



# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek II.

**Dr. Kiss András**

**Semmelweis Egyetem, Budapest  
Általános Orvostudományi Kar  
II. Patológiai Intézet**

**2013 október 03.**

# Nemi chromosomákhoz kötött betegségek

- **Mind X chromosomához kötött (Y chromosoma mutatio lethalis)**
- **Beteg apa minden leánygyermeke hordozó**
- **Beteg apa összes fiúgyermeke egészséges**
- **Hordozó anya minden fiúgyermeke beteg**

# Ichthyosis congenita

# X domináns betegség(ek)

- Kétszer annyi nő beteg mint férfi
- Férfiakban súlyosabb a betegség
- Minden generációban megjelenik
  - D vitamin resistens rachitis
  - Melnick-Needles syndrome  
(osteodysplasia congenitalis: diszproporcionált törpenövés, csökkent intelligencia, kraniofacális dysmorphia)

# X recesszív öröklődésment

- **Csak a férfiak betegek  
(a homozygotia letalis)**
- **Beteg férfi minden leánygyermeké  
hordozó, minden fiúgyermeké  
egészséges**
- **A hordozó nők fiúgyermekének 50%-a  
beteg, leánygyermekének 50%-a  
hordozó**

# X recesszív betegségek

- Duchenne féle izomdystrophia (dystrophin hiány)
- Haemophilia A és B
- Fragilis X syndroma
- Lesch-Nyhan syndroma (hyperurikaemia és hyperurikuria, mentális retard. )
- Chronicus granulomatosus betegség (CGD)
- G6PD deficiencia
- Wiscott-Aldrich syndroma (immundefektus, IgM le , IgA fel, thrombocytopeniás purpura)
- Alport sy.



# Dilatatív /kongesztív kardiomyopathia (DCM)

## - *Molekuáris eltérések* -

- cardiac muscle contractility is secured by the strength of the sarcomeric contraction as well as by its transmission from sarcomer to sarcolemma and further to the extracellular matrix
- the connection between sarcomer and sarcolemma is given by the dystrophin-sarcoglycane proteincomplex
- **certain mutations of the dystrophin gene (on the X-chromosome) lead to selective absence of the dystrophin in the myocardium (>>DCM) but not in the skeletal musculature (e.g. no Duchenne-Becker's muscle dystrophy)**
- mutation of the  $\delta$ -sarcoglycane gene >> DCM
- mutation of the distal part of the myocardium-specific actin (contacting part between actin and dystrophin with the help of a protein named desmin) and mutations of desmin >> DCM
- further mutations of e.g. binding structures between neighbouring muscle cells, or that of the energy production can lead to DCM

# Mitochondriális DNS betegségek

- A betegséget csak az anya örökíti
- Beteg anya összes gyermeke beteg (mitochondriális heterogenitástól függően)
- Kevés ilyen betegség ismert, általában szem, agy, izmok érintettek
  - Kearns-Sayre syndroma (okuláris myopathia, külső szemizmok bénulása, teljes szívblokk, cerebellaris ataxia)
  - Leber féle öröklődő neuropathia (20-30 éves korban progrediáló látásromlás, centr. scotoma)

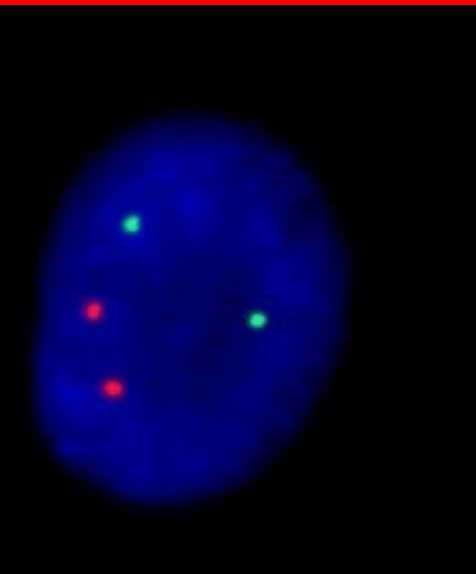


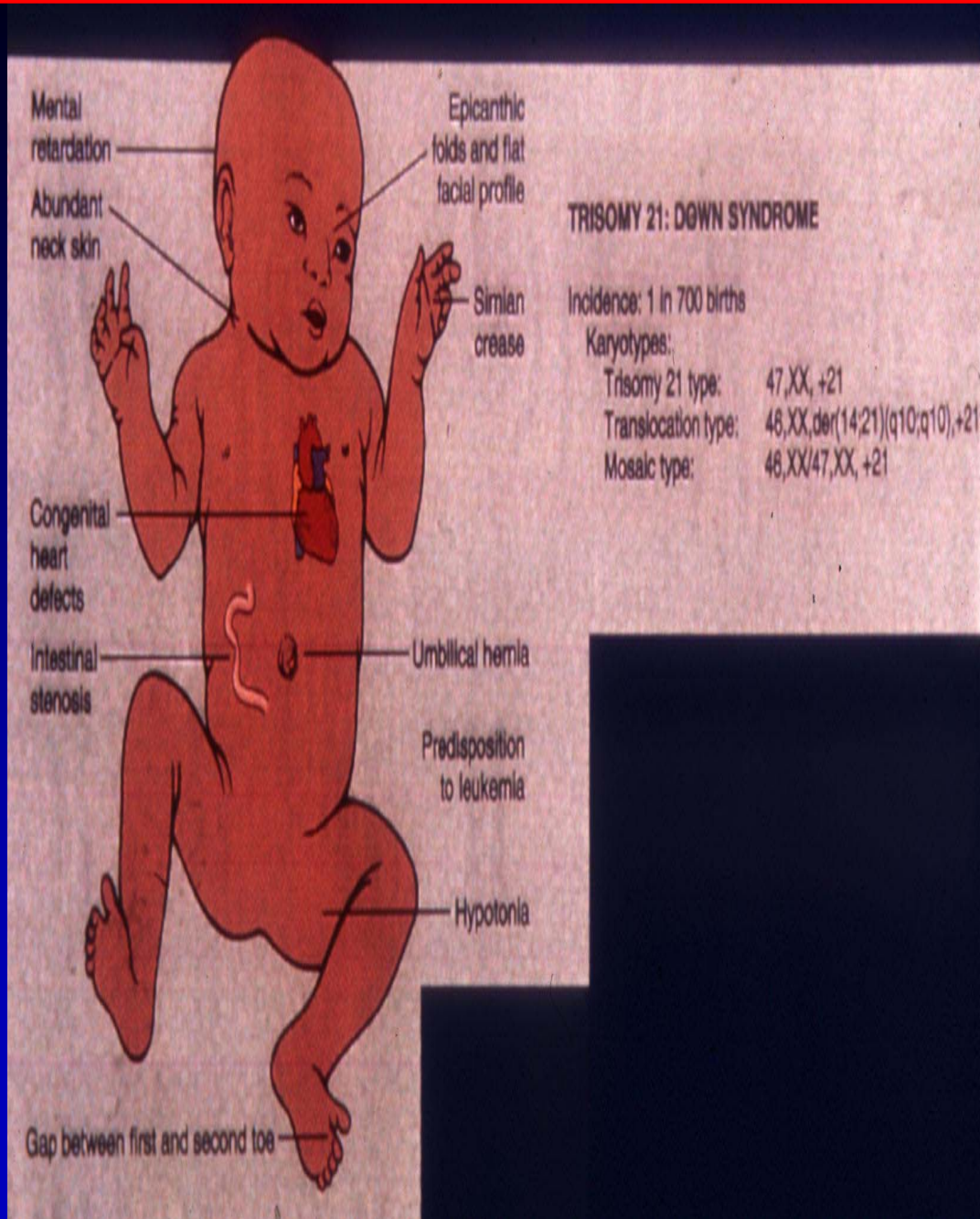
# Kromoszóma Defektusok

- **Számszerű eltérések**
- **Monosomia, Trisomia**
  - OK: Non-disjunction, Anafázis késése
  - **Mozaicismus**
    - OK: A korai embyogenesisben történt károsodás
- **Strukturális változások**
  - Deletio, Additio
  - Inversio
  - Iso-kromoszóma, gyűrű kromoszóma

# Autosomalis kromoszómák defektusai

- **Trisomiák:**
  - Down synroma (21-es trisomia)
  - Edwards syndroma (18-as trisomia)
  - Patau syndroma (13-as trisomia)
- **Deléciók**
  - Cri du chat syndroma (5p deletio)
  - 4p deletio





## Down syndroma:

széles, lapos arc

Epicanthus

Makroglossia

Négy ujj redő

50 % szívfejlődési rendellenesség  
(VSD, ASD)

Emelkedett rizikó leukémiára

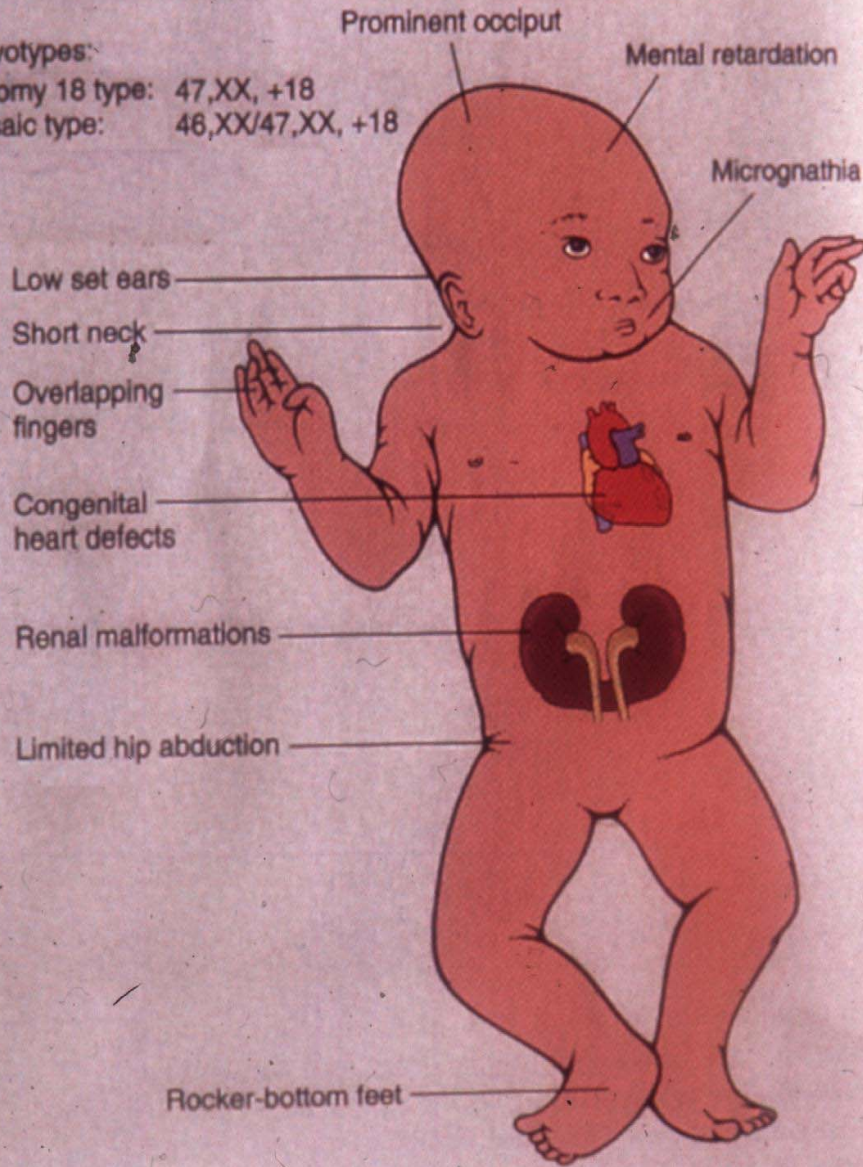
## TRISOMY 18: EDWARDS SYNDROME

Incidence: 1 in 8000 births

Karyotypes:

Trisomy 18 type: 47,XX,+18

Mosaic type: 46,XX/47,XX,+18



**Edwards syndroma:**

**18 Chr. Trisomia**

**szellemi retardáció**

**Kraniofaciális dysplasia jelek**

**rövid nyak**

**szívfejlődési rendellenesség (VSD)**

**patkóvese**

**Patau syndrom**

**13 Chr. Trisomia**

**Ajak-szájpadhasadék**

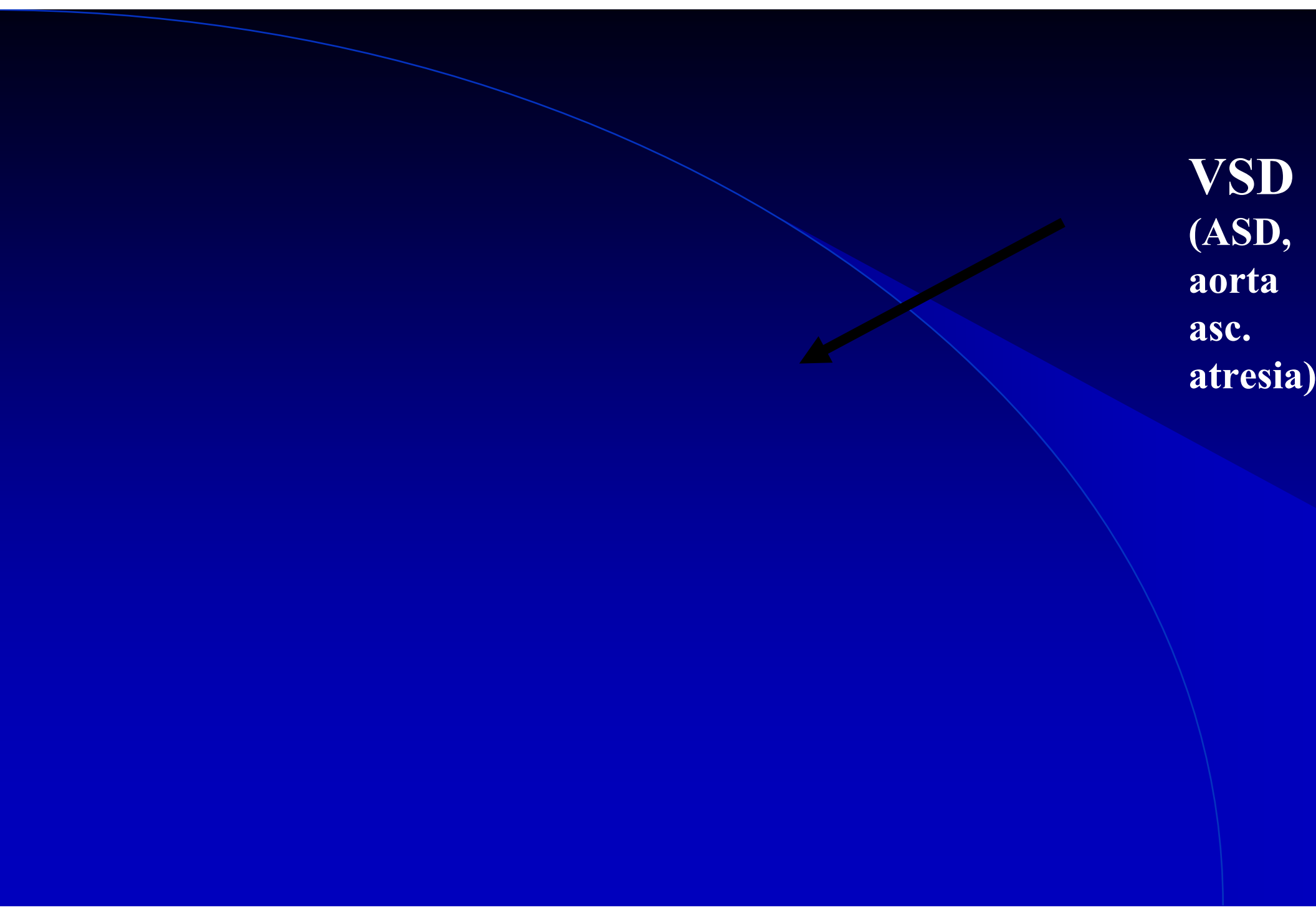
**dongaláb**

**Polydaktylia**

**szellemi retardáció**

**szívfejlődési rendellenesség**

**VSD**  
**(ASD,**  
**aorta**  
**asc.**  
**atresia)**



**tricusp. insuff.  
dilatatio ventr.  
fixált pulm.  
hypertonia  
progr. keringés  
elégtelenség**

**Exitus: 31 év**

**Anamnézis: korigált nagyérr transzpozíció,  
12 éves korban VSD zárás,utána nem járt kontrollra**

# Nemi chromosomák defektusai

- Monosomiák:
  - Turner syndroma: 45 X
- Polysomiák:
  - Klinefelter syndroma: 47 XXY (48 XXXY, 49 XXXYY, stb.)
  - Superman: 47 XYY (48 XYYY, 49 XYYYY, stb.)



# A zavart szenvedett nemi fejlődés genetikai okai

## Fogalmak

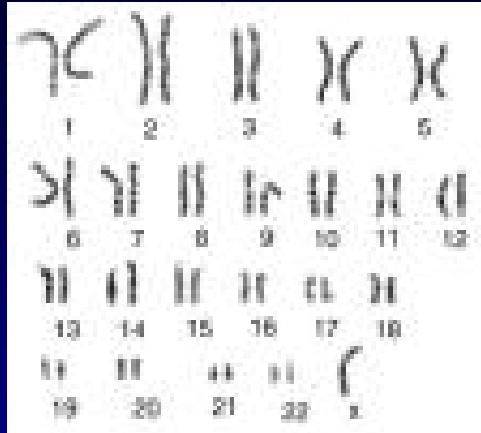
**Fordított nemi fejlődés (Sex Reversal):** A karyotípus nem egyezik a genitáliákkal (XY nő, XX férfi )

**Pseudo-hermafroditismus:** (férfi vagy női ) karyotípus egyezik a gonádok fejlődésével, de a genitáliákkal NEM – eltérés a fenotípusos és a gonadalis nem között.

**Hermafroditismus:** mind ovarialis, mind pedig hereszövet egyidejű jelenléte ellenkező (contralateralis) oldalon vagy kombinált ovotestis.

**Kettős genitáliák:** sem nő, sem férfi genitáliákra nem emlékeztetnek.

# Turner syndrome: 45 X



**alacsony termet**  
**végtagödéma**  
**öreges hatású arc**  
**mély hátsó hajvonal, mély hajkezdet**  
**„webbing of neck „: Pterygium colli „, nyaki redő**  
**csík ováriumok**  
**Infertilitás**  
**Amenorrhoea**  
**Coarctatio aortae**

**Bipotens Gonádok  
XXY**



**Here  
Eunuchoid Magas termet**

**Klinefelter (XXY) Syndroma**

**Eunuchoid magas termet**

**Herehypoplasia**

**Gynecomastia**

**Hermaphrodite** Hermes és Aphrodite bájos fia volt.

Salmakis Nymphea szerelme volt, aki az istenekhez imádkozott, hogy örökre vele lehessen.

Az istenek egyike meghallgatta kívánságát és a két formát egybe öntötte, mely egyszerre volt férfi és nő.



“Alvó Hermaphrodite”  
(Louvre, Paris)

# Pseudo-hermafroditismus

A karyotípus megfelel a gonádoknak, a kólső genitáliák kettősek vagy nőiek.

XY, herék, női vagy kettős genitáliák

Hormonális ok :

5-alpha reduktáz deficiencia

**Androgen receptor érzéketlenség**

**(testiculáris feminizáció)**

Perzistens Müller cső syndroma (I & II)

Leydig sejt hypoplasia/agenesia

FTZF1 mutációk

WAGR/Denys-Drash syndroma

Smith-Lemli-Opitz syndroma (I & II)

Zavar a nemi hormonok szintézisében:

**21 hydroxylase hiány** (túl sok androgén )

ovariumok,  
a külső genitáliák  
masculin jellege,  
üres scrotum

# Környezeti hatások

- Behatás ideje szerint:
  - gametopathia: megtermékenyítés előtt
  - blastopathia: 0.-15. nap
  - embryopathia: 16.-75. nap
  - foetopathia: 75. nap-születés
- Behatások fajtái:
  - Fertőzés
  - Vegyi anyagok, mutagének



# Teratologia

- A teratogenesis környezeti behatások miatt létrejött torzfejlődés
- Formái:
  - Izolált fejlődési rendellenességek (egy szervrendszer érintett elsődlegesen)
    - Malformációk
    - Deformációk
    - Dysrupriók
    - Sequentiák
  - Többszörös fejlődési rendellenességek

# Malformációk

- **veleszületett csípőficam**
- **dongaláb (pes equinovarus)**
- **nyúlajak (cheiloschisis)**
- **farkastorok (palatoschisis)**
- **szív sövényhibái**
- **congenitalis pylorus stenosis**
- **velőcső záródási rendellenességek**

# Deformációk

- Általában a mozgatórendszeret érintik
- Okai:
  - téraránytalanság (oligohydramnion, ikerterhesség)
  - motoros beidegzési zavarok, központi idegrendszeri defekusok
  - öröklött izomelfajulások

**Dongaláb**

**Anus atresia**

**Lefűződési barázd**

# Dysruptiók

- Normálisan kialakult szerv teljes vagy részleges pusztulása miatti torzfejlődés
- Okai:
  - Amnionszalag miatti leszorítás
  - Intrauterin érelzáródás és infarctus
    - atresiák, porencephaliák

# Sequentiák

- **Egy szerv károsodása miatt lérteljött rendellenességsorozat**
- **Robin sequentia (mandibula hypoplasia, micrognathia, microglossia, ajak-szájpad hasadék) )**
- **Medencevégi fekvés sequentia**
- **Oligohydramnion sequentia – sec. Potter**
- **Amnialis szalagok által okozott sequentia**

**anus atresia**

Hydrocephalus internus

Meningocele, spina bifida

atresiák



# Többszörös fejlődési rendellenességek

- Két vagy több szervrendszer közös kóreredetű rendellenessége
- Okai:
  - Fertőzés (TORCH complex, varicella)
  - Vegyi anyagok
  - Chromosoma aberrációk
  - Példák: Rubeola syndroma, Foetalis Alcohol syndroma, thalidomide (Contergan botrány - amelia)

# Fejlődési rendellenességek diagnózisa I.

- Prenatalis szűrés
  - UH, AFP (nem invazív eljárások)
  - Definitív genetikai diagnózis (invazív eljárások)
    - anyai vér analysis
    - amniocentesis
    - chorionboholy biopsia
    - magzati bőr biopsia
- Szükséges:
  - idős mater
  - hordozó szülők
  - előző, malformációkkal szövődött terhesség

# Fejlődési rendellenességek diagnózisa II.

- Postnatalis szűrés
  - Rutin teszt: cysticus fibrosis, phenylketonuria, kretenismus, galactosaemia
  - További vizsgálatok: látható eltérések, magyarázat nélküli alulfejlettség vagy mentális retardatio esetén célzott genetikai vizsgálat

# Fejlődési rendellenességek diagnózisa II.

## Postnatalis szűrés

Rutin teszt: cysticus fibrosis,  
phenylketonuria, kretenismus,  
galactosaemia



# Therapia

- Prenatalisan
  - Művi abortus, korai szülésindukció
  - **Intrauterin sebészet**
- Postnatalisan
  - Tüneti kezelés
  - **Génterapia** (génsebészet)
    - DNS vírus vagy retrovírus vektor

# Multifaktoriális öröklődésmenet

- Számos (akár többszáz) gén (minor gének) **együttes hatása** környezeti tényezőkkel.
- Egypetéjű ikrekben is különböző megjelenés.
- Jellegzetességei hasonlóak az alacsony penetranciájú autosomalis domináns betegségekhez.

# Multifaktoriális öröklődésű 'betegségek'

- testmagasság, bőr- és hajszín
- vérnyomás, atherosclerosis, diabetes mellitus II. típusa
- veleszületett csípőficam, nyúlajak, farkastorok, dongaláb, szív sövényhibái, pylorus stenosis, velőcső záródási rendellenességek