

# Choroby genetyczne związane z płcią

Lek. med. Sylwia Wenclewska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej UM w Łodzi

Przyczyną ponad 4000 chorób człowieka jest uszkodzenie materiału genetycznego. Zmiany mogą dotyczyć jednego genu, albo wielu genów jednocześnie.

Chorobę genetyczną można odziedziczyć po jednym z rodziców lub po obojgu z nich.

Choroba genetyczna może być wynikiem mutacji zachodzącej w zarodku, tuż po zapłodnieniu.

## Choroby sprzężone z płcią są determinowane przez obecność alleli na chromosomie X.

Przy chorobach recesywnie dziedziczonych, aby choroba ujawniła się u kobiety, oba chromosomy X muszą posiadać recesywny allel (kobieta musi być homozygotą, heterozygotyczna kobieta jest nosicielką), natomiast choroba ujawni się u mężczyzny gdyż posiadają oni tylko jeden chromosom X (samiec jest hemizygotą).

Czasem u kobiet heterozygot obserwuje się wystąpienie takiej choroby bez pełnych objawów klinicznych ze względu na **lionizację** czyli losową inaktywację jednej kopii chromosomu X.

Istnieją także choroby sprzężone z płcią o dziedziczeniu dominującym, do nich należy np. zespół Retta.

# Do chorób sprzężonych z chromosomem X należą, między innymi:

dystrofia mięśniowa Duchenne'a

choroba Menkesa

adrenoleukodystrofia

zespół Alporta

zespół Bartha

dystrofia mięśniowa Beckera

choroba Charcota-Mariego-Tootha

zespół Coffina-Lowry'ego

choroba Fabry'ego

zespół łamliwego chromosomu X

hemofilia A

hemofilia B (choroba Christmasy)

zespół Lescha-Nyhan

zespół Rett (XLA)

rybia łuska sprzężona z chromosomem

# Choroba Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Duchenne'a

- to najczęstsza prowadząca do śmierci dziedziczona recesywnie choroba sprzężona z płcią
- częstość występowania wynosi ok. 1:3500 urodzeń chłopców
- łagodniejsza postać – **dystrofia mięśniowa Beckera (BMD)** występuje z częstością ok. 1:18 000
- ze względu na sposób dziedziczenia zapadają na nią niemal wyłącznie chłopcy – istnieją pojedyncze przypadki wystąpienia DMD u dziewczynek z zespołem Turnera (jeden chromosom X)
- w  $\frac{2}{3}$  przypadków DMD/BMD jest skutkiem mutacji przekazywanej synowi przez matkę, która jest nosicielką defektywnego genu recesywnego, w pozostałych choroba wywołana jest nowo powstałą mutacją.

# Choroba Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Duchenne'a

- choroba ma charakter postępujący, początkowo zajmuje mięśnie szkieletowe, potem także mięsień sercowy – prowadząc do kardiomiopatii.
- pierwsze objawy występują w wieku 3–8 lat.
- obejmują opóźniony rozwój ruchowy, kaczkowaty chód i kłopoty z bieganiem oraz chodzeniem po schodach. Chorzy przy wstawaniu pomagają sobie rękami (objaw Gowersa). W wieku 12 lat większość chorych nie jest już w stanie samodzielnie chodzić. Często występuje kardiomiopatia.
- średni okres przeżycia wynosi w USA 28 lat (Duchenne'a) i 45 (Beckera), do śmierci dochodzi najczęściej w wyniku niewydolności oddechowej lub niewydolności krążenia
- w przypadku dystrofii mięśniowej Beckera objawy występują między 5. a 25. rokiem życia, przebieg choroby jest łagodniejszy, czas życia pacjentów jest dłuższy.

# Choroba Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Duchenne'a

## DIAGNOSTYKA

- badania genetyczne na obecność mutacji w genie kodującym dystrofinę (także badania prenatalne)
- badania biochemiczne (badanie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy)
- biopsja mięśnia (cechy miopatii, brak lub nieprawidłowa dystrofina w badaniu immunocytochemicznym)
- EMG, EKG, USG serca, spirometria, gazometria

## Diagnostyka preimplantacyjna

pozwała wykryć mutację jeszcze przed implantacją zarodka w jamie macicy. W przypadku obecności mutacji, można zrezygnować z implantacji zarodka obciążonego tą jednostką chorobową

# Choroba Duchenne'a, dystrofia mięśniowa Duchenne'a

## LECZENIE

- jak dotąd nie ma skutecznej terapii leczącej dystrofię mięśniową
- terapia sterydami we wczesnych etapach może opóźniać postęp choroby
- nowoczesne metody rehabilitacji, połączone z zabiegami ortopedycznymi, mogą wydłużyć zdolność do utrzymywania pozycji stojącej
- poradnictwo genetyczne powinno obejmować wszystkie rodziny, w których stwierdzono występowanie DMD lub BMD.



Od lat 90-tych prowadzone są badania nad rozwojem terapii genowej dla DMD i BMD.

Badania prowadzone na myszach modelowych pozwoliły na przetestowanie wielu strategii terapeutycznych.

Od około 2005 roku możliwe jest wyleczenie myszy z dystrofii mięśniowej. Niestety jakiegokolwiek próby przeniesienia terapii genowej na leczenie pacjentów nie powiodły się jak dotychczas.

Aktualnie prowadzone są testy kliniczne lub przedkliniczne terapii na dystrofię DMD z zastosowaniem metody tzw. exon skipping (modyfikowane oligo lub morfolino oligo), terapii komórkami macierzystymi oraz klasyczna terapia genowa (w tym exon skipping, rekombinacja homologiczna czy wymiana genu).

# Zespół Alporta

- uwarunkowane genetycznie, postępujące schorzenie nerek, charakteryzujące się hematurią, często skojarzoną z neurogenną głuchotą i zmianami w obrębie narządu wzroku. Opisany w 1927 przez Cecila Alporta
- choroba może być dziedziczona w sposób dominujący w sprzężeniu z chromosomem X i w sposób autosomalny recesywny

Zlokalizowano kilka genów, których mutacja powoduje zespół Alporta. Są to:

**COL4A5** (locus Xq22.3) – koduje łańcuch alfa-5 kolagenu błony podstawnej (kolagen typu IV), jego mutacja jest najczęstszą przyczyną zespołu Alporta;

**COL4A3** (locus 2q36-q37) – koduje łańcuch alfa-3 kolagenu błony podstawnej;

**COL4A4** (locus 2q36-q37) – koduje łańcuch alfa-4 kolagenu błony podstawnej;

**COL4A6** (locus Xq22.3) – ocenia się, że mutacje tego genu przypuszczalnie odpowiadają za 50% przypadków zespołu Alporta sprzężonego z X, w których nie znaleziono mutacji w genie **COL4A5**; mutacja tego genu występuje u pacjentów z zespołem Alporta połączonym z rozsianą mięśniakowatością.

## DIAGNOSTYKA

- ze względu na dużą heterogenność w zespole Alporta diagnostykę przeprowadzić można z zastosowaniem wielu technik.
- właściwą wydaje się tutaj diagnostyka oparta na markerach zmutowanych genów.
- w badaniach naukowych mutacje wykrywano metodą Southern blotting.

### Rozpoznanie choroby potwierdzić można:

- metodami immunohistochemicznymi (używając przeciwciał skierowanych przeciwko epitopom charakterystycznym dla produktów genów COL4A3, COL4A4, COL4A5);
- badaniami ultrastrukturalnymi bioptatów nerki (bazując głównie na zmianach w obrębie GBM) (podkreślić należy, że nie wszystkie materiały z biopsji pochodzące od pacjentów z zespołem Alporta wykazują takie zmiany).
- najprostszą metodą typowania nosicieli wydaje się typowanie oparte na markerach zmutowanych genów.

## OBJAWY

Zespół Alporta objawia się:

- krwinkomoczem lub białkomoczem, często też obecnością w moczu różnego rodzaju wałeczków i leukocyturią
- nawracającymi epizodami krwiomoczu makroskopowego, bólu głowy lub obrzęku twarzy, który towarzyszy chorobom infekcyjnym wieku dziecięcego czy zwykłym przeziębieniom we wczesnym dzieciństwie; te objawy mogą niemal zniknąć, lecz powracają, wyraźniejsze, podczas kolejnych infekcji
- silniej lub słabiej zaznaczonym nadciśnieniem
- stopniową obustronną neurogenną głuchotą (30-50% przypadków), nieobecną w okresie niemowlęctwa, ale pojawiającą się najpóźniej około 30. roku życia; początkowo głuchota dotyczy wyższych tonów

- zmianami ocznymi: zaćmą tylną podtorebkową, stożkowatością przednią soczewki, kulistością soczewki, oczopląsem, barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, ślepotą; takie objawy są rzadsze niż głuchota (15% przypadków);
- szerokiego zakresu anomaliami ultrastrukturalnymi GBM (błony podstawnej kłębuszków)
- częściowym lub całkowitym brakiem epitopu Alporta w GBM, błonie podstawnej naskórka lub w obydwu, widocznym w badaniach immunohistochemicznych
- polineuropatią.

# HEMOFILIE

Grupa trzech uwarunkowanych genetycznie skaz krwotocznych, których objawy wynikają z niedoborów czynników krzepnięcia:

**VIII (hemofilia A)**

**IX (hemofilia B)**

**XI (hemofilia C)**

Hemofilia typu A i B głównie dotyczy mężczyzn, typ C - zarówno kobiet i mężczyzn.

# Etiologia

Hemofilia A i B są chorobami sprzężonymi z płcią. Geny, których mutacje wywołują choroby, znajdują się na chromosomie X. Hemofilie dziedziczone są w sposób recesywny, co oznacza, iż chorują jedynie osoby z pełną ekspresją recesywnego genu:

- mężczyźni hemizygotyczni względem zmutowanego genu
- kobiety homozygotyczne względem zmutowanego genu.

Kobieta nosicielka zmutowanego allela genu posiada drugi chromosom X z prawidłowym allelem i nie choruje. Syn, który urodzi się ze związku z nosicielką wadliwego genu, może odziedziczyć od matki mutację i wtedy będzie chorował na hemofilię, natomiast córka z takiego związku może być tylko nosicielką zmutowanego allelu (prawdopodobieństwo odziedziczenia wadliwego allelu wynosi 50%).



Możliwe jest zachorowanie na hemofilię córki kobiety-nosicielki wadliwego genu, w przypadku, kiedy ojciec takiej dziewczynki będzie chory na hemofilię: wówczas obydwie kopie genu będą miały mutacje.

Dziecko mężczyzny chorującego na hemofilię będzie zdrowe(chłopiec) lub będzie nosicielem(dziewczynka) – (przy założeniu, że drugi rodzic nie jest nosicielem uszkodzonego genu).

Dziecko kobiety będącej nosicielką może być nosicielem (dziewczynka) lub może być chore (chłopiec), ale może też być zdrowe – (przy założeniu, że ojciec nie jest chory na hemofilię, czyli nie jest nosicielem uszkodzonego genu).

Choroba w 1/3 przypadków jest wynikiem mutacji *de novo* i wywiad rodzinny jest ujemny.

## Typy

**Hemofilia A** (OMIM: 306700) – spowodowana mutacją w locus Xq28 powodującą niedobór VIII czynnika krzepnięcia krwi (czynnika antyhemolitycznego); klasyczna hemofilia.

**Hemofilia B** (OMIM: 306900) – mutacja w locus Xq27.1-q27.2, niedobór IX czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Christmasy).

**Hemofilia C** (OMIM: 264900) – mutacja w locus 4q35, niedobór XI czynnika krzepnięcia krwi (czynnika Rosenthala), najczęściej w populacji Żydów Aszkenazyjskich, dziedziczenie autosomalne recesywne.

**Nabyta hemofilia** – bardzo rzadka choroba, występująca zarówno u mężczyzn jak i kobiet. W około połowie przypadków hemofilii nabytej, przyczyny nigdy nie udaje się ustalić. Niekiedy jest ona związana z chorobami autoimmunologicznymi, nowotworami, może być wywołana ciążą lub reakcją na leki. Bezpośrednią przyczyną są autoprzeciwciała skierowane przeciwko czynnikowi VIII

Postacie kliniczne hemofilii:

**ciężka**, stężenie czynnika VIII/IX w osoczu  $<2\%$  normy

**umiarkowana**, stężenie czynnika VIII/IX w osoczu 2-5%

normy

**łagodna**, stężenie czynnika VIII/IX w osoczu 5-25% normy

**utajona**, stężenie czynnika VIII/IX w osoczu 25-50% normy

## Epidemiologia

**Wrodzona hemofilia A** występuje z częstotliwością 1:5000 urodzeń u mężczyzn

**Hemofilia B** jest rzadsza i częstość jej występowania wynosi 1:25,000-30,000 urodzeń u mężczyzn

**Nabyta hemofilia A** rozwija się częściej u osób powyżej 60 r. ż..  
Częstość zachorowań to 1:1,000,000 na rok

## Objawy

**Krwawienia wewnętrzne** (niektóre powodują krwiaki):

krwawienia podskórne,

krwawienia do stawów, szczególnie kolanowych, skokowych i łokciowych,

krwawienia do mięśni np. mięśnia biodrowo-lędźwiowego, łydki,

Krwiomocz

**Krwawienia zewnętrzne** (rzadziej):

krwawienia z błony śluzowej jamy ustnej i nosa

**Krwawienia które mogą zagrażać życiu:**

krwawienie pozaotrzewnowe,

krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego,

krwawienie w okolicach szyi

## Rozpoznanie

- wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT)
- obniżenie aktywności VIII lub IX
- czas protrombinowy jest prawidłowy
- czas krwawienia jest prawidłowy
- ilość płytek krwi jest prawidłowa.

Prosty test różnicujący hemofilię A i B polega na dodaniu osocza pacjenta z hemofilią B, jeśli badane osocze pochodzi od pacjenta z hemofilią A, dojdzie do korekcji czasu kaolinowo-kefalinowego

## Profilaktyka i leczenie

- leczenie polega na suplementacji preparatami czynników VIII lub IX.
- preparaty są rekombinowane (uzyskane metodami inżynierii genetycznej) lub wysokooczyszczone, i na ogół są słabo immunogenne
- czynnik VIII ma czas biologicznego półtrwania 10-15 godzin, czynnik IX około 24 godzin, stąd w dawkowaniu czynnika IX podaje się go raz na dobę, a w celu utrzymania prawidłowego stężenia czynnika VIII połowę dawki początkowej podaje się co 12 godzin.

## Profilaktyka krwawień dostawowych

leczenie profilaktyczne po 3-4 krwawieniach do tego samego stawu w odstępach 1-4 tygodni lub przy braku powrotu stawu do stanu prawidłowego po wylewie

cz. VIII podaje się 3 razy w tygodniu w dawce 15-20 j./kg m.c., IX 2 razy w tygodniu w dawce 20 j./kg m.c., przez co najmniej 3 miesiące



# **Postępowanie przy ostrym krwawieniu do stawu**

podanie koncentratu VIII lub IX

unieruchomienie

okład z lodu

środki przeciwbólowe

rehabilitacja



Zestaw do samodzielnego podawania koncentratu czynnika VIII

# **Postępowanie przy przewlekłym zapaleniu błony maziowej stawu**

podawanie koncentratu VIII lub IX

leki przeciwzapalne: ibuprofen albo prednizon

krótkotrwałe unieruchomienie

rehabilitacja

ewentualnie synowektomia

## Postępowanie przy leczeniu stomatologicznym

- leczenie ambulatoryjne
- ustalenie postępowania przez lekarza poradni skaz krwotocznych
- ekstrakcja po dożylnym podaniu koncentratu VIII/IX w dawce 20 j./kg m.c. i doustnym podaniu Exacylu w dawce 20 mg/kg m.c. ewentualnie zamiast czynnika podać desmopresynę (DDAVP) w dawce 0,3-0,4 µg/kg masy ciała
- zębodół po ekstrakcji zaopatrzyć spongostanem nasączonym trombiną
- Exacyl podawać przez 7 dni 4 razy dziennie
- u chorych z łagodnymi postaciami hemofilii można na zębodół po ekstrakcji zastosować klej tkankowy (Tachocomb, Beriplast, Tissucol) zamiast czynnika krzepnięcia albo desmopresyny

## **Postępowanie przy krwawieniu z nosa**

ucisnąć przegrodę nosa po stronie krwawienia na 5-10 minut

jeśli krwawienie się utrzymuje, założyć spongostan nasączony trombiną lub solą fizjologiczną

Exacyl w dawce 20 mg/kg m.c., 4 razy dziennie przez 5-7 dni

jeśli krwawienie się utrzymuje, podać koncentrat VIII/IX

## Postępowanie przy krwiomoczu

zalecenie leżenia wraz z podażą zwiększonej ilości płynów  
doustnie

diureza forsowana – podaż płynów w kroplówce 20-50 ml/kg m.c. z  
furosemidem w dawce 1 mg/kg m.c. i lekami rozkurczowymi  
cz. VIII/IX w dawce 15-25 j./kg m.c., ewentualnie powtórzyć dawkę  
po kolejnych 24 godzinach

w przypadkach opornych na leczenie Encorton w dawce 1 mg/kg  
m.c./dobę przez 5-7 dni

**Zespół łamliwego chromosomu X, zespół kruchego chromosomu X, zespół Martina-Bell[a] (ang. fragile X syndrome, FraX, FRA-X, Martin-Bell syndrome)**

Choroba genetyczna cechująca się obniżeniem poziomu rozwoju intelektualnego różnego stopnia, i której niektóre objawy behawioralne niekiedy pokrywają się z objawami charakterystycznymi dla autyzmu

## Występowanie

Źródła polskie podają, że choroba występuje u chłopców z częstością 1:1200-3600, a u dziewczynek z częstością 1:4000-6000.

**Jest to najczęstsza dziedziczna przyczyna upośledzenia umysłowego u chłopców i druga co do częstości wśród przyczyn genetycznych (po zespole Downa). W większości przypadków nie jest prawidłowo rozpoznawana, zwłaszcza u kobiet.**



## Dziedziczenie

Zespół dziedziczony jest podobnie jak schorzenia sprzężone z chromosomem X, związane z genem dominującym o ograniczonej penetracji.

Nosicielkami choroby – często bezobjawowymi – są matki. Połowa ich synów jest obciążona dużym ryzykiem upośledzenia umysłowego, a u córek ryzyko jest umiarkowane (30-50 proc, głównie z powodu fizjologicznej nieaktywności jednego z chromosomów X).

Według statystyk amerykańskich nosicielką zmutowanego genu FMR1 jest jedna na 259 kobiet. Aby precyzyjnie ustalić ryzyko pojawienia się choroby w rodzinie, w której występowały przypadki opóźnienia umysłowego, należy zgłosić się do poradni genetycznej.

## Objawy

- zaburzenia rozwoju umysłowego – szerokie spektrum: od problemów z mówieniem w wieku przedszkolnym i nauką szkolną po głębokie upośledzenie (85% pacjentów ma IQ w granicach 20-70); objawy są bardziej nasilone u mężczyzn
- nieśmiałość, utrudniony kontakt wzrokowy
- w części przypadków pojawiają się też objawy zbliżone do ADHD i autyzmu (autoagresja, trzepotanie rękami)
- obniżone napięcie mięśniowe

**charakterystyczne cechy wyglądu zewnętrznego występują głównie u mężczyzn** w różnych kombinacjach; są widoczne u 60 proc. pacjentów, najczęściej dopiero po osiągnięciu dojrzałości:

- pociągła twarz, wypukłe czoło
- duży obwód czaszki (powyżej 50. centyla)
- odstające uszy, zez, wystająca żuchwa (prognatyzm)
- nadmierna ruchomość w stawach, płaskostopie, skolioza, klatka piersiowa lejkowata
- makroorchidyzm – duże jądra (powyżej 25 ml u dorosłych)



Typowy wygląd twarzy u mężczyzny z zespołem łamliwego chromosomu

X

**u pacjentów częściej pojawiają się także dodatkowe schorzenia:**

szmery sercowe, zespół wypadania płątka zastawki mitralnej  
przewlekłe zapalenia zatok i ucha środkowego

refluks żołądkowo-przełykowy

napady padaczkowe – u 25% chorych

zaburzenia nastroju.

# Diagnostyka

Pierwsze objawy – obniżone napięcie mięśniowe, zaburzenia sensoryczne – **nie są charakterystyczne** i najczęściej nie są związane z tym schorzeniem.

Rozwój psychoruchowy często przebiega prawidłowo lub z niewielkimi odchyleniami od normy aż do wieku przedszkolnego lub szkolnego, kiedy wyraźne stają się problemy komunikacyjne lub deficyt intelektualny.

Rozstrzygającym badaniem jest analiza DNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy, wykazująca istnienie premutacji bądź mutacji.

W Polsce diagnostykę prowadzi pracownia genetyczna w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie.

Powielenie segmentu chromosomu X powoduje jego przewężenie, które sprawia, że podczas obróbki laboratoryjnej chromosom ten często pękał – stąd pochodzi nazwa schorzenia.

# Ślepotą barw

- zwana też zaburzeniem rozpoznawania barw (często ogólnie nazywana **daltonizmem**)
- u ludzi jest niezdolnością do spostrzegania różnic pomiędzy niektórymi lub wszystkimi barwami, które normalnie są dostrzegane przez inne osoby
- ślepotą barw jest zazwyczaj wadą wrodzoną, uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną recesywnie w sprzężeniu z chromosomem X. Z tego też powodu znacznie częściej dotyczy mężczyzn (ok. 8%) niż kobiet (ok. 0,5%)
- ponieważ mężczyźni nie przekazują swojego chromosomu X swoim męskim potomkom, zatem mężczyzna ze ślepotą barw nie przekaże jej swojemu synowi.
- fakt, że gen ślepoty barw jest w chromosomie X, jest przyczyną, że prawdopodobieństwo wystąpienia tej choroby u mężczyzn jest od 10 do 20 razy większe niż u kobiet.

**Zaburzenia wrodzone sklasyfikowane są zgodnie z rodzajem uszkodzonych czopków oka i stopnia ich uszkodzenia:**

***dichromatyzm*** – całkowity brak jednego z rodzajów czopków:

- **protanopia** – nierozpoznawanie barwy czerwonej (mylenie jej z zielenią);
- **deuteranopia (tzw. daltonizm)** – nierozpoznawanie barwy zielonej (mylenie jej z czerwoną);
- **tritanopia** – nierozpoznawanie barw niebieskiej (mylenie jej z czernią).

**trichromatyzm** – różnica wrażliwości na barwy jednego z rodzajów czopków:



**trichromatyzm** – różnica wrażliwości na barwy jednego z rodzajów czopków:

- **protanomalia** (ang. protanomaly) – obniżona percepcja nasycenia i jaskrawości czerwieni;
- **deuteranomalia** (ang. deuteronomaly) – obniżona percepcja nasycenia (ale nie jaskrawości) zieleni;
- **tritanomalia** (ang. tritanomaly) – obniżona percepcja barwy niebieskiej.

**monochromatyzm** – całkowita niezdolność do rozpoznawania barw:



Tęcza widziana przez osobę normalnowzroczną



Tęcza widziana przez osobę z protanopią -- barwa czerwona nie jest widziana, purpura jest mylona z niebieską



Tęcza widziana przez osobę z deuteranopią -- barwa zielona nie jest widziana



Tęcza widziana przez osobę z tritanopią

# Aberracje chromosomowe (mutacja chromosomowa)

– zmiana struktury lub liczby chromosomów.

Do aberracji chromosomowych może dochodzić spontanicznie lub pod wpływem czynników mutagennych (np. promieniowanie jonizujące, promieniowanie ultrafioletowe, wysokiej temperatury).

# Anomalie liczbowe

Aneuploidie i poliploidie są skutkiem nieprawidłowo przebiegającego procesu rozdziału chromosomów podczas podziału komórki.

U człowieka na poziomie całego organizmu (tzn. prawie każda jądrzasta komórka organizmu powinna zawierać ową zmianę) zdecydowana większość mutacji liczby chromosomów autosomalnych jest letalna. Wyjątki to:

**zespół Downa** – trisomia 21

**zespół Edwardsa** – trisomia 18

**zespół Patau** – trisomia 13

zespół Warkany'ego 2 – trisomia 8  
trisomia 9

Zmiany liczby chromosomów płciowych są lepiej tolerowane.

- zespół Turnera  $X0$
- zespół Klinefeltera  $XXY$
- zespół  $XXX$
- zespół  $XYY$



## ZESPÓŁ DOWNA

- jest aberracją chromosomową (chromosomopatią) charakteryzującą się obecnością dodatkowego chromosomu 21 albo jego części, np. na skutek translokacji chromosomowej
- objawia się zespołem wad wrodzonych, z których większość (79%) to wady małe, niewpływające na jakość życia, określane też jako cechy dysmorficzne
- obok nich chorzy często mają też duże wady, np. wady wrodzone serca – wymagające leczenia chirurgicznego. Stałymi cechami zespołu są upośledzenie umysłowe i pierwotny niedobór odporności.



## Nie ma wady wrodzonej występującej ze 100% częstością u osób z trisomią 21. Najczęstsze z nich to:

- krótkogłowie, umiarkowane małogłowie, spłaszczona potylicy
- płaski profil twarzy
- mongoloidalne ustawienie skośnych, wąskich szpar powiekowych (przyśrodkowe kąty oka poniżej poziomu kątów bocznych)
- hipoplazja lub aplazja zatok czołowych
- krótkie podniebienie twarde
- zmarszczka nakątna (epicanthus) w obrębie kątów nosa
- niewielki hiperteloryzm oczny
- nisko osadzone, skośne, szeroko rozstawione oczy
- jasne plamki na tęczówce (zwane plamkami Brushfielda)
- drobne zmętnienia soczewki w badaniu w lampie szczelinowej
- zaburzenia refrakcji, najczęściej krótkowzroczność (70%)
- oczopląs (35%)

- zez (45%)
- stożek rogówki (6%)
- zaćma wrodzona (3%)
- atrezja przewodu łzowego (20%)
- mały, krótki nos z płaską nasadą i szerokim grzbietem
- wystający język (glossoptosis), co spowodowane jest mikrognacją i małą objętością jamy ustnej
- pobrużdżony język, tzw. język mosznowy
- nisko osadzone, małe małżowiny uszne, często mały lub nieobecny płatek
- zaburzenia słuchu (66%)
- niedorozwój umysłowy (hipoplazja mózgu)
- hipoplazja zębów
- księżycowate, nieprawidłowo rozstawione zęby
- pojedyncza bruzda dłoni, nazwana też bruzdą małpią (45%)
- dysplastyczny środkowy paliczek (brachymesophalangia) palca V (60%)

## **wrodzone wady serca:**

- wspólny kanał przedsionkowo-komorowy
- ubytek przegrody międzyprzedsionkowej
- ubytek przegrody międzykomorowej
- przetrwały przewód tętniczy
- wypadanie płatków zastawki mitralnej

## **wady przewodu pokarmowego (12%):**

- atrezja dwunastnicy
- choroba Hirschsprunga
- atrezja odbytu

## **wady układu moczowo-płciowego**

- stosunkowo małe prącie
- hipoplazja genitalii
- zmniejszona objętość jąder.

# Zespół Edwardsa (ang. Edwards' syndrome, trisomy 18)

- jest to zespół wad wrodzonych spowodowany trisomią chromosomu 18 (47,XX,+18 albo 47,XY,+18)
- częstość występowania zespołu szacowana jest na 1:8.000 urodzeń
- we wczesnym okresie rozwoju zarodka częstość wystąpienia trisomii 18 jest większa niż w późniejszym okresie rozwoju
- 95% płodów dotkniętych tą wadą ulega poronieniu
- rodzi się więcej noworodków żeńskich, co może wynikać z faktu, że płody męskie z trisomią chromosomu 18 są ronne częściej.

## Objawy

- niska masa urodzeniowa noworodka (dystrofia wewnątrzmaciczna)
- **deformacje czaszki:**
  - mikrocefalia (małogłowie)
  - łódkogłowie (scaphocephalia)
  - wydatna potylica (91%)
  - hiperteloryzm
  - wąskie szpary powiekowe (80%[4])
  - wady rogówki i tęczówki
  - mikrognacja
  - mikrostomia (86%)
- poszerzenie szwów i ciemiączek
- nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne
- pojedyncza bruzda zgięciowa dłoni
- nadmiar skóry na szyi (86%)
- szeroko rozstawione brodawki sutkowe (hiperteloryzm brodawek sutkowych – 90%)

## ● **anomalie szkieletu:**

- krótki mostek (blisko 100%)
- zwichnięcie stawów biodrowych (82%)
- deformacje zgięciowe palców, nakładające się na siebie palce
- stopa końsko-szpotawa (89%)
- aplazja kości promieniowej
- wydatne pięty
- zgięcie podszwowe paluchów („młotkowaty paluch” – 89%[4])
- rozszczep tylny kręgosłupa
- dodatkowe ciemiączka

## ● **wady serca:**

- przetrwały przewód tętniczy (PDA)
- ubytek przegrody międzykomorowej (VSD)

## Zespół Patau (ang. Patau syndrome)

- zespół wad wrodzonych spowodowany trisomią chromosomu 13 (kariotyp 47,XX,+13 albo 47,XY,+13).
- trisomia 13 spowodowana jest nierozdzieleniem się chromosomów podczas I lub II podziału mejozy u któregoś z rodziców (opóźnione rozchodzenie się chromosomów w anafazie). W wyniku tej aberracji ilość DNA jest większa o 3.6% niż w prawidłowym kariotypie
- częstość zespołu Patau w USA oszacowano na 1:8.000-12.000 żywych urodzeń
- trisomia 13 wiąże się z dużym ryzykiem poronienia lub urodzenia martwego dziecka
- około 70% dzieci z zespołem Patau umiera w ciągu pierwszego półrocza życia, do pierwszego roku życia umiera dodatkowo 10%, przypadki dożycia chorego do późnego dzieciństwa są niezwykle rzadkie



# Najczęściej spotykane objawy u dzieci urodzonych z zespołem Patau to:

- niska masa urodzeniowa;
- ubytek skóry skalpu (aplazja skóry głowy);
- wady małżowin usznych (niskie osadzenie, zniekształcenie małżowin);
- głuchota
- anomalie kończyn (polidaktylia pozaosiowa, ustawienie palców w kształcie "kurka od strzelby", pojedyncza bruzda zgięciowa, wydatna pięta);
- wady sercowo-naczyniowe (przetrwały przewód tętniczy, dekstrokardia, ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej);
- wady nerek (torbielowatość nerek, wodonercze);
- wady rozwojowe mózgowia i cewy nerwowej;
- napady drgawek;
- hipotonia mięśniowa;

# Zespół Turnera (ang. Turner's syndrome, łac. syndroma Turner)

- uwarunkowany genetycznie zespół wad wrodzonych spowodowany całkowitym lub częściowym brakiem jednego z chromosomów X we wszystkich komórkach organizmu lub w pewnej ich części
- występuje u 1 na 2000 – 2500 urodzonych dziewczynek
- najważniejsze cechy występujące u osób z zespołem Turnera to: niski wzrost, słabo zaznaczone cechy żeńskie i wrodzona dysgenezja gonad powodująca w większości przypadków bezpłodność

## Charakterystyczne cechy fenotypowe to:

- poduszeczkowate obrzęki limfatyczne dłoni i stóp (ang. puffy feet) w okresie noworodkowym i niemowlęcym (22%);
- nadmiar skóry na karku, płetwista szyja (25%);
- nisko osadzone, zrotowane ku tyłowi uszy, uszy dysplastyczne, odstające (15%);
- uboga mimika;
- bogata oprawa oczu;
- opadanie powiek (ptoza) (10%);
- antymongoidalne ustawienie szpar powiekowych;
- zmarszczka nakątna (epicanthus) (20%)

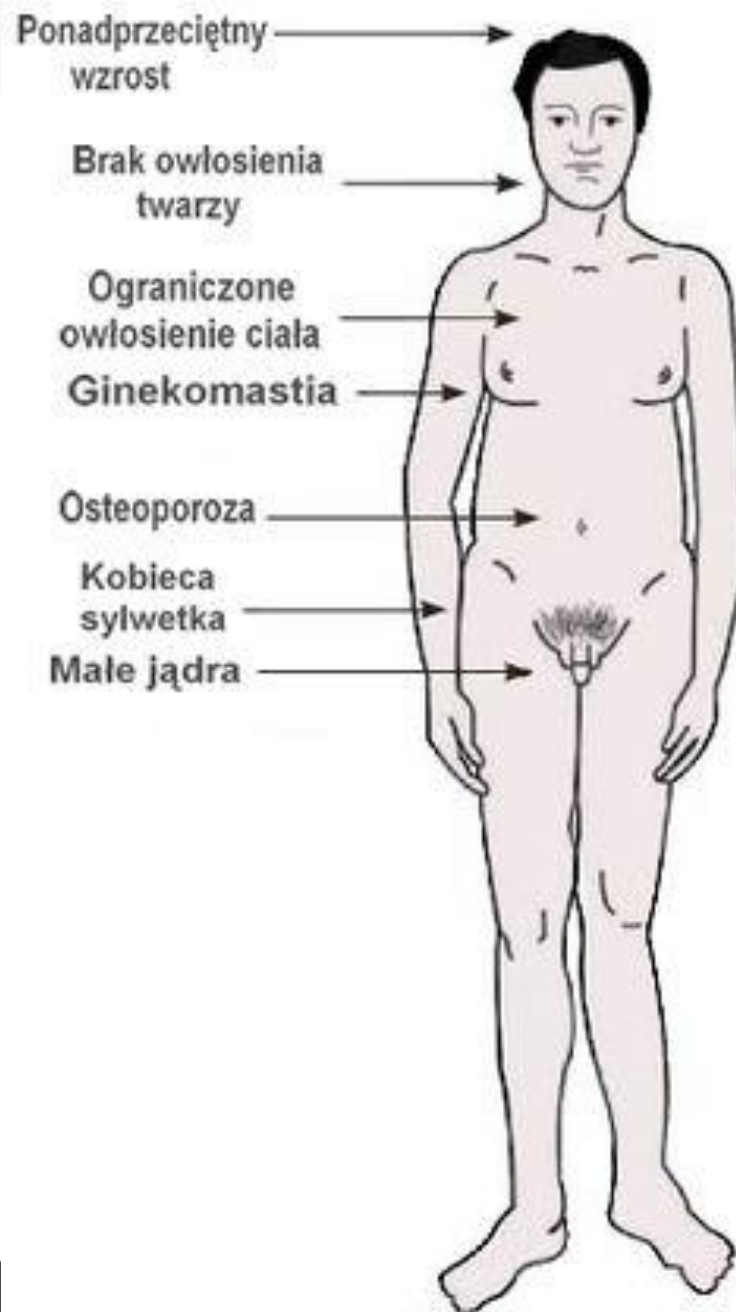
- hiperteloryzm oczny;
- zez (15%);
- wysokie, "gotyckie" podniebienie (38%);
- wady zgryzu;
- mikrognacja (60%);
- niska linia tylna włosów (42%);
- włosy "wełniste";
- nadmierne owłosienie (rzadko);
- krótka szyja (40%);
- szeroko rozstawione brodawki sutkowe (hiperteloryzm brodawek sutkowych);
- wciągnięte brodawki sutkowe (łac. inversiothelia) (5%)[15];
- szeroka, puklerzowata klatka piersiowa (30%);
- dysplazja paznokci (13%);
- koślawość łokci (47%)[41] i kolan (35%);
- krótka czwarta kość śródreńcza (37%);
- skolioza (11%)



Pacjentka z zespołem Turnera przed operacją i tuż po operacji plastycznej mającej na celu skorygowanie płetwistości szyi

## Zespół Klinefeltera (ang. Klinefelter syndrome)

- grupa chorób spowodowanych aberracją chromosomalną polegającą na obecności przynajmniej jednego dodatkowego chromosomu X w części lub we wszystkich komórkach organizmu mężczyzny.
- klasyczny zespół Klinefeltera występuje u mężczyzn o karyotypie 47,XXY i jest najczęstszą aneuploidią człowieka, której częstość ocenia się na 1:500 noworodków płci męskiej



UNIWER  
MEDYCY  
W ŁODZI

- inteligencja pacjentów na ogół nie odbiega od normy; odnotowano zarówno dużo niższe, jak i dużo wyższe od przeciętnej wartości IQ.
- w badaniach laboratoryjnych stwierdza się **obniżony poziom testosteronu**  $<3,5$  nmol/l (100 ng/dl), podwyższone poziomy gonadotropin (FSH znacznie i LH  $> 15$  j.m./l), SHBG, poziom estradiolu w osoczu jest powyżej normy dla mężczyzn.
- zespół Klinefeltera często przebiega z nadwagą i tendencją do otyłości; wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy
- ryzyko raka sutka według jednych badań jest zwiększone i podobne do ryzyka u kobiet
- u około 25% pacjentów rozwinię się osteoporoza, według innych badań na większych grupach pacjentów ryzyko nie jest wyższe niż u normalnych karyotypowo mężczyzn



Leczenie zespołu Klinefeltera polega na dożywotniej **substytucji testosteronu** w postaci enantatu testosteronu lub cypionatu testosteronu, począwszy od 12. roku życia zwiększając stopniowo dawkę, co naśladuje naturalny proces pokwitania.

Nie jest możliwe pobudzenie czynności kanalików plemnikotwórczych