

Kromozomal Hastalıklar

Prof. Dr. Hatice Iğın Ruhi
Tıbbi Genetik AD

Kromozomal anomaliler ve Genomik Dengesizlik Mekanizmaları

Anöploidi

- Trizomi 21
- Trizomi 13
- Trizomi 18

Zihinsel gerilik

Doğumsal yüz ve bedende çoklu fiziksel kusur

Gelişme geriliği

Fonksiyonel kusurlar

Yaşam süresinde kısalma

Dr. Langdon Down 1866
Lejeune ve ark. 1959

insidans:1/850

Fenotipik bulgular

- Entellektüel yetersizlik (ılımlı → orta)
- Tipik yüz bulguları
- Ağır hipotoni
- KKH ($1/3 \rightarrow \frac{1}{4}$ ölüm nedeni)
 - Atrioventriküler kanal defekti
 - ASD
 - VSD
 - PDA

➤ GIS malformasyonları (duodenal atrezi, TÖF, anal atrezi, Hirschsprung hastalığı)

Yaşam Süreci

- %20-25'i doğar.
- Neonatal dönem → 15 kat ↑ lösemi riski
- ¼'ü KKH nedeni ile ex
- Prematür demans
 - Alzheimer (amyloid precursor protein geni)
- Erişkin Boy 150 cm
- IQ 25-75 (ort. 40-45)
- Yaşam 50-60 yıl

Kromozomal yapı

- Trizomi %95
- Translokasyon %4
- Mozaikizm %1-2
- Parsiyal trizomi seyrek
 - Kritik

Tekrarlama Riski

- Regüler trizomi %1
- Ailesel translokasyon baba %1-3
- anne %10-15
- 21q21q %100

Patau Sendromu

Edwards Sendromu

- Ağır MR
- Gelişme geriliği
- Konjenital malformasyonlar

Trizomi 18

- Dolikosefali
- Alt çene geride
- Düşük-malforme kulaklar
- Kısa sternum
- Yumruk-parmakların görünümü
- Ayaklarda rocker-bottom görünümü (belirgin kalkaneus)
- Hipoplastik tırnaklar
- Farklı dermatoglifik

Trizomi 18

- İnsidans:1/5000-7500 (%80 female)
%95 abortus
ileri anne yaşı
- Komple trizomi
- %10-20 olgu translokasyon ürünü veya mozaik form

Trizomi 13

- SSS anomalisi (holoprosensefali)
geniş-açık sütürler, mikrosefali,
mikroftalmi, iris kolobomu, malforme
kulaklar, yarık dudak-damak
- El ve ayaklarda postaksiyal polidaktili
- El ve ayaklarda trizomi 18'dekine benzer
görünüm

➤ İnsidans:1/5000-20000

%95 abortus

ileri anne yaşı

➤ Komple trizomi

➤ %10-20 olgu translokasyon ürünü veya mozaik form

Kromozom Delesyon Sendromları

- Sitogenetik düzeyde saptanabilen delesyonlar
- Hastalar arasında sendrom bulguları açısından benzerlik
- Canlı doğumlardaki sıklığı 1/7000'dir.

Kromozom Delesyon Sendromları

- Wolf-Hirschhorn Sendromu (4p-)
- Cri du Chat Sendromu (5p-)
- 18p delesyon sendromu

Mikrodelesyon/duplikasyon

- Gen dozaj etkisi
- Genlerin kaybı ve fonksiyonel yetersizliği
- Mikroskopta görülebilecek boyutlardan daha küçük bir delesyon/ duplikasyon

Mikrodelesyon sendromu

Bir kromozomdan submikroskopik bir parçanın kaybı sonucunda ortaya çıkan klinik bulguların oluşturduğu hastalık tablosu

Mikrodelesyon/ duplikasyon sendromları

- "Contiguous gene" sendromları
- Segmental aneusomy

Cinsiyet Kromozomal Hastalıklar

Klinefelter sendromu

- **1942'de Klinefelter ve ark. bildirilmiş**
- **Boy uzun, astenik yapı**
- **Gövdeye göre bacaklar uzun**
- **Puberteye kadar normal**
- **Puberte normal yaşta gözlenir**
- **Hipogonadizm puberteden itibaren belirginleşir.**

Klinefelter sendromu

- **Testisler küçük**
- **Sekonder cinsiyet özellikleri yetersiz**
- **Jinekomasti**
- **Kadın tipi yağlanma**
- **İnfertilite**
- **Normal zeka!**

Klinefelter sendromu

- %50 paternal mayoz I hatası
- Kalanı çoğunlukla maternal mayoz I daha az oranda maternal mayoz II ve postzigotik hata

%15-20 mozayik karyotip

Klinefelter sendromu

- Hipotiroidi, DM, Osteoporoz, Varis
- Artritler ve tiroid hastalıkları
- Meme kanseri erkeklerden daha sık
- Leydig hücre tümöleri
- Lösemi
- Psikiyatrik problemler

47,XYY sendromu

Genellikle fenotip normaldir.

Paternal mayoz II hatası

Varyantlarda ardışık hata!

47,XYY sendromu

- Genellikle normal zeka (davranış ve öğrenme problemler!)
- Boy ortalamasının üzerinde
- Fertilite genellikle normal
- Anormal çocuk sahibi olma riskinde belirgin bir artış yok

47,XXX sendromu

Genellikle fenotip normaldir.
Çoğu tanı almamaktadır

%95 Maternal köken
Çoğunlukla Mayoz I hatası

47,XXX sendromu

- Genellikle normal zeka (öğrenme problemler!)
- Boy ortalamasının üzerinde
- Fertilitate genellikle normal
- Anormal çocuk sahibi olma riskinde belirgin bir artış yok!!

Turner sendromu

- 1938'de Henry Turner;
cinsel infantilizm
yelelenme
kubitus valgus
- 1959 karyotipi belirlenmiş

Turner sendromu

Yaşayan tek monozomi örneği

Klinik bulgular

- Boyunda yelesenme
- Ensedede düşük saç çizgisi
- Yassı göğüs
- Meme başlarının ayrık olması
- Meme gelişimi olmaz
- 4. metakarp kısalığı
- Kubitus valgus
- Renal-kardiyovasküler anomaliler

Turner sendromu

- Boy kısalığı (SHOX geni)
- Over yetmezliği
primer amenore
infertilite

Turner sendromu

45,X	%50-60
Mozaik	%25
46.X,i(Xq)	%15

Turner sendromu

Mozaik olgularda Y kromozom varlığı
%15-20 gonadoblastoma riski

Turner sendromu

Olguların %80'inde paternal X
kromozom kaybı (postzigotik)