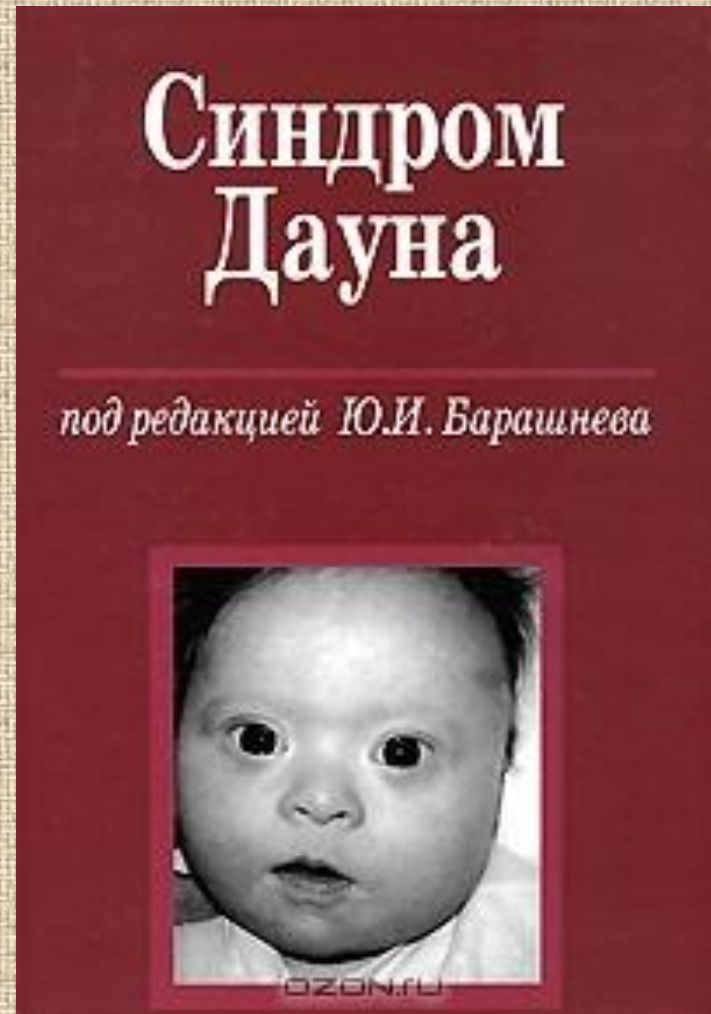


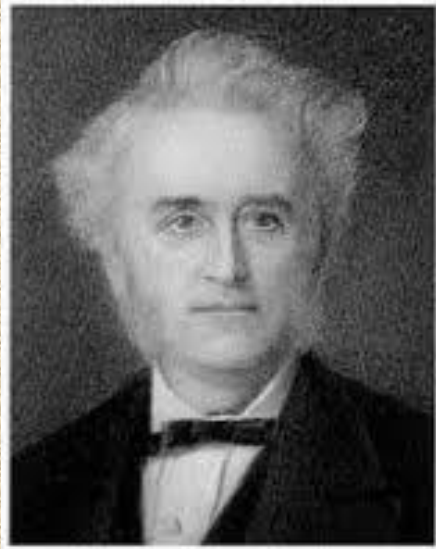
# Синдром Дауна

Клинико-  
цитогенетическая  
характеристика

# Учебная и справочная литература



# Историческая справка



Down J.L.H. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. Clinical Lecture Reports, London Hospital, 1866, 3: 259-262.  
*Классификация умственной отсталости по этническим стандартам (кавказцы, эфиопы, малайцы, американские индейцы, монголы). Первое клиническое описание умственно отсталых детей, объединяемых в настоящее время термином «синдром Дауна»*

John Langdon Haydon Down



# Историческая справка



**Marthe Gautier**



**Jerome Lejeune**



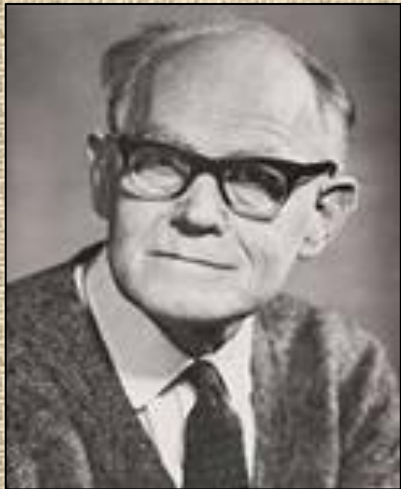
**Raymond Turpin**

Lejeune J, Gautier M and Turpine R (1959) Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C. R. Acad. Sci. 248,1721-1722.



*Проведено исследование метафазных хромосом из культивированных фибробластов девяти детей с монголоидной идиотией (пяти мальчиков и четырех девочек). Выявлено 47 хромосом, сверхчисленной оказалась маленькая телоцентрическая хромосома. Впервые показано, что причиной болезни является нарушение в кариотипе.*

# Историческая справка

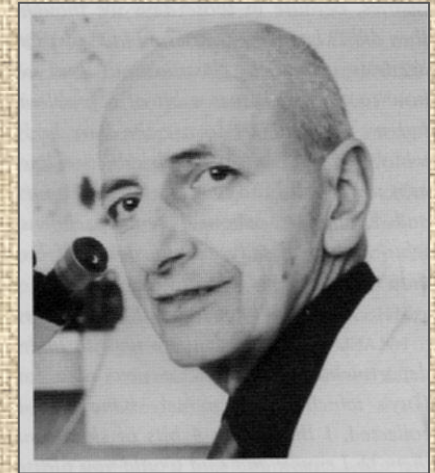
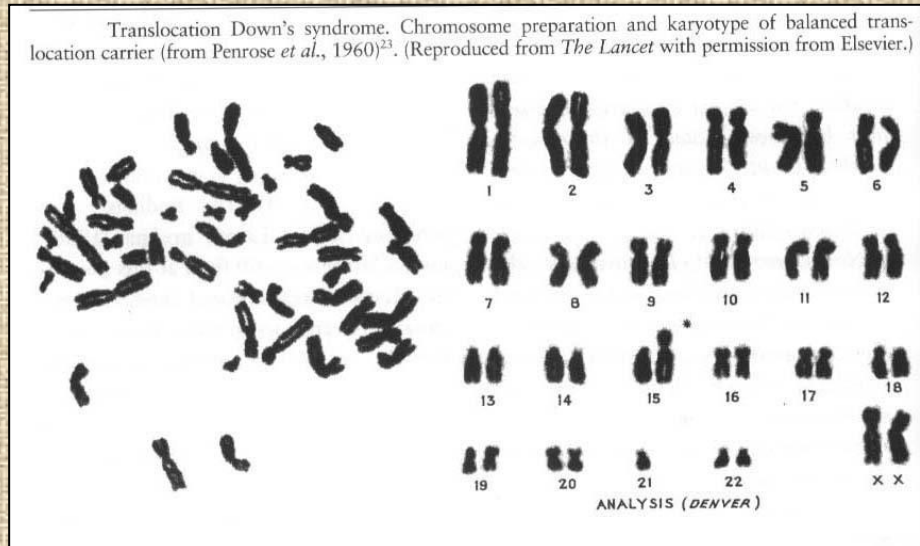


Lionel Penrose

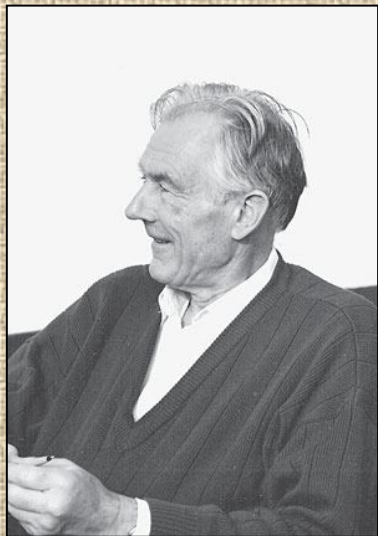
Polani PE, Briggs JH, Ford CE, Clarke CM and Berg JM (1960). A Mongol girl with 46 chromosomes. Lancet 1, 721-724.

Penrose LS, Ellis JR and Delhanty JDA (1960). Chromosomal translocations in mongolism and in normal relatives. Lancet 2, 409-410.

*Первые описания транслокационной формы синдрома Дауна.*



Paul Polani



John H Edwards

Clarke CM, Edwards JH and Smallpiece V (1961). Trisomy/nomal Mosaicism, in an intelligent child with some Mongoloid characters. Lancet 1, 1028-1030. *Описана мозаичная форма синдрома Дауна.*

# Синдром Дауна

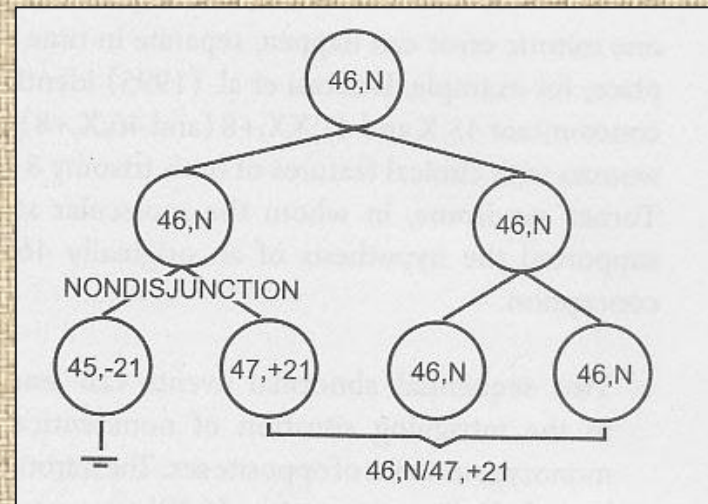
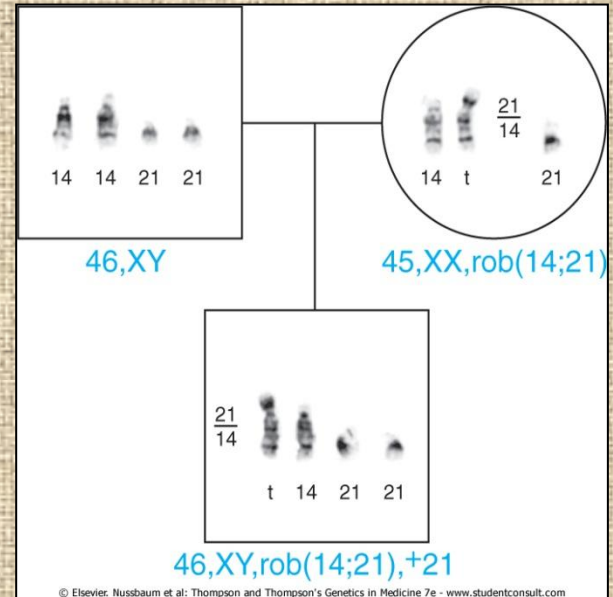
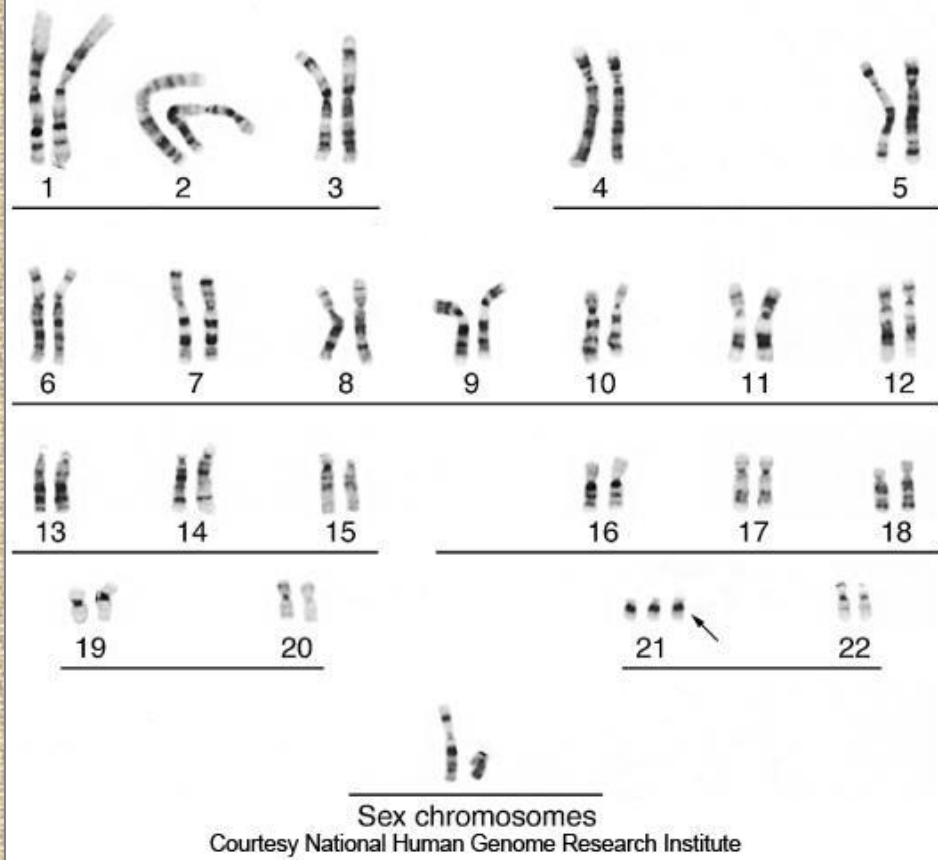
- ✓ **Синонимы:** синдром трисомии по хромосоме 21, G1-трисомия
- ✓ **OMIM:** 190685
- ✓ **Популяционная частота:** 1:700 новорожденных
- ✓ **Соотношение по полу** 1:1
- ✓ **Цитогенетические формы:**
  - 90-95% - **простая регулярная трисомия** - 47,XX,+21 или 47,XY,+21
  - 3-5% - **мозаичная форма** – 47,XX,+21/46,XX или 47,XY,+21/46,XY
  - 4 % - **транслокационная форма** – 46,XX,der(14;21),+21  
46,XY,der(14;21),+21

робертсоновская транлокация может быть между любой из акроцентрических хромосомом и хромосомой 21

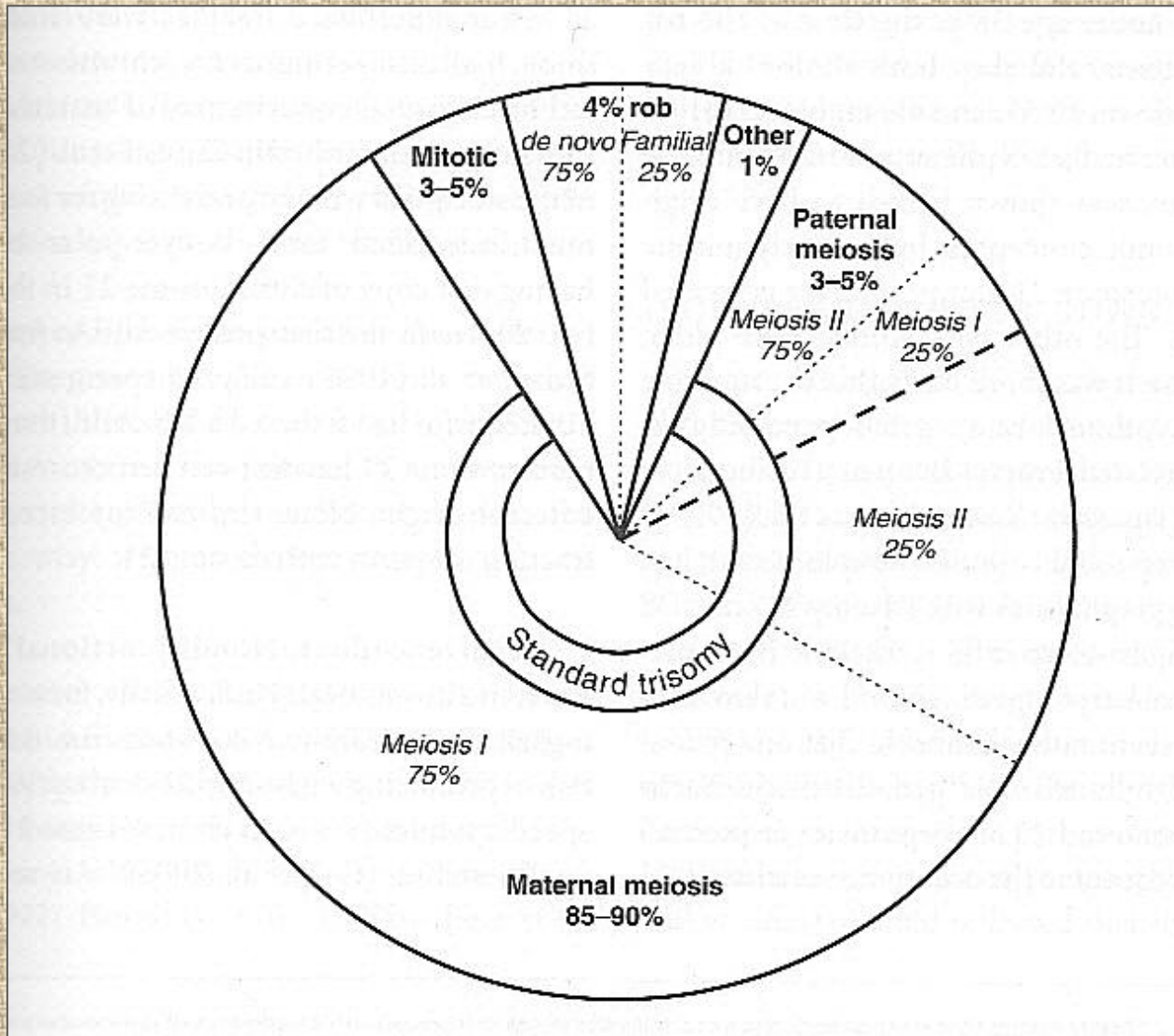
- 1% - **частичная трисомия по хромосоме 21** (результат мутации *de novo* или сегрегации перестроенных хромосом родителя)

# Этиология синдрома Дауна

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



# Этиология синдрома Дауна



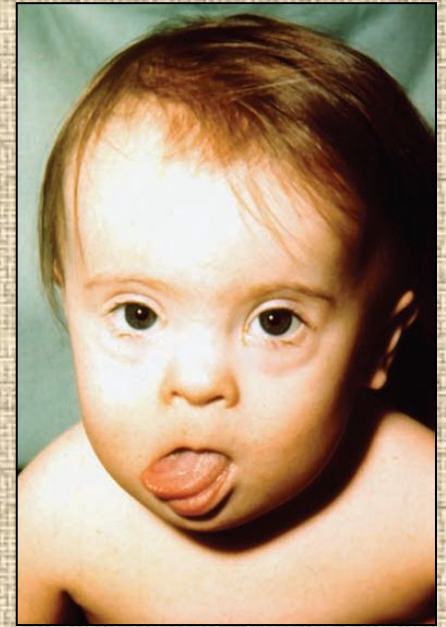


# Особенности фенотипа



Монголоидный разрез глаз, вздернутый нос с широкими ноздрями, широкая плоская переносица, уплощенный профиль лица, прямые волосы, ушная раковина со скрученным завитком и маленькой мочкой.

# Особенности фенотипа



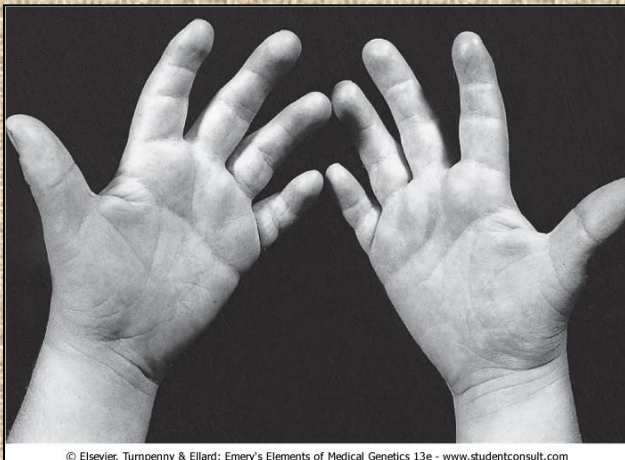
Короткая шея с «воротниковой» складкой,  
мышечная гипотония, полуоткрытый рот,  
макроглоссия

# Особенности фенотипа



© Elsevier, Turnpenny & Ellard: Emery's Elements of Medical Genetics 13e - www.studentconsult.com

Эпикант, пятна Брашфилда, поперечная складка на ладони, единственная сгибательная борозда на мизинце, сандалевидный промежуток и глубокая подошвенная борозда между I и II пальцами стопы



© Elsevier, Turnpenny & Ellard: Emery's Elements of Medical Genetics 13e - www.studentconsult.com



# Диагностика у новорожденных

Признак	Частота встречаемости (%)
Плоское лицо	90
Ослабление или отсутствие рефлекса Моро	85
Мышечная гипотония	80
Разболтанность суставов	80
Складчатая кожа на задней поверхности шеи	80
Монголоидный разрез глаз	80
Дисплазия таза	70
Неправильная форма ушной раковины	60
Клинодактилия V пальца	60
Четырехпальцевая ладонная борозда	45

*К.Джонс «Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник»*

# Клиническая характеристика

- ✓ Умственная отсталость
  - ✓ Нарушение зрения (близорукость, косоглазие, катаракта)
  - ✓ Нейросенсорная или смешанная тугоухость
  - ✓ Аномалии зубов
  - ✓ Низкий рост, брахидактилия, изменение дерматоглифики
  - ✓ Врожденные пороки сердца
  - ✓ Гипогонадизм, снижение фертильности, бесплодие
  - ✓ Раннее старение
    - Аномалии развития ЖКТ (стенозы, атрезии, болезнь Гиршспрунга)
    - Лейкозы
    - Ослабленный иммунитет (частые инфекционные заболевания)
- 50% больных умирает до 10 лет, 44% доживают до 60-68 лет.  
В 1997 г. средняя продолжительность жизни составила 49 лет.  
Ежегодно в России рождается около 2400 детей с синдромом Дауна.***

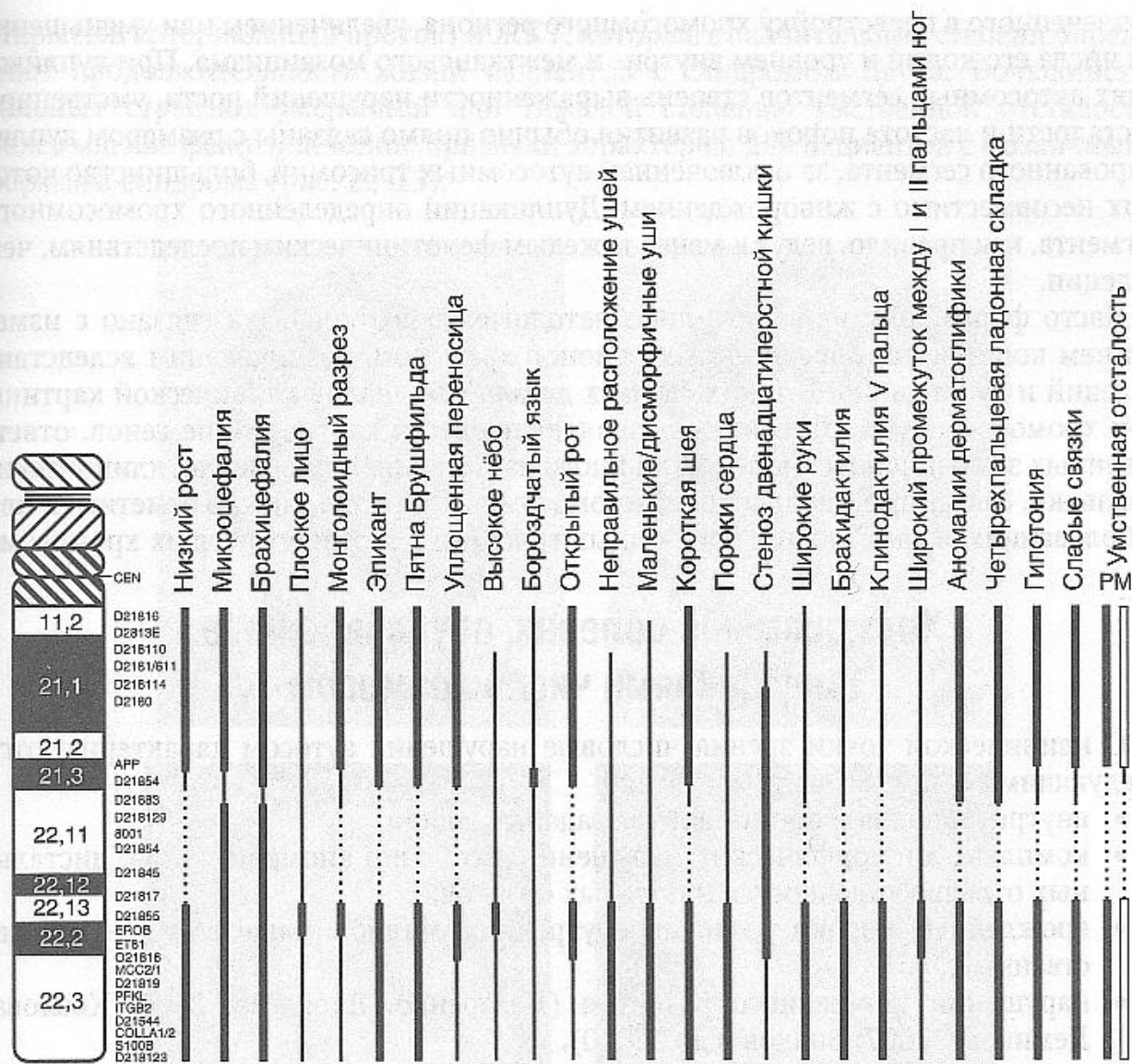


Рис. 22-12. «Фенотипическая карта» хромосомы 21 (Korenberg J.R., Chen X.-N., Schipper R. et al. Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosome imbalance // PNAS. — 1994. — Vol. 91. — P. 4997–5001). P, M — отцовский и материнский гомологи

**Table 13.5****Genes Associated with Trisomy 21 Down Syndrome**

<b>Gene Product</b>	<b>MIM</b>	<b>Signs and Symptoms (Phenotype)</b>
Amyloid precursor protein (APP)	104760	Protein deposits in brain
Chromatin assembly factor I (CAF1A)	601245	Impaired DNA synthesis
Collagen type VI (COL6A1)	120220	Heart defects
Crystallin (CRYA1)	123580	Cataracts
Cystathione beta synthase (CBS)	236200	Impaired metabolism and DNA repair
Interferon receptor 1 (IFNAR)	107450	Impaired immunity
Kinase 1 (DYRK1A)	600855	Mental retardation
Oncoprotein ETS2 (ETS2)	164740	Skeletal abnormalities, cancer
Phosphoribosylglycinamide formyltransferase (GART)	138440	Impaired DNA synthesis and repair
Superoxide dismutase (SOD1)	147450	Premature aging

**Таблица 22-2.** Некоторые дозозависимые гены, определяющие формирование основных клинических признаков синдрома Дауна при трисомии 21

Ген	Локализация	Функция	Клинический признак
<i>RCAN1</i> ( <i>DSCR1*</i> )	21q22.12	Ген критического региона синдрома Дауна. Продукт гена — регулятор кальциневрина. Гиперэкспрессируется в головном мозге плодов с трисомией 21 и взаимодействует с кальциневрином А. Сверхэкспрессия <i>RCAN1</i> ингибирует кальциневринзависимую транскрипцию генов вследствие нарушения транспорта в ядро транскрипционного фактора NFAT, регулирующего развитие позвоночных. Ген <i>RCAN1</i> также экспрессируется в сердечной и скелетной мускулатуре	Умственная отсталость, пороки сердца
<i>SUMO3</i>	21q22.3	Малый убиквитинподобный модификатор 3-го типа. Обеспечивает посттрансляционные модификации белков, включая p53. В отличие от убиквитиновых белков, контролирующих деградацию протеинов, SUMO-белки принимают участие в ядерном транспорте, транскрипционной регуляции, апоптозе и поддержании стабильности протеинов	Нарушения процессов репарации ДНК и апоптоза. Старение
<i>PRMT2</i>	21q22.3	Аргининовая N-метилтрансфераза 2, осуществляющая посттрансляционное метилирование аргининовых остатков. Ядерный фактор, ингибирующий NF-κB-сигнальный путь и стимулирующий апоптоз	Нарушения процессов репарации ДНК и апоптоза. Старение
<i>IFNAR1</i>	21q22.1	Продукты генов вовлечены в IL-10RB-сигнальный путь	Ослабление клеточного и гуморального иммунитета
<i>IFNAR2</i>	21q22.1		
<i>IFNGR2</i>	21q22.1–q22.2		
<i>ETS2</i>	21q22.3	Онкоген <i>ETS2</i> , вовлеченный в закладку эмбриональной переднезадней оси и формирование скелета. Участвует в регуляции плюрипотентности стволовых клеток, клеточного старения и гибели, контролирует активность теломеразы и длину теломер. Вовлечен в канцерогенез. Активирует промотор гена β-амилоидного протеина через связывание с <i>Ets</i> -сайтами в промоторной области гена <i>APP</i>	Склонность к злокачественным новообразованиям, умственная отсталость

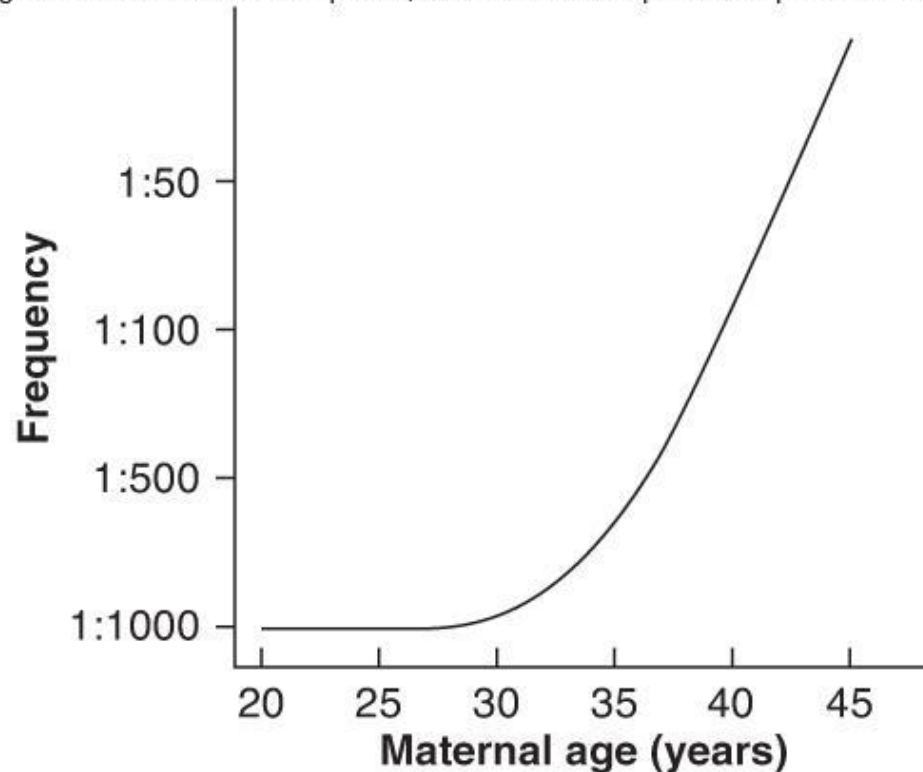
\* *DSCR* (*Down syndrome critical region*) — критический регион синдрома Дауна.



# Медико-генетическое

## консультирование зависимость риска рождения ребенка с синдромом Дауна от возраста матери

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



### Trisomy 21 in liveborn infants

From *Color Atlas of Genetics* by Eberhard Passage, p. 401. Copyright © 2001.  
Reprinted by permission of Thieme Medical Publishers, Inc.

Возраст матери	Частота с. Дауна у плода
20	1/1500
25	1/1350
30	1/900
35	1/400
36	1/300
37	1/250
38	1/200
39	1/150
40	1/100
41	1/85
42	1/65
43	1/50
44	1/40
45	1/30

# Медико-генетическое консультирование

- Клинический диагноз болезни Дауна необходимо подтверждать цитогенетическим исследованием (ведущий признак хромосомной болезни – аномалия кариотипа).
- Вероятность рецидива простой регулярной трисомии у следующего ребенка в семье составляет 1-2%, что несколько выше среднего популяционного риска (0,5% ) и зависит от возраста матери.
- Повторное рождение ребенка с простой трисомией в семье может быть результатом скрытого соматического или гонадного мозаицизма у родителя, или возможной «предрасположенности» к нерасхождению хромосом. Родителям может быть назначено кариотипирование и тестирование генов «предрасположенности»

# Медико-генетическое консультирование

- При обнаружении у ребенка транслокационной формы болезни Дауна, необходимо провести кариотипирование родителей. При нормальном кариотипе родителей, повторный риск рождения больного ребенка приближается к популяционному (1%)
- При выявлении сбалансированной транслокации у одного из родителей риск рождения больного ребенка определяется типом перестройки и полом носителя:

Тип транслокации	Носитель	Риск для потомства (%)
(14;21)	мать	10
	отец	2,5
	никто из родителей	<1
(21;22)	один из родителей	возможно как для (14;21), статистика недостаточна
	никто из родителей	низкий (возможно<1)
(21;21)	любой из родителей	100
	никто из родителей	низкий (возможно<1)