

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни -

- Это наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.
- Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет 1%, среди спонтанных абортов 20% эмбрионов имеют аномальный кариотип.

- **В ядре каждой клетки содержится 46 хромосом.**
- **Набор хромосом каждого индивида называется кариотип.**
- **Из 46 хромосом 44 или 22 пары называются аутосомами,**
- **Последняя пара - половые у женщин XX, у мужчин XY.**

Обозначение групп хромосом

- Группа А – 1-3 пары,
- Группа В – 4-5 пары
- Группа С - 6-12 пары и X хромосома
- Группа D – 13-15 пары
- Группа E – 16-18 пары
- Группа F – 19-20 пары
- Группа G – 21-22 пары
- X и Y - половые хромосомы

- Во всех парах хромосом одна получена от отца, вторая от матери.
- Хромосомы одной пары называются **гомологами**.
- В каждой хромосоме имеется перетяжка, которая называется **центромерой**.
Центромера делит хромосому на **короткое (p) и длинное (q) плечо**.

- По положению центромеры хромосомы классифицируются на:
 - метацентрические,
 - субметацентрические
 - ацентрические.

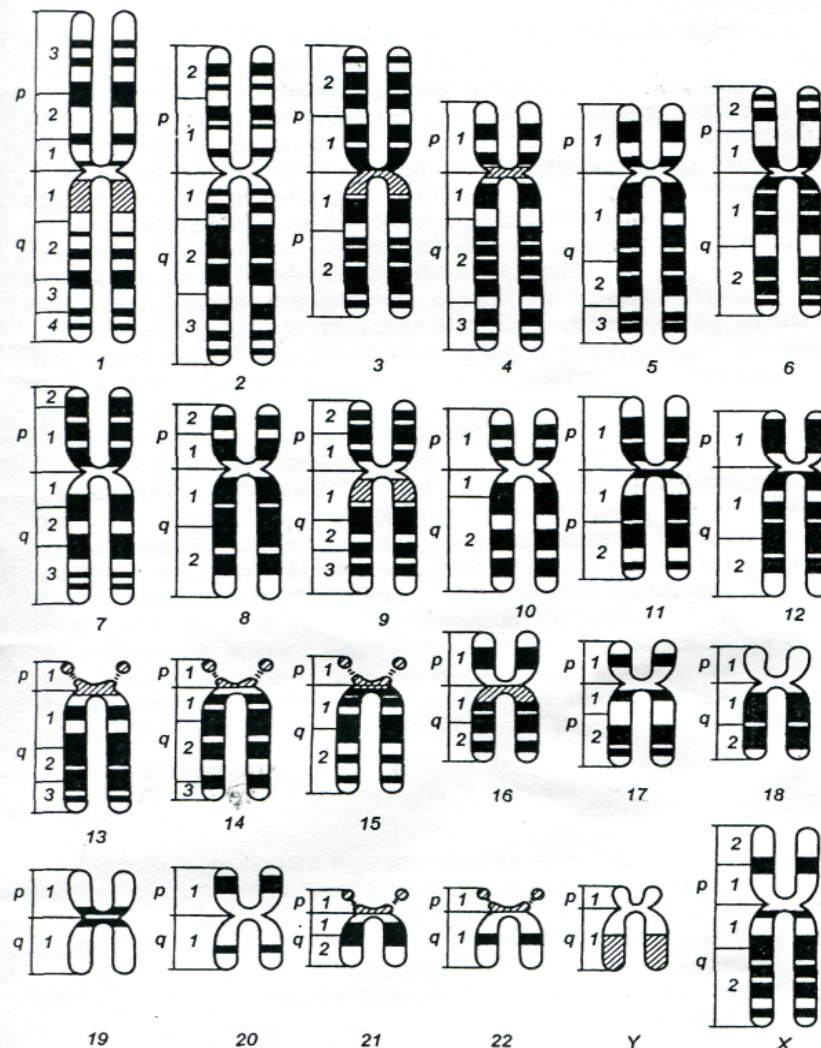


Рис. 8.3. Дифференциальная окраска хромосом Q-, G- и R-методами.

На идеограмме показаны короткие и длинные плечи хромосом, области пронумерованы согласно номенклатуре, принятой Парижской конференцией в 1971 г. Всего на идеограмме показано 300 сегментов хромосом.

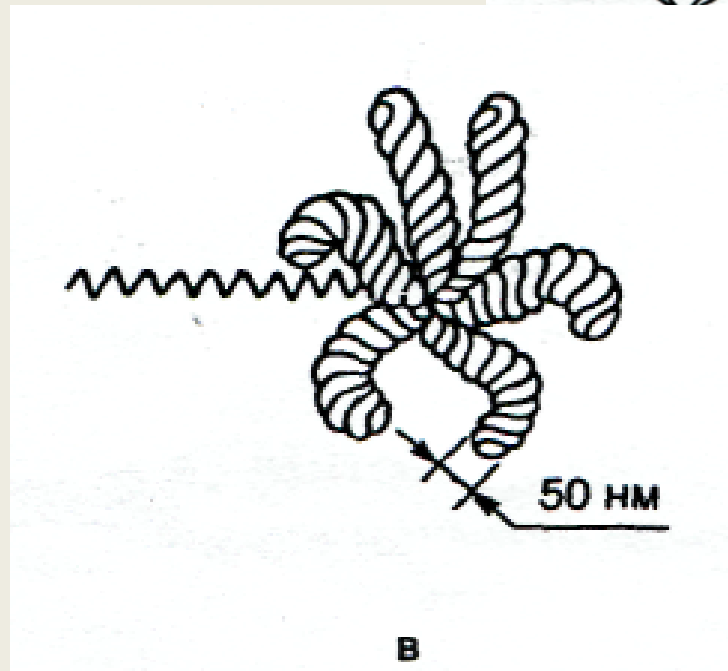
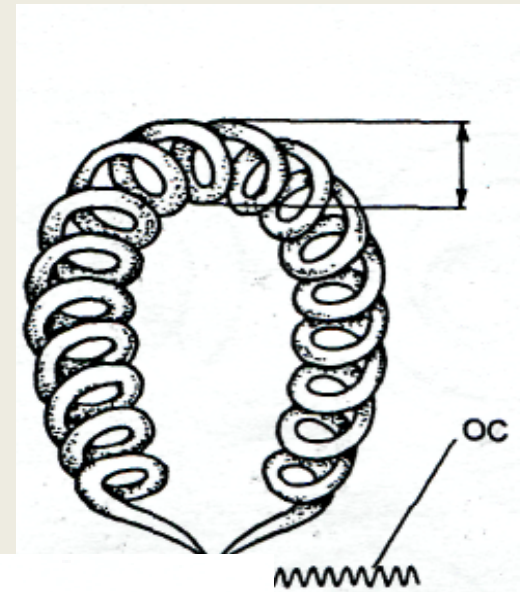
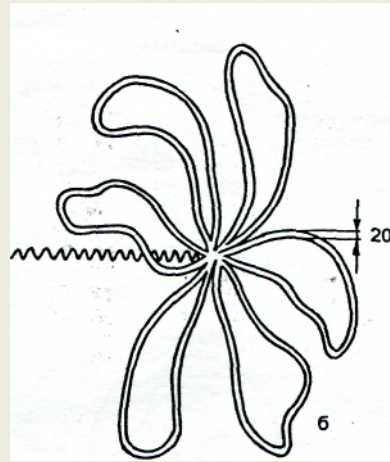
Светлая окраска характерна для негативных Q- и G-сегментов, позитивных R-сегментов; темная окраска характерна для позитивных Q- и G-сегментов, негативных R-сегментов; заштрихованы сегменты с варьирующей интенсивностью окраски (из: А.Ф. Захаров и соавт. Хромосомы человека: Атлас. — М.: Медицина, 1982. — С. 52).

- Концевые части каждой хромосомы называют **теломерами**.
- Теломеры играют важную роль в сохранении стабильности хромосом.
- В теломерах содержится большое число повторов нуклеотидов, называемых **тандемные повторы**.

- Поперечные полосы называются **сегменты**.
- Схема сегментов хромосом называется **идеограммой**.
- Счет идет от центромеры.
- Слабо окрашенные сегменты образуют **эухроматин**,
темно окрашенные – **гетерохроматин**.

- **Эухроматиновые районы** хромосом содержат активно экспрессирующие гены.
- **Гетерохроматиновые районы** включают неактивные гены, неэкспрессирующиеся последовательности ДНК.

- Упаковка ДНК в хромосомах очень сложная. Если бы геномная ДНК была представлена в виде простой 2-х нитевой спирали, то она протянулась бы на 2 метра. При упаковке ДНК используется все тот же принцип спирали, но он представлен несколькими уровнями, образуя нуклеосомы и соленоид. В результате сложной упаковки исходная молекула ДНК уменьшается 10 000 раз.



Типы хромосомных мутаций:

- численные

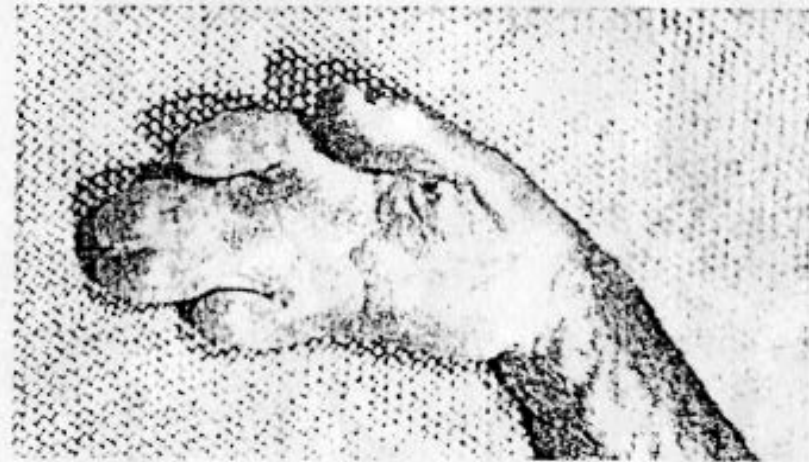
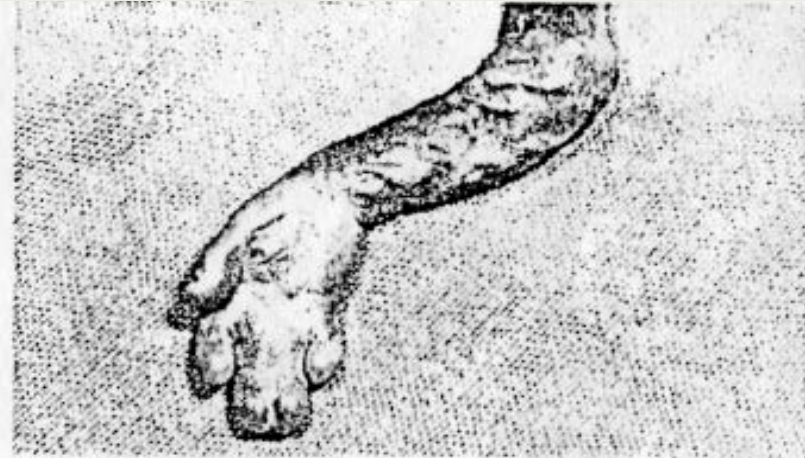
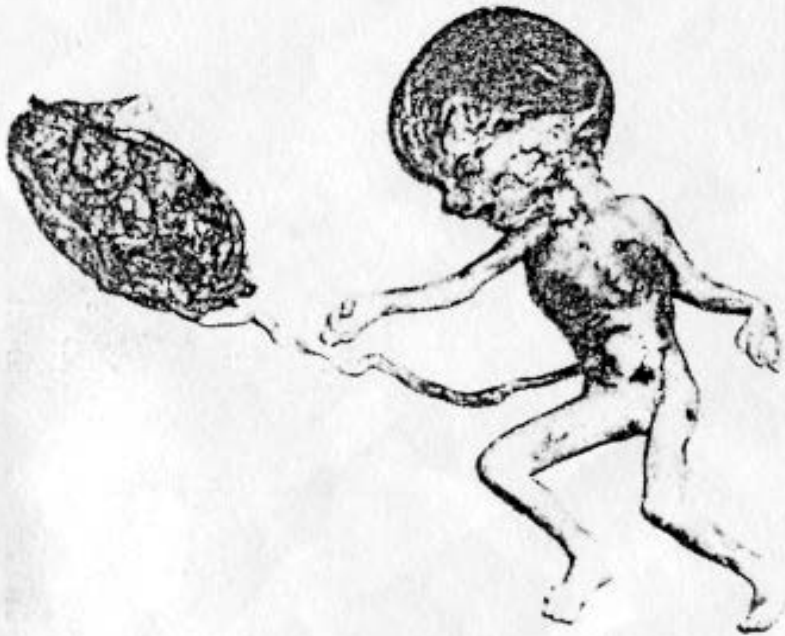
- структурные

Численные мутации

Анэуплоидия – это потеря или появление дополнительных хромосом.

Полипloidия – это увеличение гаплоидного набора хромосом ($3n$, $4n$)

triploidy 69, XXX



Структурные мутации

Делеция – должно быть 2 разрыва с потерей хромосомного материала между разрывами.

Дупликация – это удвоение хромосомного материала между двумя разрывами.

Транслокация – это перенос хромосомного материала с одной хромосомы на другую. Как правила должно быть 3 разрыва.

При разрывах одновременно в двух хромосомах и обмене свободными сегментами без потери генетического материала, такие транслокации называются ***реципрокными***.

При транслокации между двумя акроцентрическими хромосомами с потерей коротких плеч образуется одна метацентрическая хромосома вместо двух акроцентрических. Такие транслокации называются ***робертсоновскими***.

Инверсия – это поворот участка хромосом между 2 разрывами на 180° .

Кольцевая хромосома – это разрыв с потерей концевых теломер, с последующим их воссоединением. Встречается после лучевой терапии.

Изохромосома – это потеря целого плеча (короткого или длинного).

Мозаицизм

(мозаичная форма болезни)

- Хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления в результате чего развивается организм с клетками разной хромосомной конституции (2 типа и более)

Для точной диагностики хромосомной патологии необходимо определить:

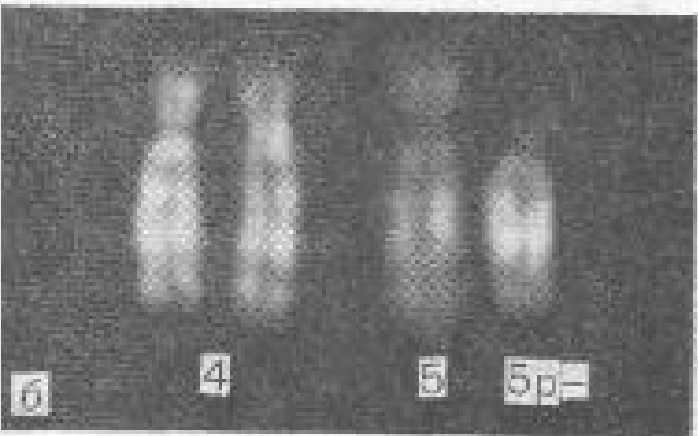
- тип мутации
- вовлеченную в процесс хромосому
- форму (полная или мозаичная)
- вид болезни (спорадический случай или наследственный)

Del 7 q 34 - qter



Синдром кошачьего крика (del 5 p15)

- Описан Леженом в 1963г.
- Характеризуется изменением гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортаника, необычайная складчатость слизистой оболочки).
- Имеются стигмы (лунообразное лицо, микроцефалия, гипертелоризм, микрогения, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, плоская спинка носа, низкорасположенные деформированные ушные раковины, прогрессирующее психомоторное недоразвитие).



Синдром Дауна

- Первой аномалией аутосом, описанной у человека, была аномалия, вызывающая синдром Дауна (J.Down, англ.врач, 1828-1896).
- При этом синдроме во всех клетках 21 хромосома представлена не двумя гомологами, а тремя – это простая трисомия по 21 хромосоме.
- Транслокационная и мозаичная формы встречаются реже

- Частота 1:700, но у пожилых женщин их частота выше, чем у молодых.
- Риск рождения ребенка с синдромом Дауна в возрасте до 20 лет составляет 1:2325, в возрасте 45 и старше – 1:45.
- Ежегодно только в России 2400 рождается детей с синдромом Дауна, 50% доживают до 10 лет, 44% до 60.
- По данным ВОЗ прямые затраты на содержание ребенка инвалида – 40 тыс. долларов в год.

- Согласно современным гипотезам в патологический процесс вовлекаются не только гены 21 хромосомы, но и гены других хромосом, возникает дисбаланс, ведущие к апоптозу и потере нейронов.
- Умственная отсталость обусловлена процессом нейродегенерации.

Цитогенетические варианты синдрома Дауна

- Простая трисомная форма
- В 80% случаев нерасхождение обусловлено материнским наследованием, в 20% - гаметическое наследование по отцовской линии. Причины такой разницы неясны.
- Небольшая доля детей имеют мозаичные формы синдрома Дауна – 46,ХУ\47,ХУ,21.
- Примерно 4% имеют транслокационную форму по типу робертсоновских слияний (46,ХХ,t13\21).
- 50% транслокационных форм наследуются от родителей- носителей.
- 50% - это транслокации, возникшие как новые мутации

Основные клинические симптомы синдрома Дауна

- **Задержка роста**
- **Умственная отсталость**
- **Плоский затылок**
- **Диспластичные уши**
- **Много ульнарных петель на кончиках пальцев**
- **Обезьянья складка на ладони**



Симптомы синдрома Дауна

- **Широкое плоское лицо**
- **Раскосые глаза**
- **Эпикант**
- **Короткий нос**
- **Маленькое арковидное небо**
- **Зубные аномалии**



Синдром Дауна

**Короткие и
широкие кисти
Клинодактилия
Врожденный
порок сердца
Мегаколон
Низкий
иммунитет
Склонность к
лейкозам**



Синдром Патау

- Впервые описан Бертолини в 1875 г.
- В 1960 г. Патау установил его этиологическую связь с хромосомной абберацией 13 хромосомы
- Цитогенетически синдром Патау встречается в виде простой полной трисомии 13 ($47XX,+13$), транслокационной формы ($46,XX,t\ 13/21$) и мозаичной ($46,XX / 47,XX+13$)

Основные диагностические критерии синдрома Патау

- **Умственное и физическое недоразвитие**
- **Микроцефалия**
- **Микроофтальмия**
- **Низкорасположенные, деформированные ушные раковины (глухота)**
- **Дефекты кожи и костей черепа**



а



б

Новорождённый с синдромом Патау.

Тригоцефалия (б); двусторонняя расщелина верхней губы и нёба (б); узкие глазные щели (б); низко расположенные (б) и деформированные (а) ушные раковины; микрогения (а); флексорное положение кистей.

- Гипотелоризм
- Одно- или двусторонняя расщелина губы и неба
- Полидактилия
- Флексорные аномалии пальцев
- Изменения ногтей
- Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок



Синдром Патау

- Праворасположенное сердце
- Кистозные почки
- Удвоение мочеточников
- Гидронефроз и гидроуретер
- Пупочная грыжа
- Повышенная сегментация ядер нейтрофилов
- Крипторхизм
- Двурогая матка

Синдром Эдвардса

- **Описан в 1960 г. Эдвардсом при цитогенетическом исследовании ребенка с множественными аномалиями развития.**
- **Почти во всех случаях обусловлен простой трисомной формой (47,XX,+18), мозаицизм отмечают в 10% случаев (46,XX / 47,XX +18)**

Синдром Эдвардса

- Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3, причины преобладания патологии у девочек неясны.
- Распределение возраста матери с двумя пиками: 25-30 и 40-45 лет
- 30% умирают в первый месяц
- 50% - на втором из-за врожденных дефектов, до 1 года доживают около 10%

Основные диагностические критерии синдрома Эдвардса

- Умственное и физическое недоразвитие
- Долихоцефалия с выступающим затылком
- Незаращенные швы и широкие роднички при рождении
- Гипертелоризм
- Высокие надглазные валики
- Низкорасположенные деформированные ушные раковины



Флексорное положение пальцев

Микро- и ретрогнатия

Дуги на 3 и большем количестве пальцев

Короткая грудина

Отсутствие одной пупочной артерии

Открытый боталлов проток

Дефект межжелудочковой перегородки



Синдром Эдвардса

- Подковообразная почка
- Дивертикул Меккеля
- Ограниченная абдукция в бедренных суставах
- Мышечная гипертония
- Пяточная стопа и наружная косолапость (ноги типа «качалки»)
- Гидроамнион и маленькая плацента



Синдром Шерешевского - Тернера

- Впервые был описан в 1925 г.
- Основной причиной синдрома является отсутствие одной из половых хромосом (кариотип 45,X), возможны и морфологические изменения X-хромосомы (делеция коротких или длинных плеч), различные типы мозаицизма (45,X /46,XX; 45,X / 47,XXX)

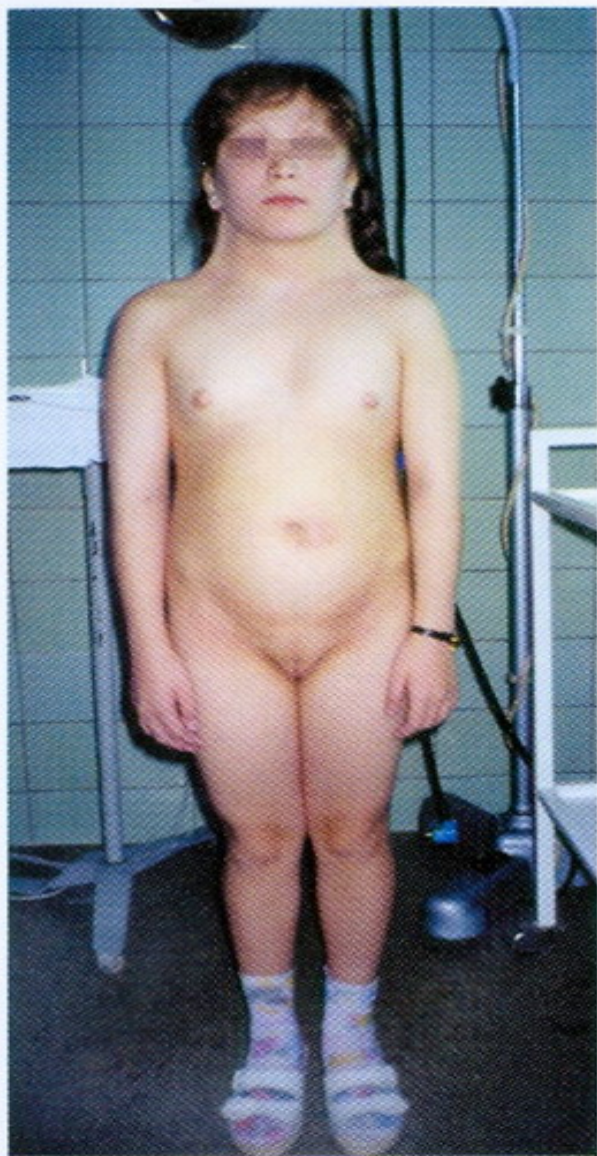
Клиника синдрома Шерешевского Тернера

- Половой инфантилизм, низкорослость.
- Эпифизарные зоны роста долго остаются открытыми, рост замедлен, конечный рост не более 135 см.
- Характерным является короткая шея с низкой линией роста волос на затылке и крыловидные складки кожи на шее, придающие больным схожесть с «сфинксом».

Клиника синдрома Шерешевского Тернера

- вторичные половые признаки не выражены, молочные железы не развиваются, не происходит пубертатных изменений сосков и ареол.
- Матка недоразвита и определяется ректально в виде тяжа. При лапаротомии на месте яичников обнаруживают рудименты из соединительной ткани.
- Бывают пороки внутренних органов – коарктация аорты, ДМЖП, ОАП, разнообразные почечные аномалии.





**Рисунок 13. Больная 14 лет.
Синдром Шерешевского-Тернера.
Крыловидные складки на
шее "голова сфинкса"**

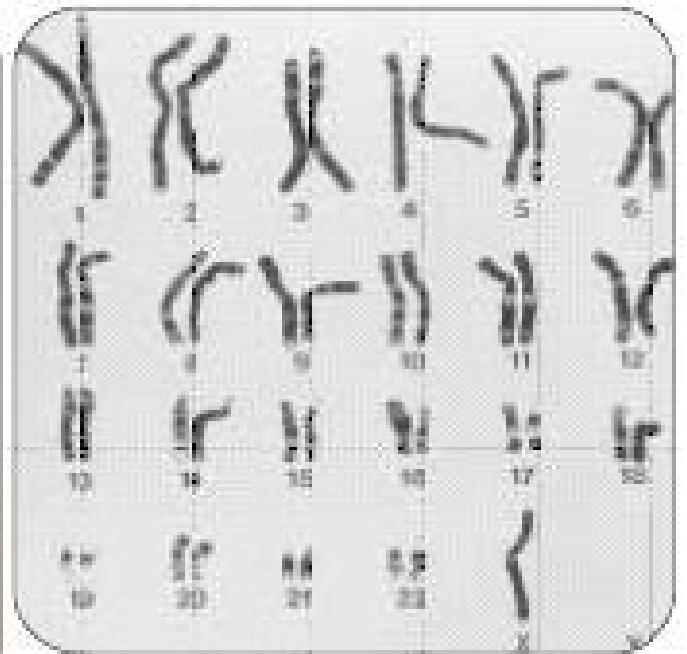
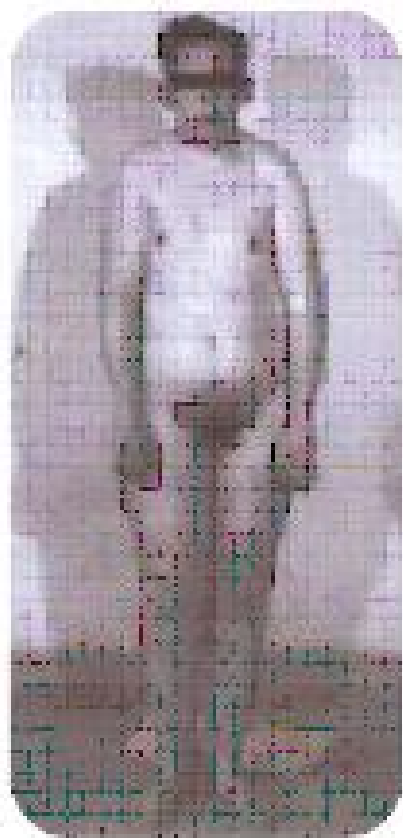
Синдром Клайнфельтера

- Полисомия по половым хромосомам представлена тремя вариантами:
 - 1) полисомия X-хромосомы при моносомии Y – 47,XXY, 48,XXXY, 49,XXXXY.
 - 2) полисомия по Y при моносомии по X -47,XYY; 48,XYYY
 - 3) полисомия как по X, так и по Y: 48,XXYY; 49,XXXYY.

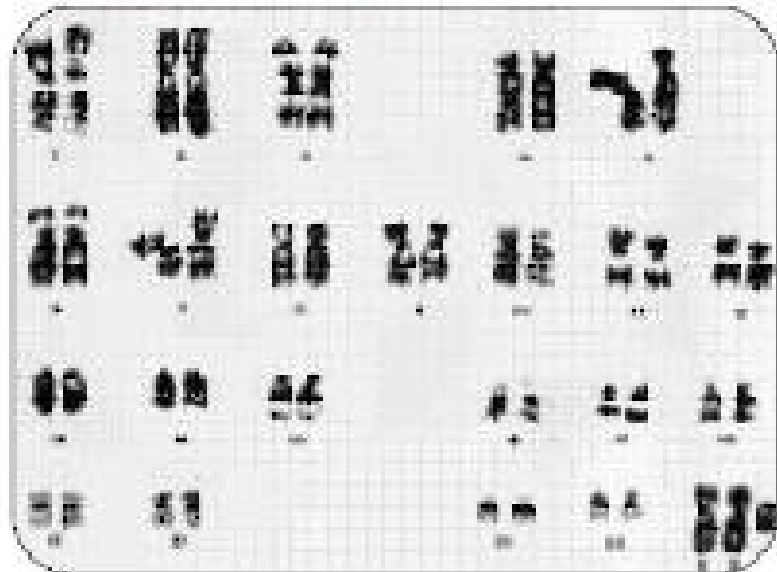
- Синдром Клайнфельтера описан в 1942
- Характерной особенностью синдрома является недостаточная гормональная активность яичек в периоде пубертата и появление ряда черт, свойственных женскому организму.

Синдром Кляйнфельтера

- Больные высокого роста, пропорции тела евнухоидные, отмечаются тенденции к женскому строению скелета (узкие плечи, широкий таз), отложение жира по женскому типу, гинекомастия, скудная растительность на лице или совсем отсутствует.
- Гистологически в яичках обнаруживают различной степени гиалиноз семенных канальцев, дегенерацию канальцевого эпителия.



Слева: Синдром Клайнфельтера – генотип XXY, фенотип мужской. Семейные случаи - транслокация гена SRY на аутосому. Фенотип мужской при генотипе XX.



Справа: Синдром Тернера – индивид генотипа XO, фенотип женский.



MedUniver.com
все по медицине...

A

B