвораждания)
- ◆ Основа на наследствените хромозомни болести

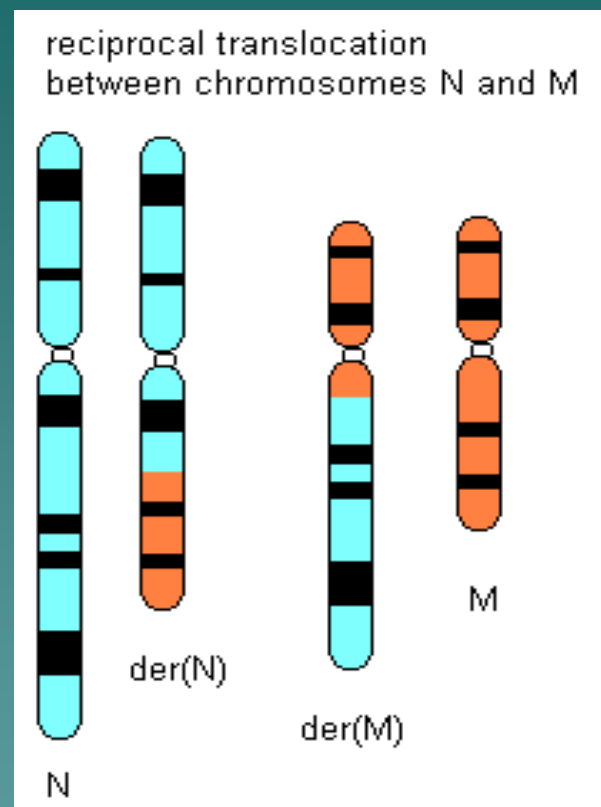
# Инверсия

- ◆ **Ефект** - Това преустройство не води до промяна в общото количество на генетичния материал, а само в подреждането му, затова хетерозиготното носителство на инверсия обикновено не е свързано с фенотипна изява, т.е. е балансирано.
- ◆ **Рискове** - Възможност за носителят да образува гамети с дисбаланс и зачеване на плод с аномалии, изход на бременността – аборт или родено дете с малформации.



# Транслокация

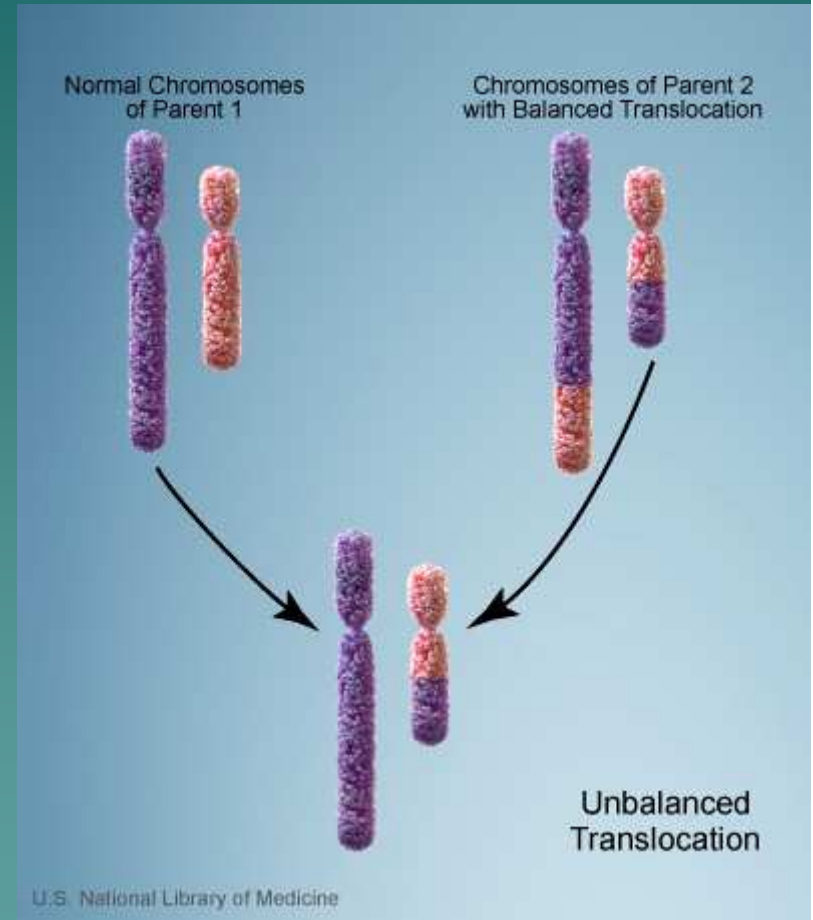
- ◆ **Реципрочна** – разкъсване на две хромозоми в по една точка с реципрочна обмяна на фрагментите, без промяна в общото количество материал, т.е. балансирано изменение.



# Транслокация

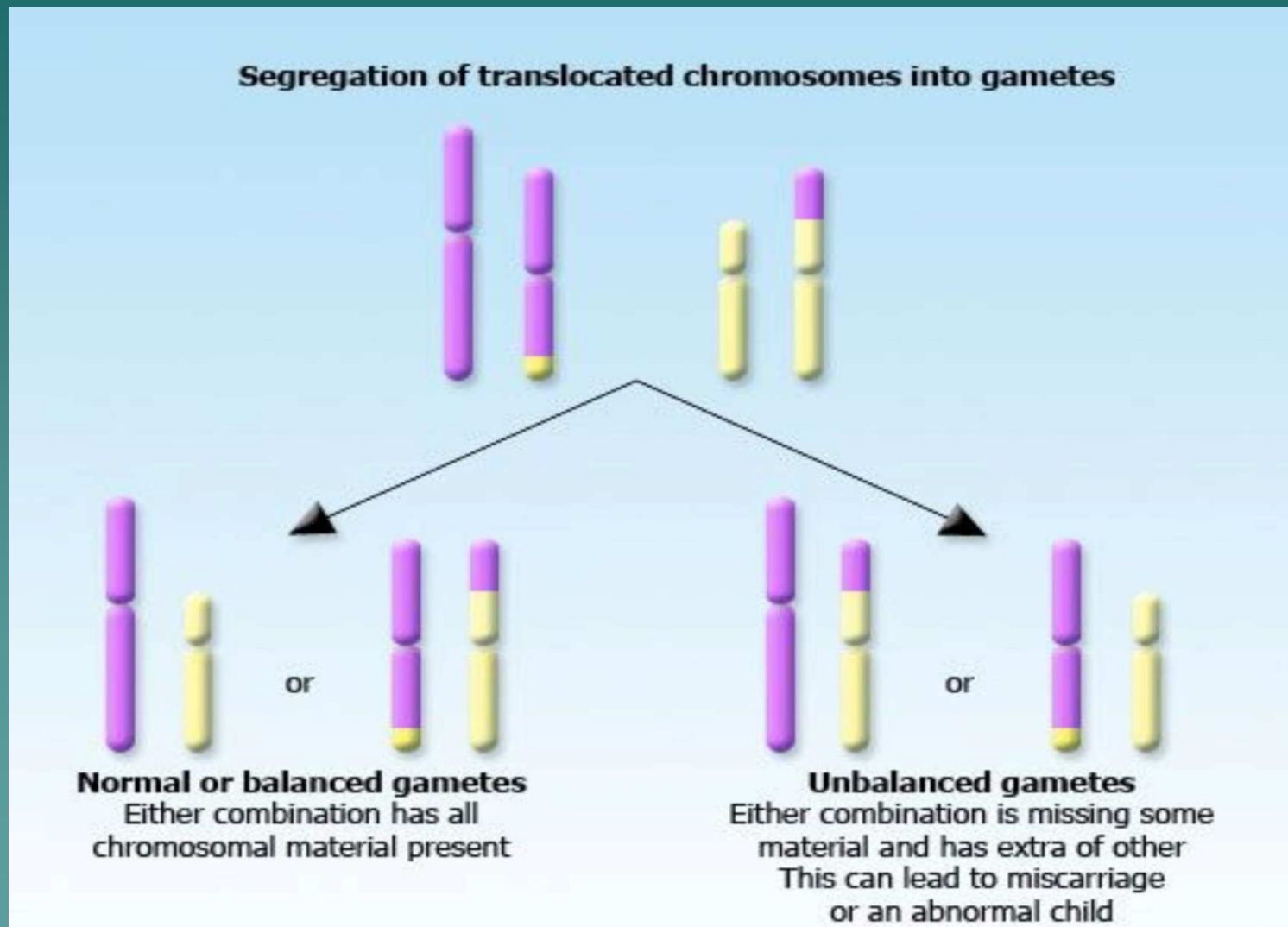
## ◆ Клиничен ефект

- Носителството на балансирана транслокация не е свързано с фенотипен ефект
- Възможност в гаметогенезата на носителя да се образуват гамети с хромозомен дисбаланс и риск за зачеване на плод с хромозомна аномалия:  
изход – спонтанен аборт или раждане на малформативно дете





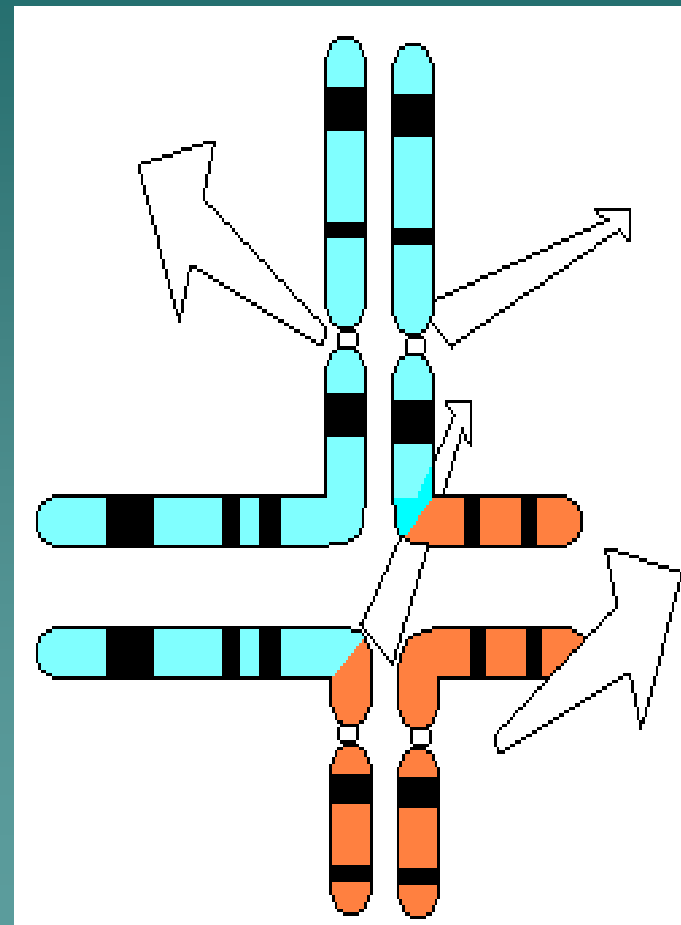
# Разделяне на хромозомите от реципрочната транслокацията в образуващите се гамети



# Транслокация

- ◆ Генетични  
последствия...

Формиране на  
анеуплоидни гамети  
(небалансирани)

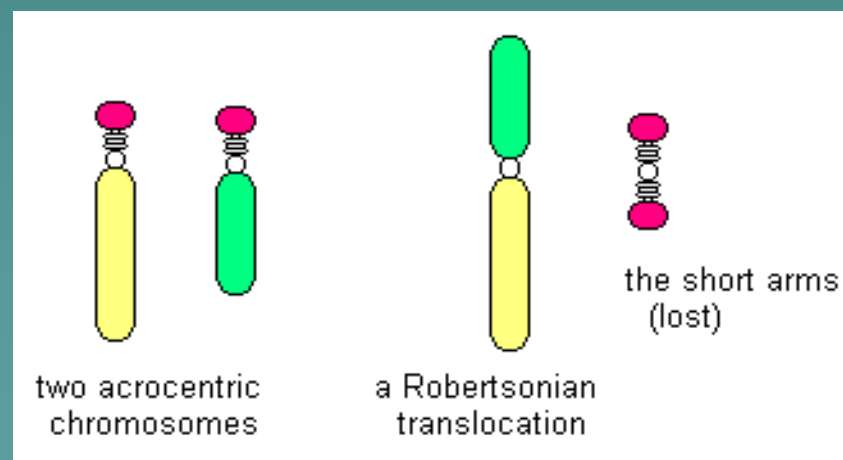
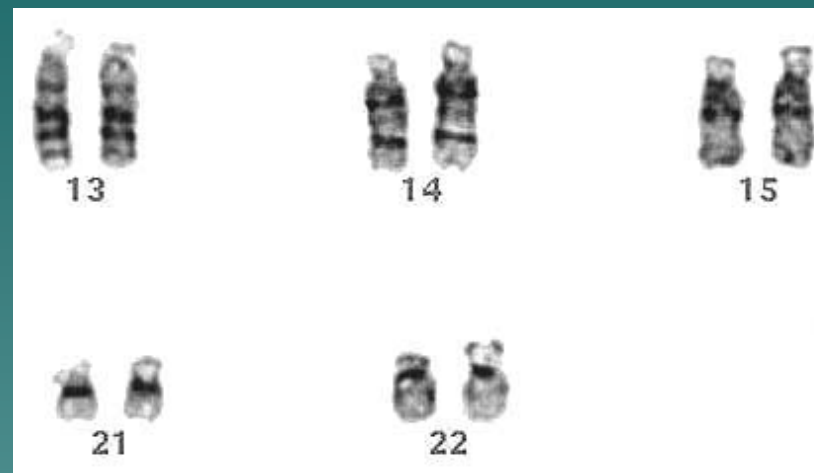


# Транслокация

- ◆ **Робертсонова** – свързване на дългите рамена на две акроцентрични хромозоми, чрез сливане в центромера.

## Клиничен ефект

- Хетерозиготните **носители на робертсонови транслокации са фенотипно здрави**, т.е. преустройството е балансирано, защото късите рамена на участващите акроцентрични хромозоми, които се губят при преустройството не съдържат структурни гени.
- Рискове за формиране на гамети с хромозомен дисбаланс и риск за потомството





# Балансирани хромозомни изменения

## Клинично значение за патологията при човека

- ◆ Те стоят в основата на наследствените хромозомни болести и част от репродуктивните неблагоприятия (спонтанни аборти, мъртвораждания).
- ◆ **Носителите** на балансирани хромозомни изменения (инверсии, транслокации) **са фенотипно здрави лица**, които в гаметогенезата си **могат да създават гамети с небалансиран кариотип**, а оттам и зиготи с хромозомни отклонения.

# Балансирани хромозомни изменения

## Клинично значение за патологията при човека

- ◆ Съдбата на тези зачатия може да бъде различна, във връзка с вътреутробния летален ефект от хромозомните аномалии:
  - такива бременности могат да завършат със спонтанен аборт, мъртво раждане и
  - в по-редки случаи с раждане на дете с хромозомна аномалия (с множествени малформации).
- ◆ По тази причина, **балансираните хромозомни изменения се откриват по-често сред двойки с репродуктивни неудачи (стерилитет, спонтанни аборти, мъртво раждания, родени деца с множествени малформации).**