



# Fejlődési rendellenességek, genetikai háttérű betegségek II.

Prof. Dr. Kiss András Ph.D., D.Sc.

II. Sz. Patológiai Intézet

*Oktatás, kutatás,  
gyógyítás: 250 éve az  
egészség szolgálatában*

*2021. november*

# Megzavart differenciáció/ fejlődés

- ↗ **Agenesia** – a szerv teljesen hiányzik
- ↗ **Aplasia** – egy primitív szervtelep szövettanilag kimutatható, de az érett szerv nem alakul ki
- ↗ **Dysgenesia** – egy szerv rosszul fejlődik ki
- ↗ **Atrophia** (sorvadás): a sejt, szerv térfogata és/vagy alkotóelemeinek mennyisége csökkent
  - ↳ Formái:
    - **fiziológiás** (involutio: thymus, emlő, méh, ovárium)
    - **patológias:**
      - » **lokális** (O2 hiány, mechanikai, neuroendocrin, inaktivitás, sugárzás stb.)
      - » **Generalizált** (80%-ra: alultápláltság, 60%-ra marasmus) ok: táplálékhiány, felvétel elégtelensége, senyvesztő betegség (cachexia), életkor stb.)
  - ↳ Mophologia: atrophia brunea, reziduális testek
- ↗ **Hypoplasia:** a szerv kisebbé fejlődött, mint a normális
- ↗ **Aplasia** (csak a szerv telepe alakult ki, de a szerv nem)
- ↗ **Agenesis** (a szerv telepe sem alakult ki)
- ↗ **Dysraphia** – a velőcső megszárt záródása
- ↗ **Atresia** – egy csőszerű képzőlet elejének vagy végének záródása
- ↗ **Stenosis** – egy üreges szerv szűkülete



# Kromoszóma Defektusok



**Számszerű eltérések**



**Monosomia, Trisomia**

» **OK: Non-disjunction, Anafázis késése**

→ **Mozaicismus**

» **OK: A korai embyogenesisben történt károsodás**



**Strukturális változások**

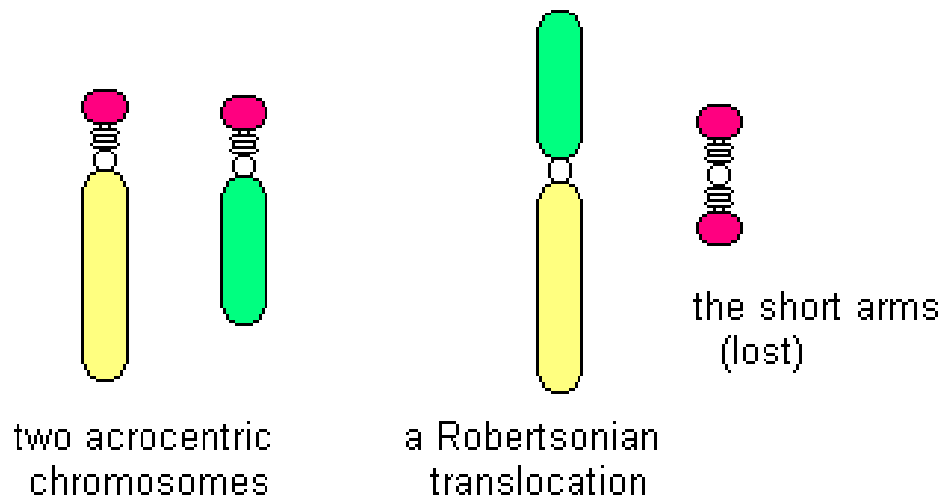
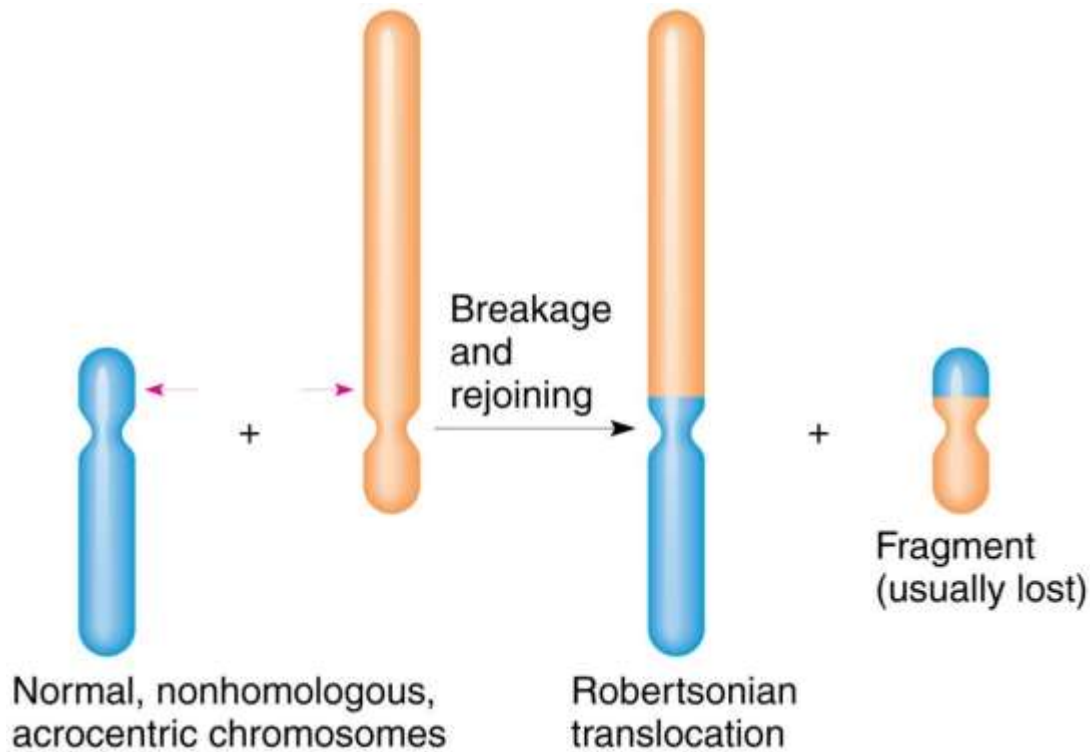
→ **Deletio, Additio**

→ **Inversio**

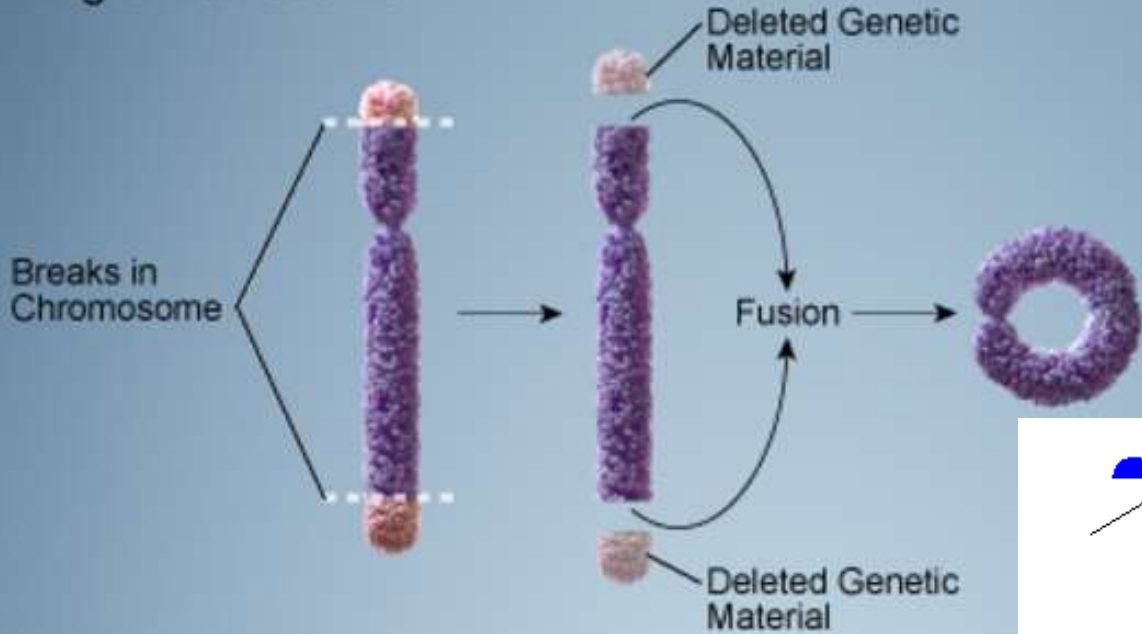
→ **Iso-kromoszóma, gyűrű kromoszóma**



## Robertson transzlokáció (akrális fúzió)

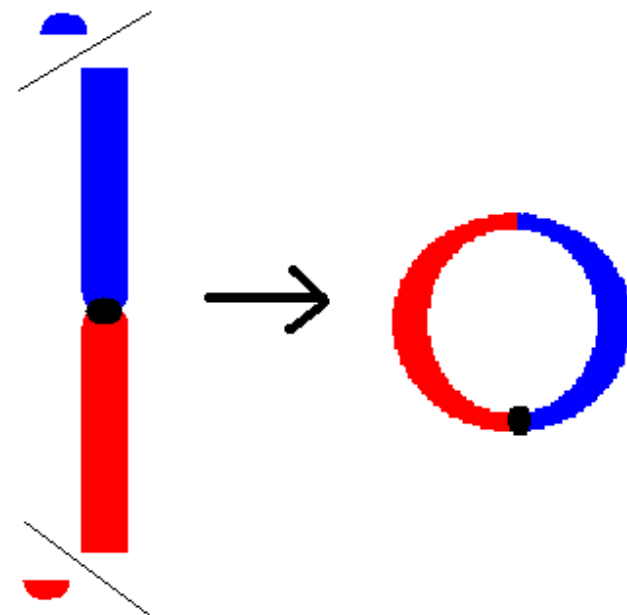


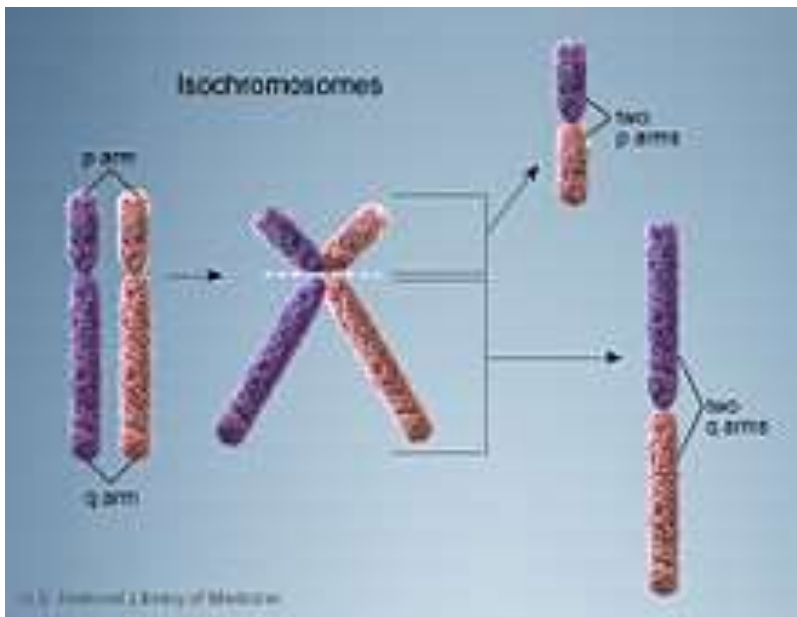
# Ring Chromosome



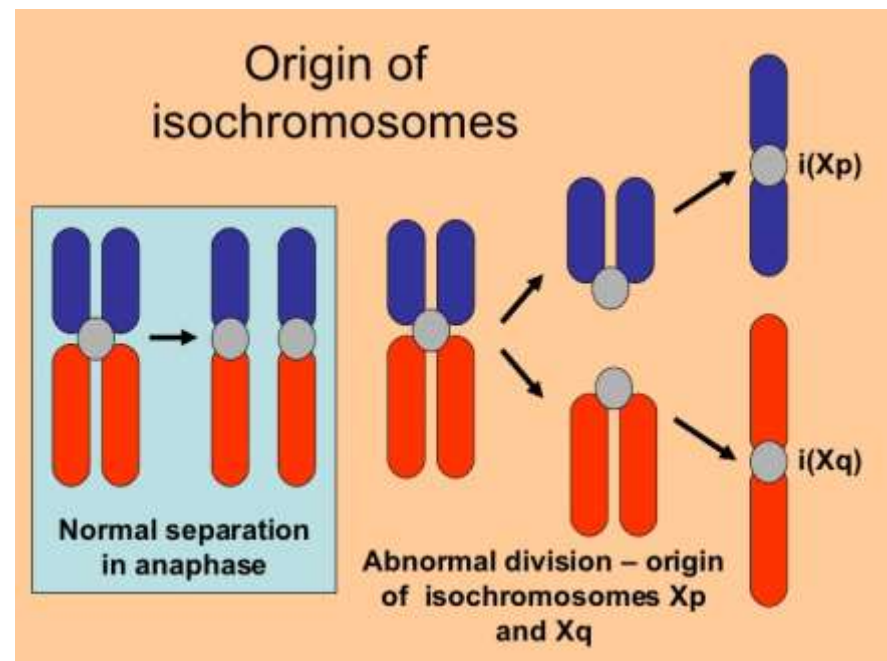
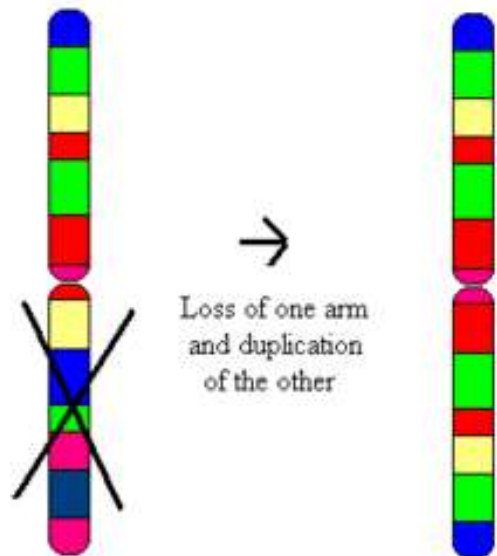
U.S. National Library of Medicine

Gyűrű  
kromoszóma



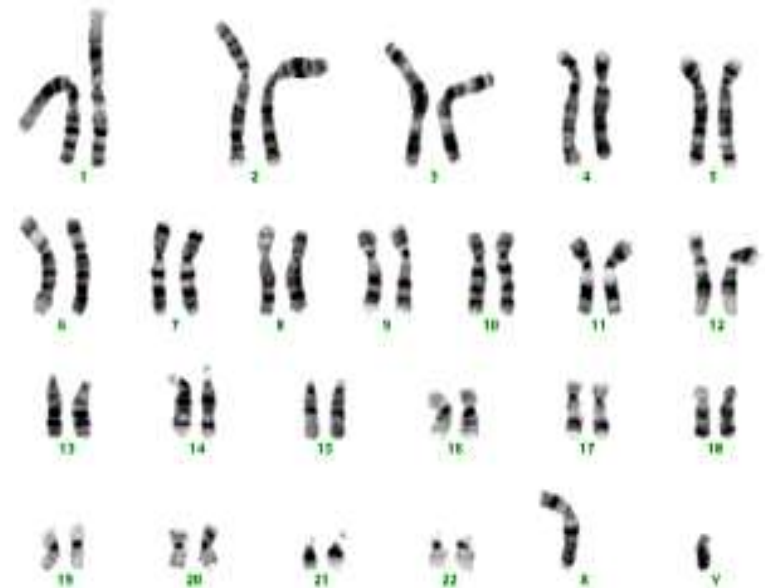
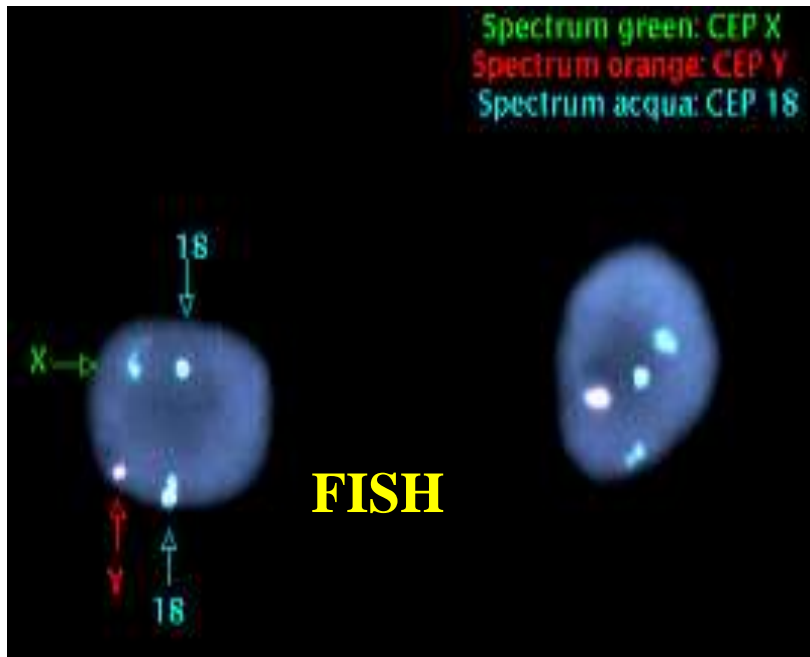


An **isochromosome** is an unbalanced **structural abnormality** in which the arms of the **chromosome** are mirror images of each other.<sup>[1]</sup> The chromosome consists of two copies of either the **long (q) arm** or the **short (p) arm** because isochromosome formation is equivalent to a simultaneous **duplication** and **deletion** of genetic material. Consequently, there is **partial trisomy** of the genes present in the isochromosome and **partial monosomy** of the genes in the lost arm.



# MOLEKULÁRIS MEDICINA

## Cytogenetika



**Cytogenetika- Kariogram**









# Autosomalis kromoszómák defektusai



## Trisomiák:

- Down syndroma (21-es trisomia)
- Edwards syndroma (18-as trisomia)
- Patau syndroma (13-as trisomia)

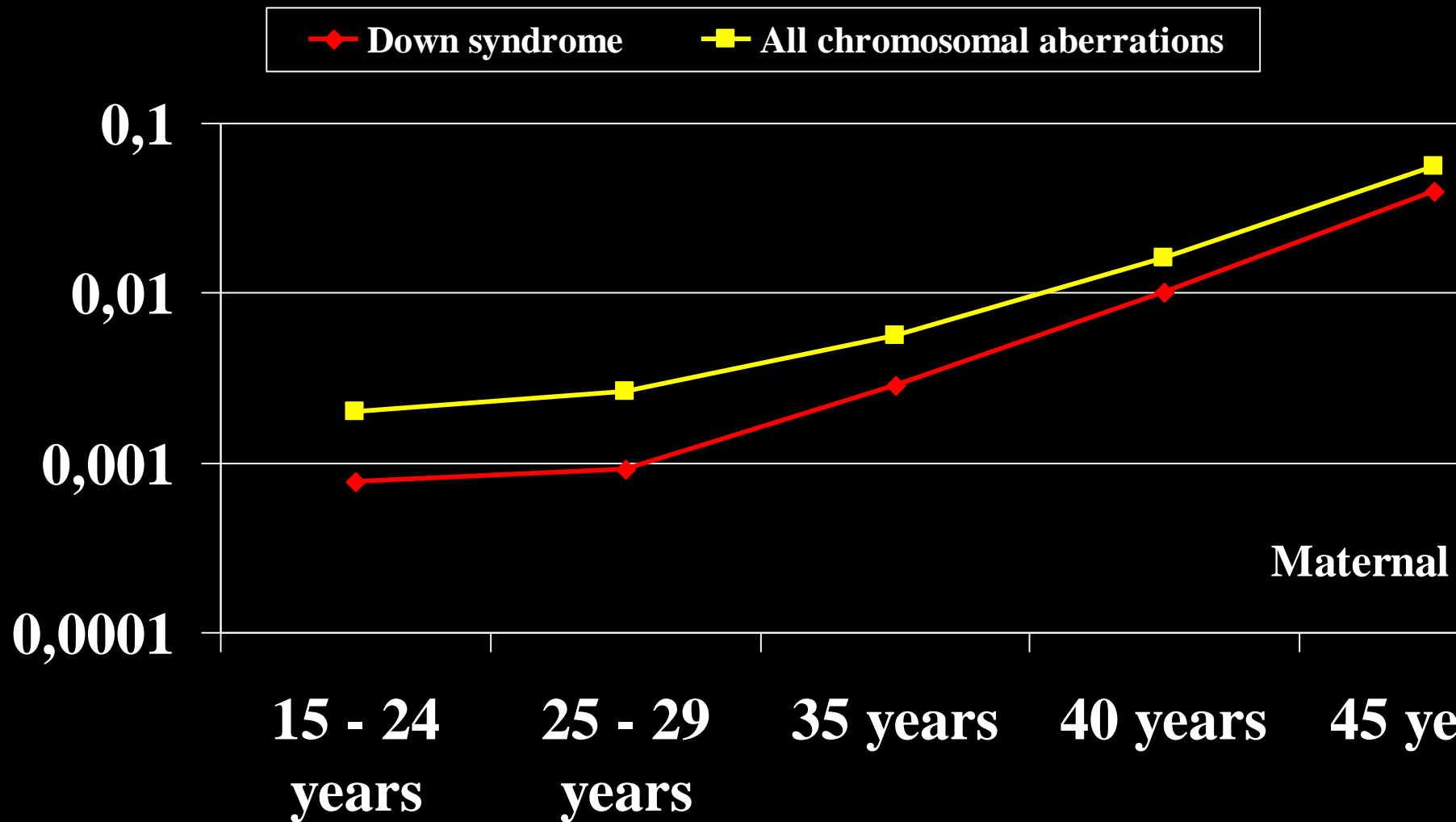


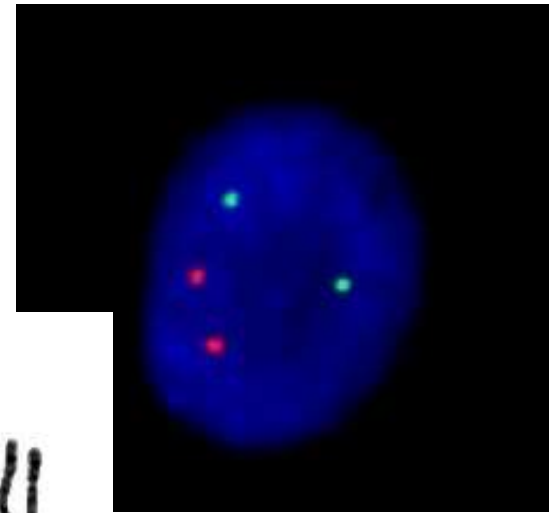
## Deléciók

- Cri du chat syndroma (5p deletio)
- 4p deletio

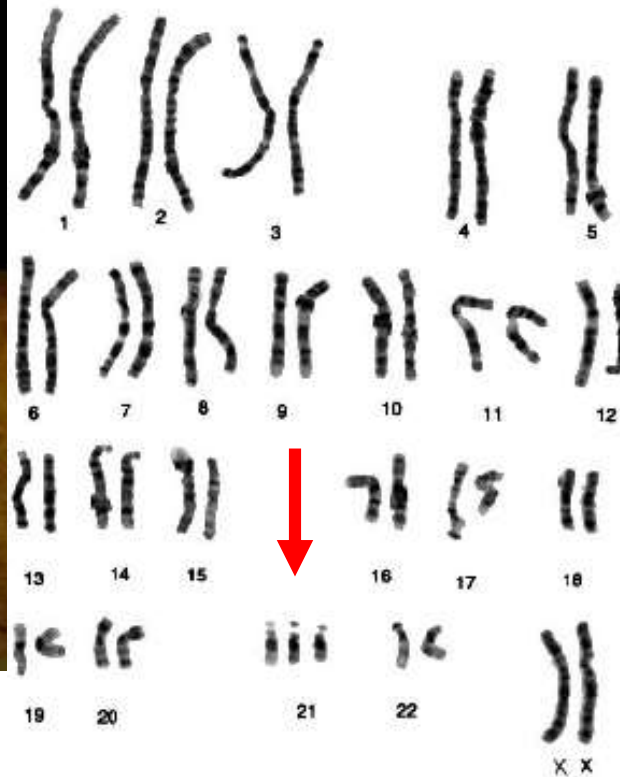


# A kromoszóma abnormalitások gyakorisága





Trisomy 21  
47,XX,+21



## Down syndroma:

széles, lapos arc

Epicanthus

Makroglossia

Négy ujj redő

50 % szívfejlődési rendellenesség  
(VSD, ASD)

Emelkedett rizikó leukémiára

Pachygyria

Polymicrogyria

Emelkedett rizikó Alzheimer  
betegségre



# Edwards syndroma:

## 18 Chr. Trisomia

szellemi retardáció

Kraniofaciális dysplasia jelek

rövid nyak

szívfejlődési rendellenesség (VSD)

Patkóvese

A halántéklebény mikropolygíriája

# Patau syndroma:

## 13 Chr. Trisomia

Ajak-szájpadhasadék

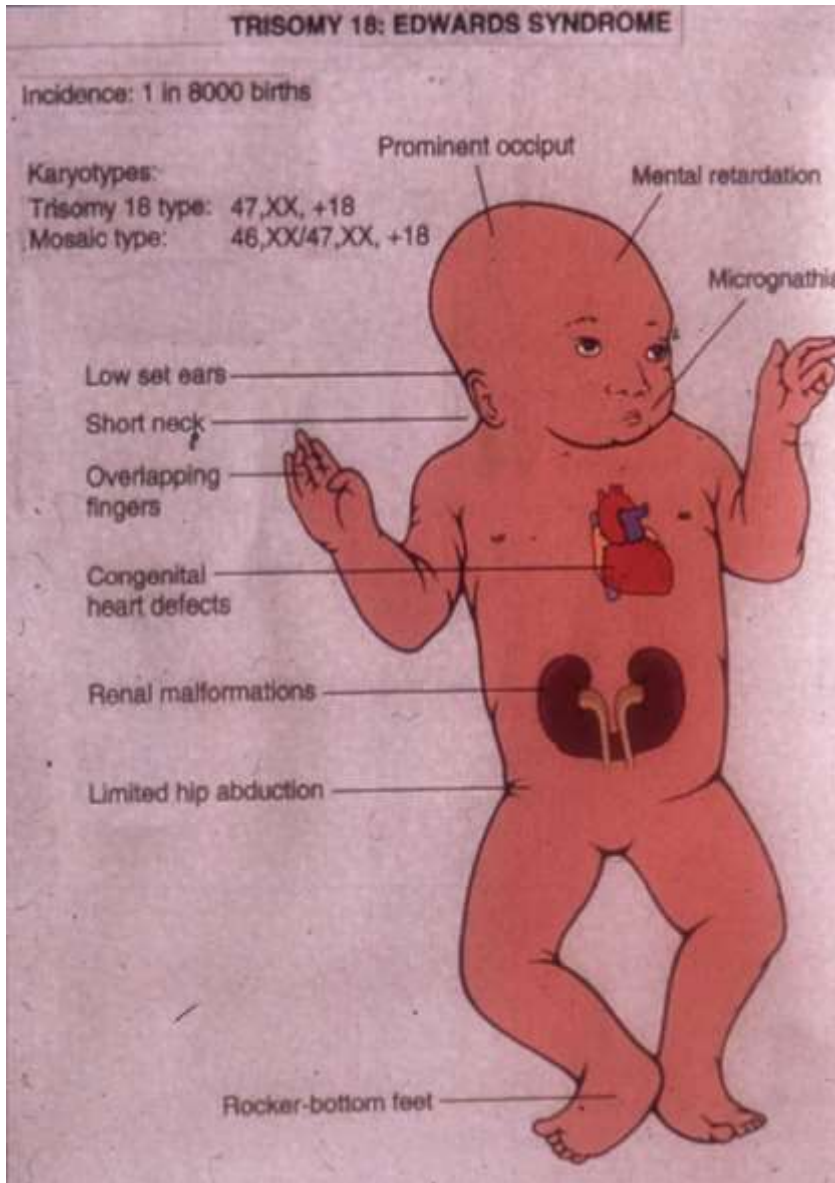
dongaláb

Polydaktylia

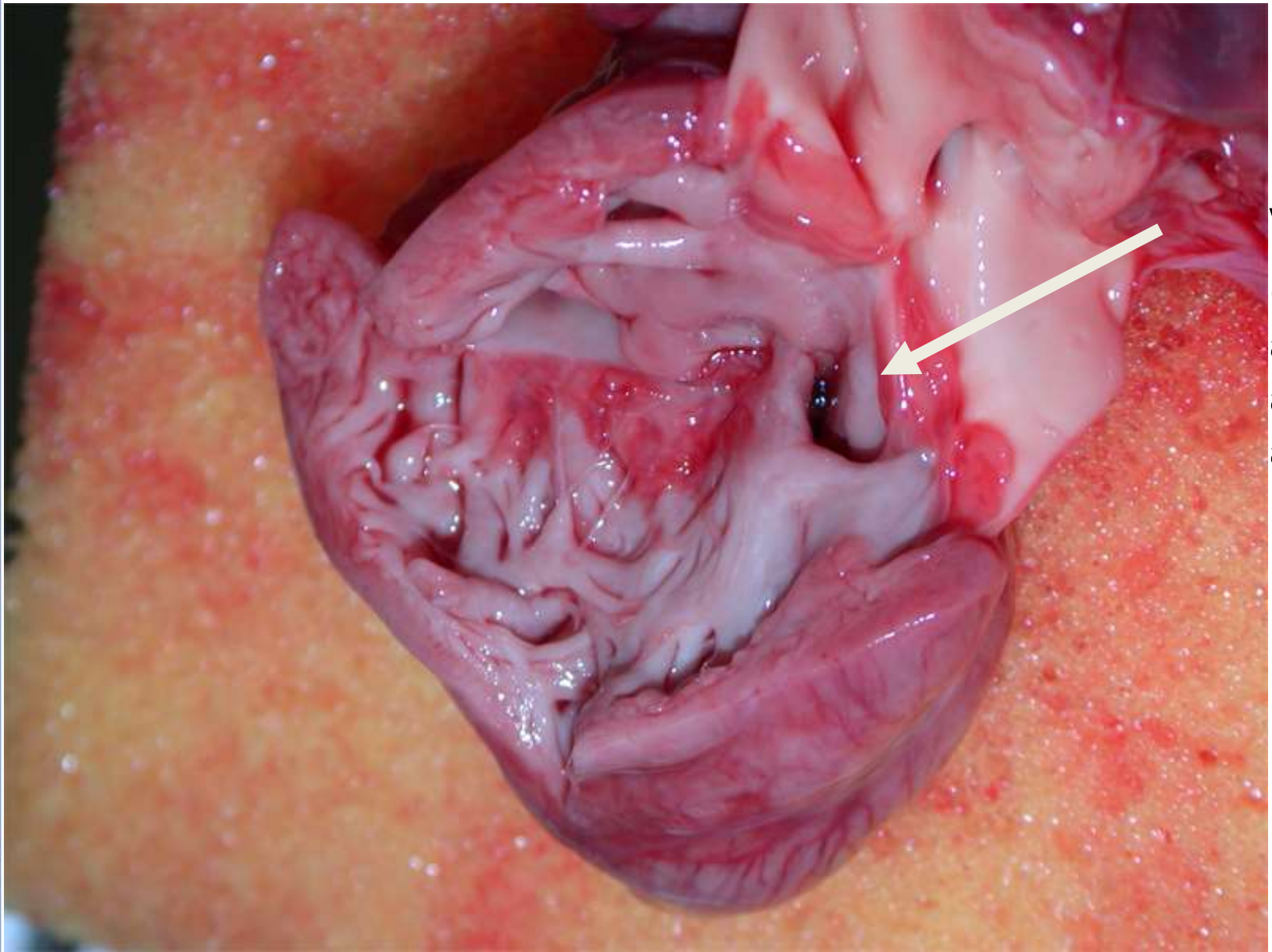
szellemi retardáció

szívfejlődési rendellenesség

holoprosenzepahlia, agyria, microcephalia



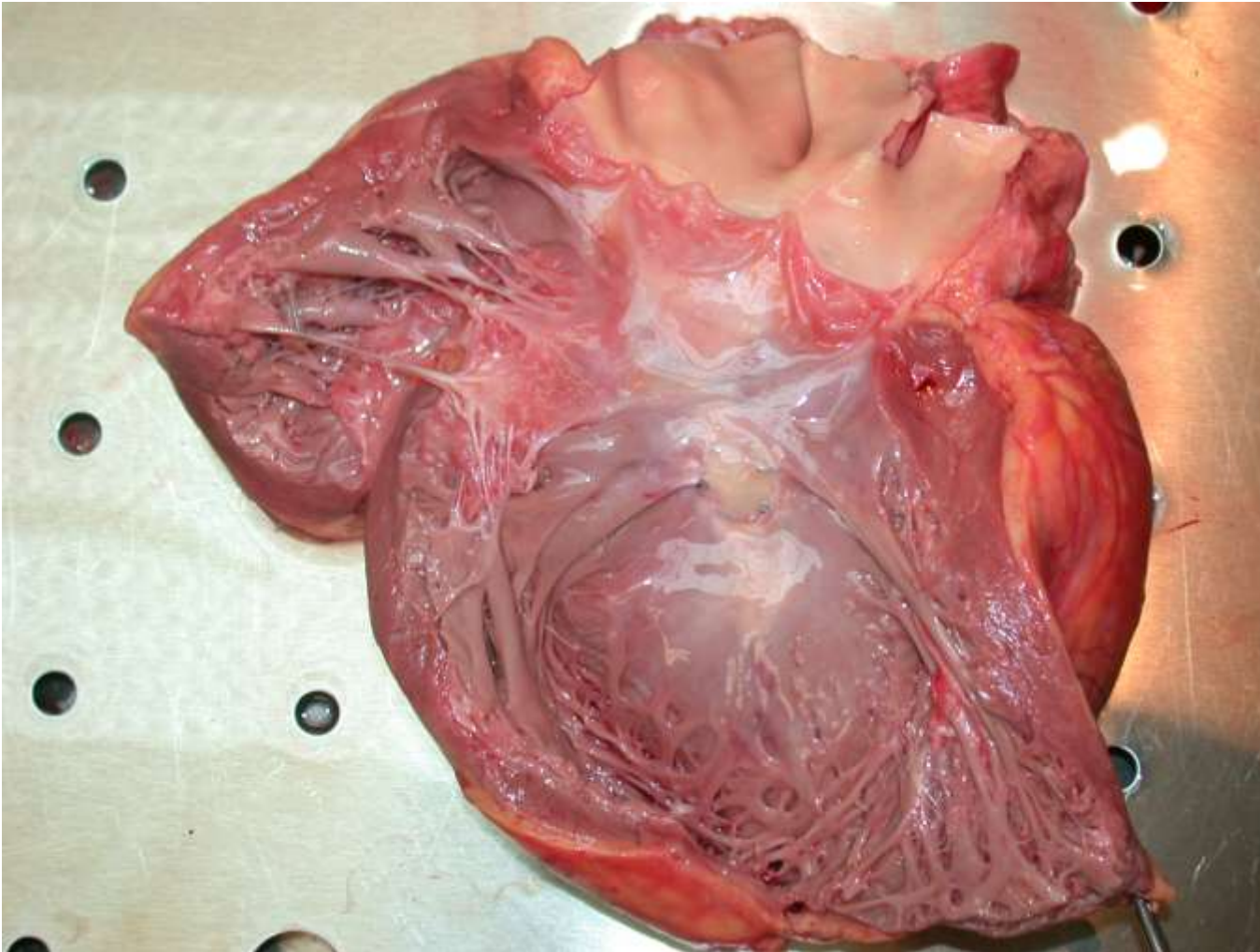




**VSD**  
(ASD,  
aorta  
asc.  
atresia)







tricusp. insuff.  
dilatatio ventr. ,  
fixált pulm.  
hypertonia  
progr. keringési  
elégtelenség

Exitus: 31 év

Anamnézis: korrigált nagyér transzpozíció,  
12 éves korban VSD zárás, utána nem járt kontrollra



## Ovarium

**Az ovariumok (XX phenotpye) termelik azon hormonokat, melyek a női fenotípus sexuális differenciálódását irányítják.**

**NB: (az anyai és magzati ) ösztrogének nagy szerepet játszanak a szexuális differenciálódásban.**



Ovarium

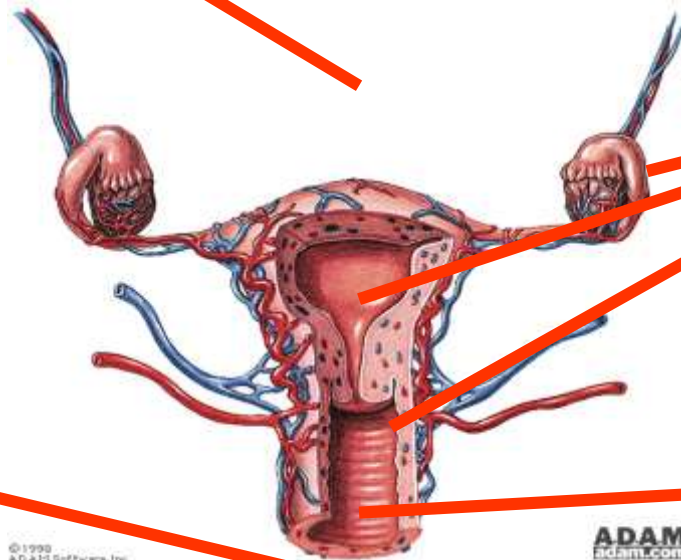
A Wolff cső  
regressziója  
9-13 hét

(kis mennyiségű tesztoszteron is)

A Müller  
cső differenciálódása  
7-12 hét

A primitív genitáliák  
érése  
→ női fenotípus  
7-12 hét

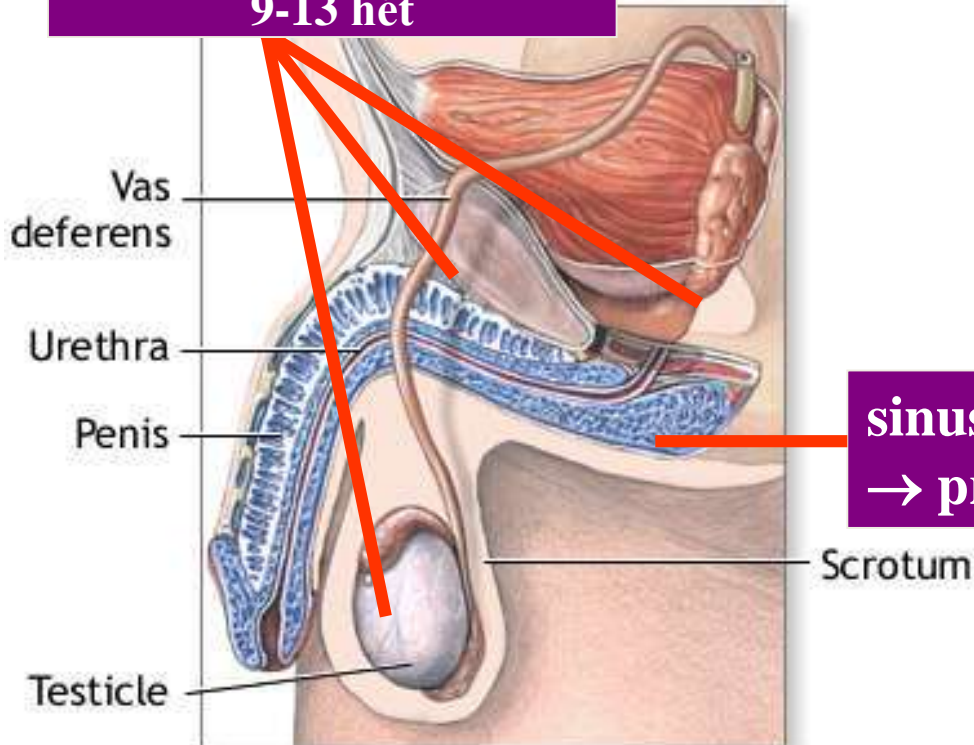
Sinus Urogenitalis  
→ distalis vagina



**Testosteron**

**Dihydrotestosteron**

**Wolff cső →  
epididymis, vas deferens,  
vesicula seminalis  
9-13 hét**



**sinus urogenitalis  
→ prostata**

**A primitív nemi szervek  
differenciálódása  
→ férfi fenotípus  
8-13 hét**

adam.com



# Nemi kromoszómák defektusai

## ↪ Monosomiák:

→ (Ullrich-) Turner syndroma: 45 X

## ↪ Polysomiák:

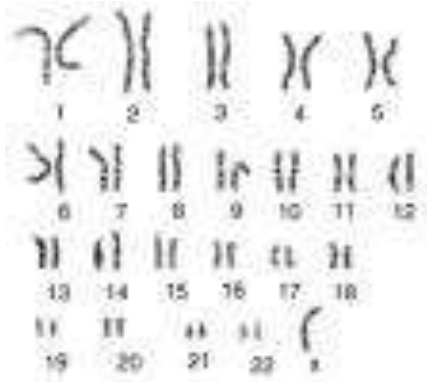
→ Klinefelter syndroma: 47 XXY  
(48 XXXY, 49 XXXYY, stb.)

→ Superman: 47 XYY (48 XYYY, 49 XYYYY, stb.)





# 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



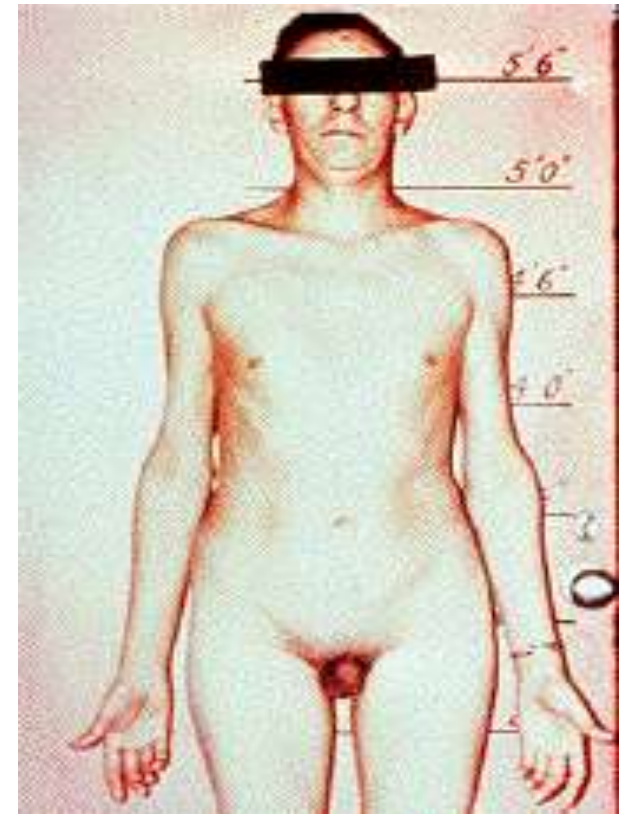
**Bipotens Gonádok  
XXY**



**Here  
Eunuchoid Magas termet**

**Klinefelter (XXY) Syndroma**

**Eunuchoid magas termet  
Herehypoplasia  
Gynecomastia**



# 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.



**Hermaphroditos** 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:

**Hermaphrodite**



# A megzavart sexiális differenciálódás genetikai okai

---

## TERMINOLÓGIA

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

**Pseudo-hermafroditismus:** (nő vagy férfi) a karyotípus egyezik a gonádokkal, de nem egyezik a genitáliákkal - eltérés a fenotípusos és a gonadális nem között

**Hermafroditismus:** egyidejűleg ovarium és here szövet is jelen van különböző helyeken (kontralaterálisan) vagy kombinált ovotestis

**Ambiguous genitals:** sem férfira, sem nőre nem emlékeztetnek a a genitáliák.



# Androgen Rezeptor Insensivität – Hairless Woman

## Complete androgen insensitivity syndrome

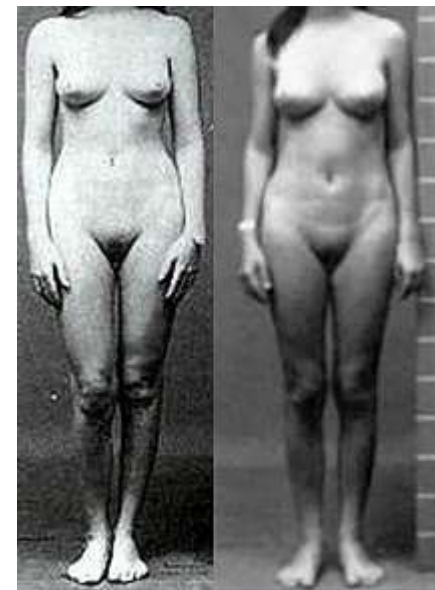
**Complete androgen insensitivity syndrome (CAIS)** is an [AIS](#) condition that results in the complete inability of the [cell](#) to respond to [androgens](#).<sup>[1][2][3]</sup> As such, the insensitivity to androgens is only clinically significant when it occurs in individuals with a [Y chromosome](#) or, more specifically, an [SRY gene](#).<sup>[1]</sup> The unresponsiveness of the cell to the presence of androgenic hormones prevents the [masculinization of male genitalia](#) in the developing fetus, as well as the development of male [secondary sexual characteristics](#) at [puberty](#), but does allow, without significant impairment, female genital and sexual development<sup>[3][4]</sup> in those with the condition.

All human fetuses begin fetal development looking similar, with both the [Müllerian duct](#) system (female) and the [Wolffian duct](#) system (male) developing. It is at the seventh week of [gestation](#) that the bodies of unaffected individuals with the XY karyotype begin their masculinization: i.e. the Wolffian duct system is promoted and the Müllerian duct system is suppressed (the reverse happens with typically developing females). This process is triggered by androgens produced by the [gonads](#), which in individuals with the XX karyotype had earlier become ovaries, but in XY individuals typically had become [testicles](#) due to the presence of the Y Chromosome. The cells of unaffected XY individuals then masculinize by, among other things, enlarging the [genital tubercle](#) into a [penis](#), which in females becomes the [clitoris](#), while what in females becomes the [labia](#) fuses to become the [scrotum](#) of males (where the testicles will later descend).

Individuals affected by CAIS develop a normal external [female habitus](#), despite the presence of a Y chromosome,<sup>[1][5][6][7][8][9]</sup> but internally, they will lack a [uterus](#), and the [vaginal cavity](#) will be shallow, while the gonads, having been turned into testicles rather than ovaries in the earlier separate process also triggered by their Y chromosome, will remain undescended in the place where the ovaries would have been. This results not only in [infertility](#) in individuals with CAIS, but also presents a risk of gonadal cancer later on in life.<sup>[10]</sup>

CAIS is one of the three categories of [androgen insensitivity syndrome](#) (AIS) since AIS is differentiated according to the degree of [genital masculinization](#): complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) when the external genitalia is that of a typical female, [mild androgen insensitivity syndrome](#) (MAIS) when the external genitalia is that of a typical male, and [partial androgen insensitivity syndrome](#) (PAIS) when the external genitalia is partially, but not fully masculinized.<sup>[1][2][5][6][7][11][12][13][14]</sup>

Androgen insensitivity syndrome is the largest single entity that leads to 46, XY [undermasculinization](#).<sup>[15]</sup>



Persons with a complete androgen insensitivity have a typical female external phenotype, despite having a 46,XY karyotype.<sup>[16][17]</sup>





# Model Hanne Gaby Odiele reveals she is intersex to help break stigma



Odiele's biological sex characteristics do not conform to typical notions of male or female. PHOTO: INSTAGRAM





# 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)

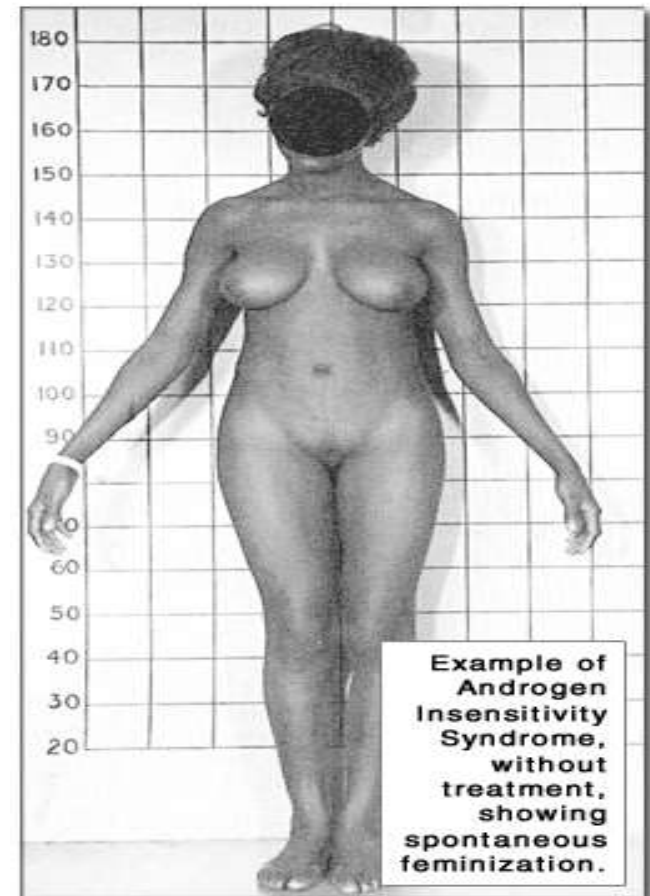
Perzistens Müller cső syndroma (I & II)

Leydig sejt hypoplasia/agenesia

FTZF1 mutációk

WAGR/Denys-Drash syndroma

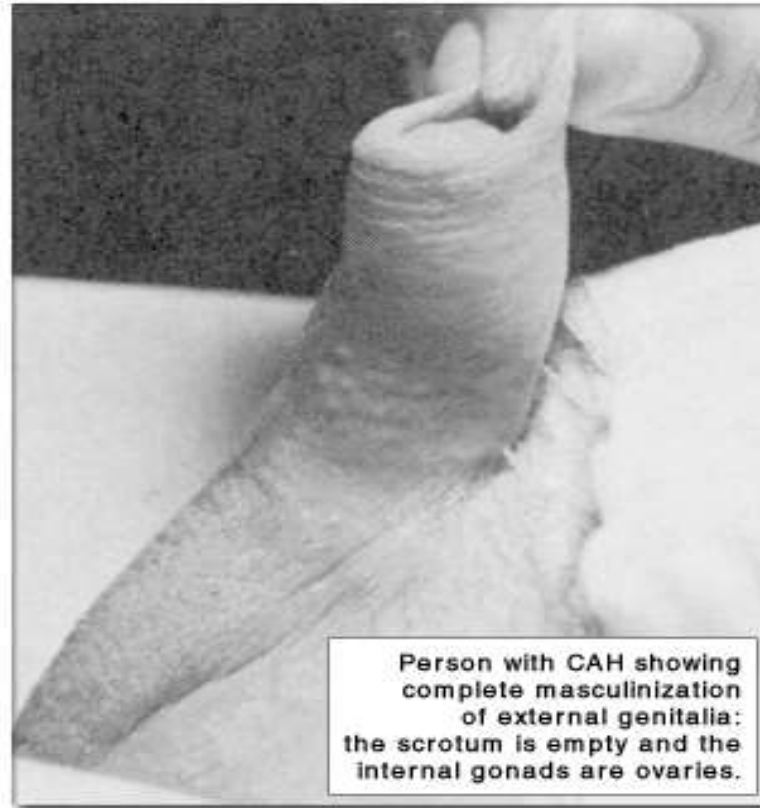
Smith-Lemli-Opitz syndroma (I & II)



## 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







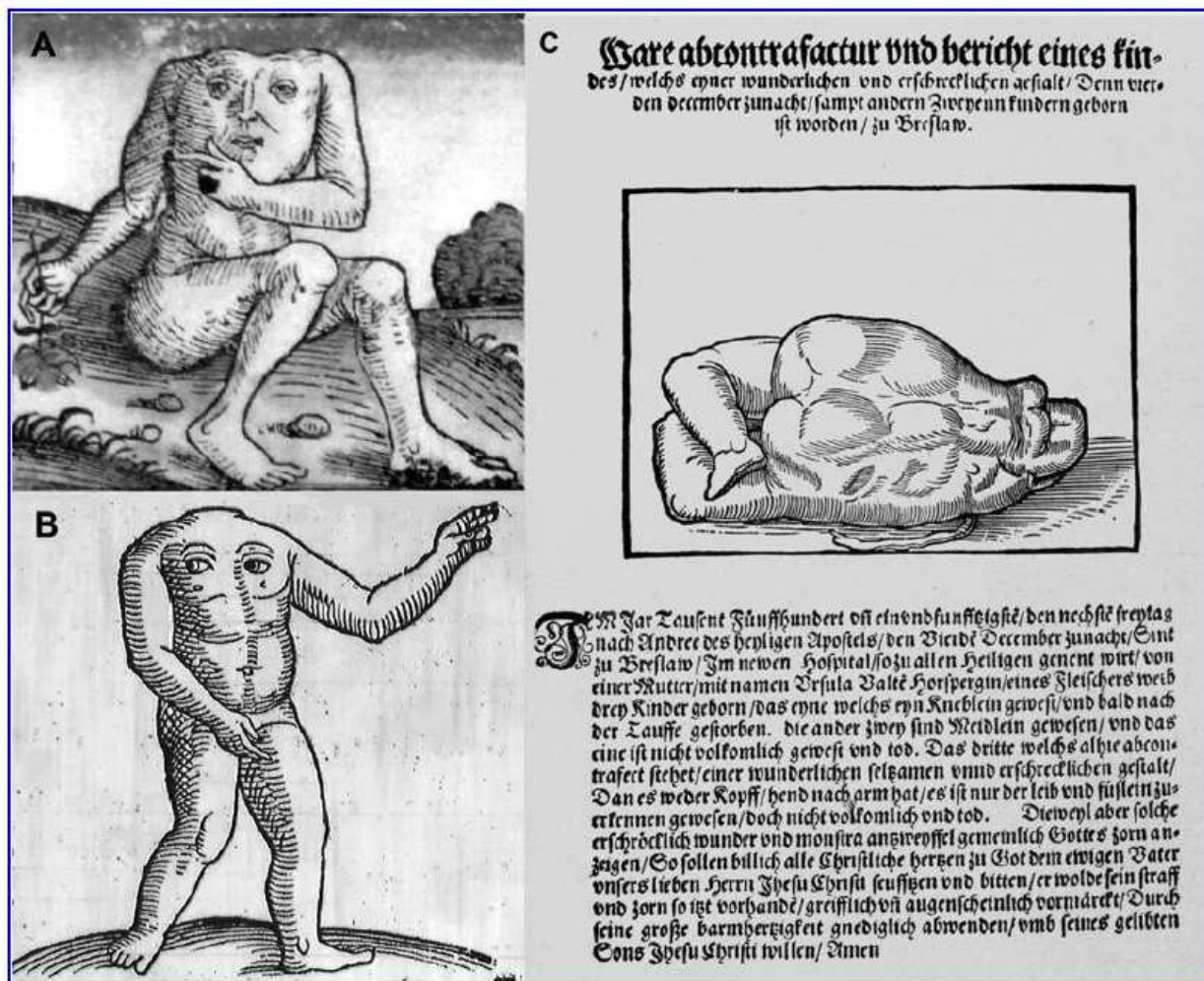
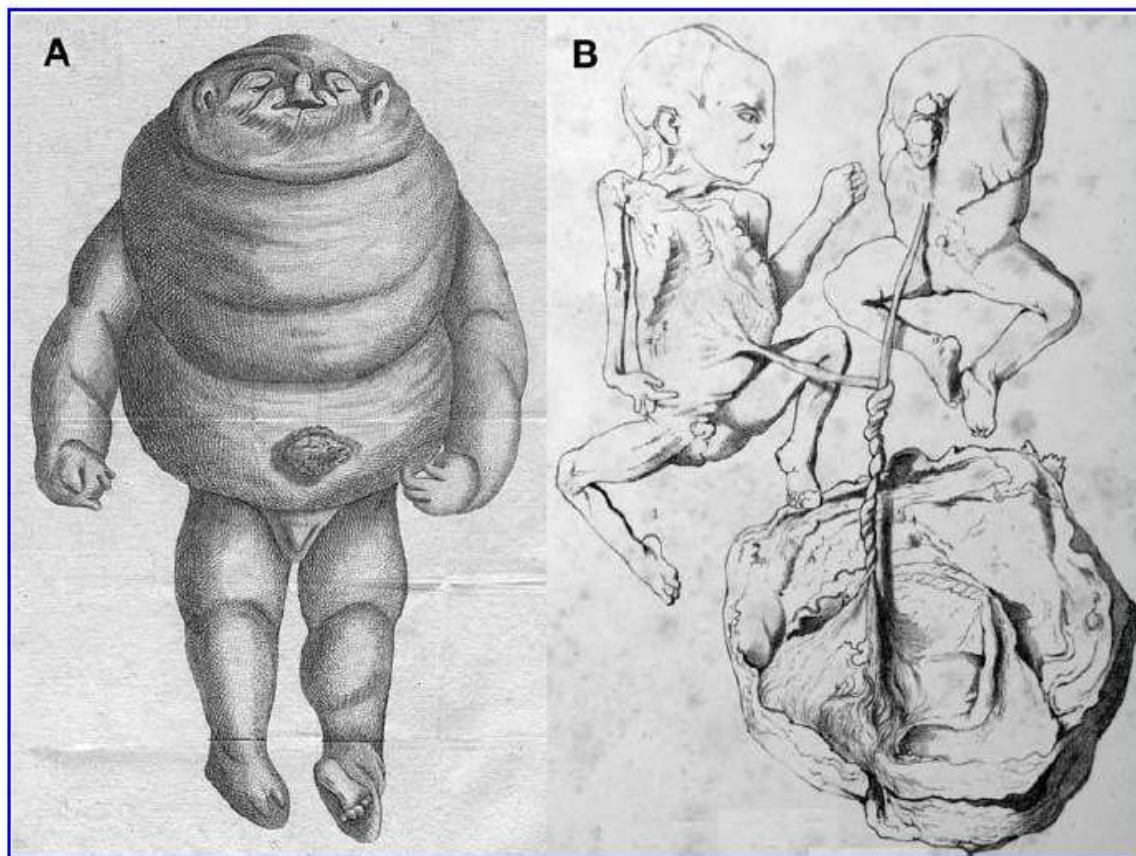


Figure 1 Pre-scientific accounts of acranius as a moral warning. (A) “Headless blemmye” from Schedel’s *Weltchronik* 1493 [39]; (B) “Brustbutzen” from Lycosthenes’ *marvelous wonders* 1557 [22]; (C) “Frightening prodigy” from a Breslau leaflet 1551, see text for details [17].



**Figure 2** (A) Hydropic acardius aniceps “larger and heavier than the accompanying twins”, described by Kähler 1777 [18], (B) acardius acranus with twisted cord depicted by Ahlfeld 1882 to “illustrate the connection of the acardiacus with his twin brother and the placenta” [1].



# Teratologia

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



# Multifaktoriális öröklődésmenet

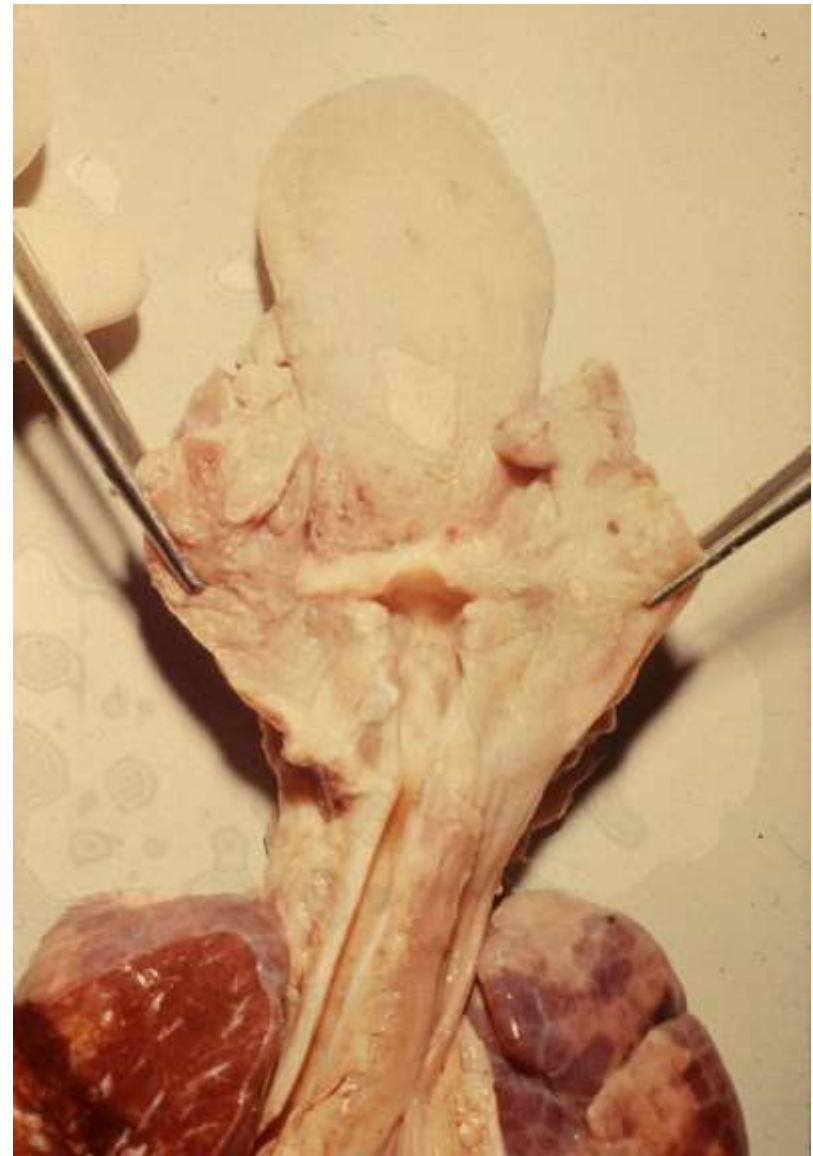
- ↪ Számos (akár több száz) gén (minor gének) **együttes hatása** környezeti tényezőkkel.
- ↪ Egypetéjű ikrekben is különböző megjelenés.
- ↪ Jellegzetességei hasonlóak az alacsony penetranciájú autosomális domináns betegségekhez.

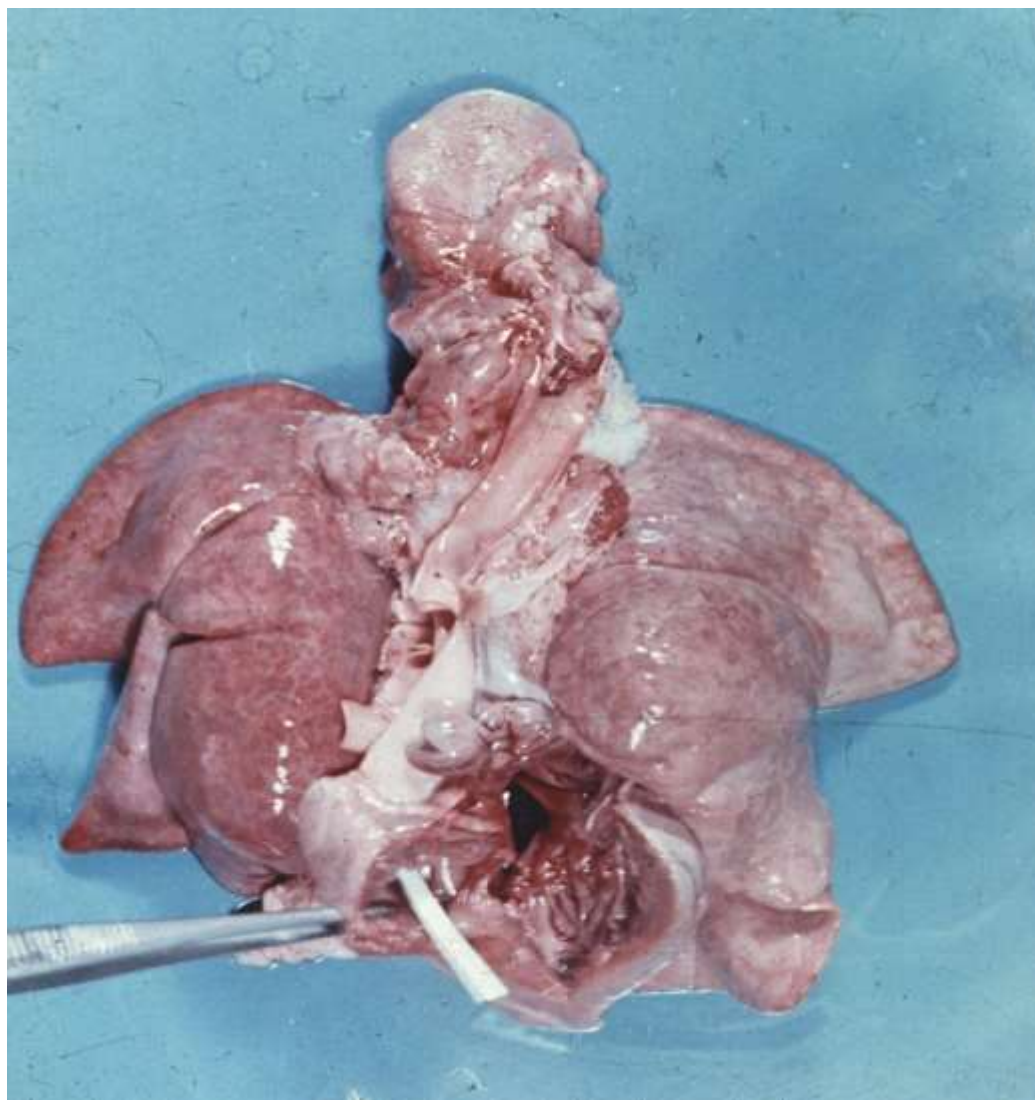


# Multifaktoriális öröklődésű 'betegségek'

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









# Teratologia

---

↪ A teratogenesis olyan fejlődési rendellenességek kialakulását jelenti, melyeket nagy részben környezeti hatások okoznak

↪ Formái:

→ Izolált fejlődési rendellenességek (általában egy szervrendszer érintett)

» Malformációk

» Deformációk

» Dysrupciók

» területi defektus (pl. Pachygyria, Agyria or Lissenzepahlia, Mikropolygyria, Teleenzepahalon fejl. Problémák, a commissura rostok csökkent száma: vékony corpus callosum, Holoprosencephalia: a nagyagy nem teljes kifejlődése, Zyklopia, nyúlajak, farkastorok)

» Szekvenciák, Potter szekvencia

» Szindrómák

→ Többszörös fejlődési rendellenességek



# A differenciálódás zavarai

---

- Agenesia - a szerv teljesen hiányzik
- Aplasia - a szervkezdemény szövettanilag igazolható, de nem fejlődik ki a szerv
- Dysgenesis - szervkezdemény asszociált fejlődési zavar  
Hypoplasia - alulfejlett szerv (CAVE: nem atrófia !)
- Stenosis - egy üreges szerv szűkülete
- Atresia - egy üreges szervnek, vagy kiszáradzásának elzáródása
- Dysraphia - a velőcső zavart, inkább komplett záródása, hasadék képződés: pl. spina bifida



# Malformációk

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



# Deformációk

↪ Általában a mozgatórendszert érintik

↪ Okai:

→ téraránytalanság (oligohydramnion, ikerterhesség)

→ motoros beidegzési zavarok, központi idegrendszeri defekusok

→ öröklött izomfajulások









**Dongaláb**  
**Anus atresia**  
**Lefűződési barázda**



# 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



atresiák

Meningocele, spina bifida





# Többszörös fejlődési rendellenességek

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



# 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)



# 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





# Terápia

## ↳ Prenatalisan

- Művi abortus, korai szülésindukció
- **Intrauterin sebészet**

## ↳ Postnatalisan

- Tüneti kezelés
- **Génterápia** (génsebészet)
  - DNS vírus vagy retrovírus vektor



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET !**

