

Chromozomové abnormality

RNDr. Michaela Klementová, 2017

Chromozomální abnormality

= chromozomální aberace - jsou způsobené chyběním nebo přebýváním části chromozomu

- nebo chyběním nebo přebýváním celého chromozomu nebo dokonce více chromozomů (někdy nazýváno genomové abnormality)
- choroby vzniklé v důsledku takových změn se označují jako cytogenetické choroby

Chromozomy

Každý člověk má v každé buňce kompletní genetickou výbavu -- **46 chromozomů**.

- 44 tzv. somatických chromozomů

- 2 pohlavní chromozomy X a Y

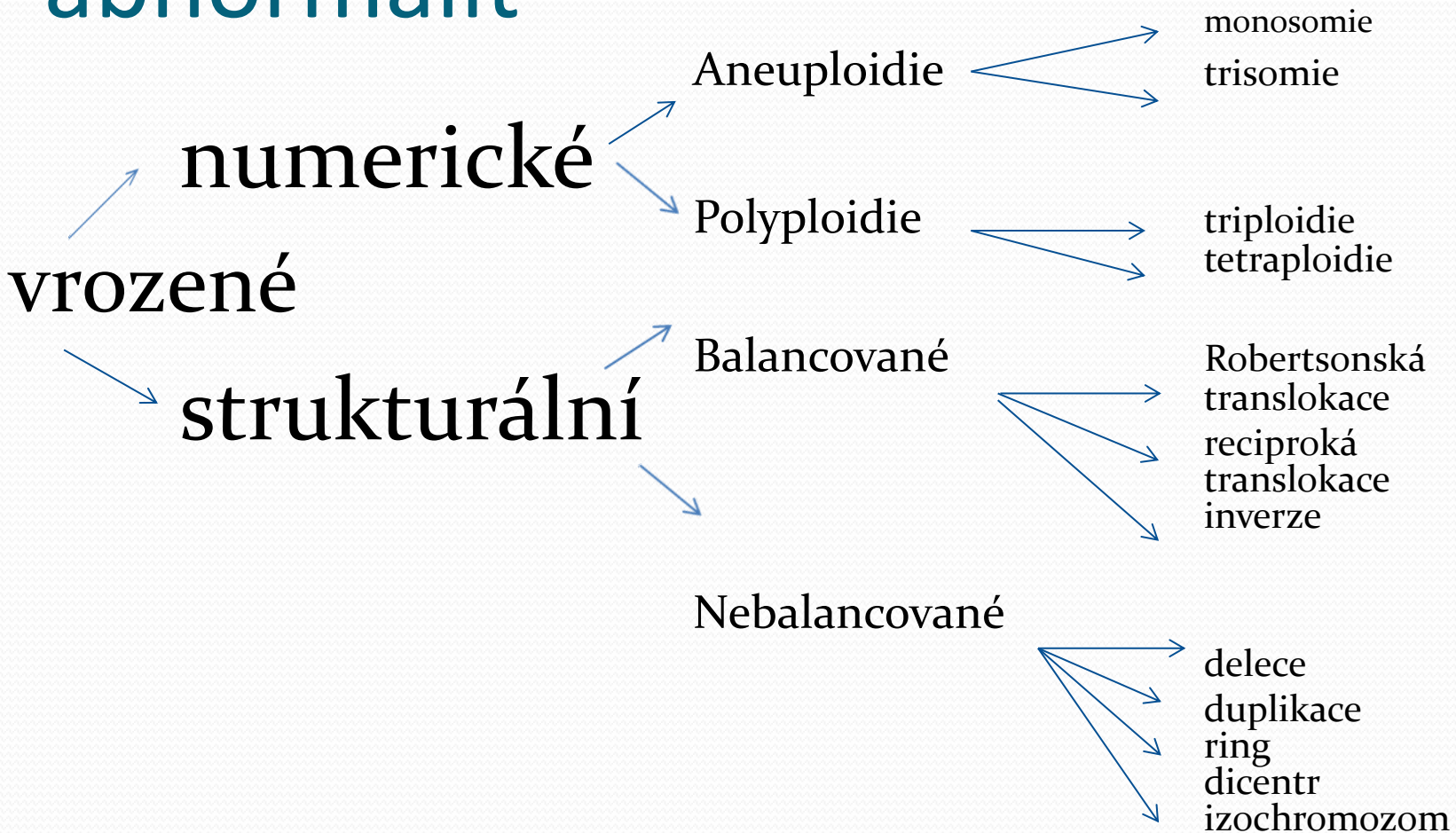
 - žena má ve své genetické výbavě dva X chromozomy (zapisujeme 46,XX)

 - muž má jeden X a jeden Y chromozom (46,XY)

Chromozomální abnormality

- 30 % všech potratů
- > 50% potratů v 8.-15.týdnu
- 0,6% živě narozených
- odhad více než 50% zygot nese CHA
- většina se potratí ještě před rozpoznáním těhotenství
- většinou změny de novo (rodiče normální)

Rozdělení chromozomálních abnormalit



aneuploidie

= změna počtu chromosomů v sadě

- porucha rozdělení sesterských chromozomů [meiotická non-disjunkce]
- později během rýhování → somatická mozaika

- monosomie (o jeden chromozom méně)
 - gonozomální
 - Turnerův sy. (45, Xo)
- trisomie (o jeden chromozom více)
 - autozomální
 - Downův sy. (47, XX/XY + 21)
 - Edwardsův sy. (47, XX/XY +18)
 - Patauův sy. (47, XX/XY +13)
 - gonozomální
 - Klinefelterův sy. (47, XXY)

polyploidie

= porucha rozdělení celých sad nebo oplození 2 spermii
[dispermie])

- u člověka neslučitelné se životem
 - těhotenství je ukončeno potratem
 - molla hydatidosa (a pak těhotenství nutno ukončit potratem)
 - porod novorozence s triploidií – velmi časná letalita

Mechanismy vzniku numerických CHA

1. Chyby v gametogenezi:

A. Nondisjunkce = nerozdělení homologních chromozomů nebo chromatid v průběhu meiozy

Vznik disomické a nulizomické gamety (disjunkce postihuje 1. pár chromozomů) – po oplození – trizomie, monozomie

Disjunkce postihuje všechny páry chromozomů – neredukovaná gameta – po oplození – triploidie

B. Opoždění chromozomů v anafázi – nulizomická gameta – po oplození - monozomie

Mechanismy vzniku numerických CHA

2. Postzygotické chyby

- Nondisjunkce – chybné rozdělení chromatid při mitotickém dělení zygoty - vznik mozaiky (= přítomnost 2 nebo více linií s odlišným karyotypem)
- Mozaika trizomie s normální linií ale častěji vzniká ztrátou chromozomu z trizomické zygoty!!
- opoždění chromozomu v anafázi mitotického dělení – vznik mozaiky (normální a monozomická linie)

Mechanismy vzniku numerických CHA

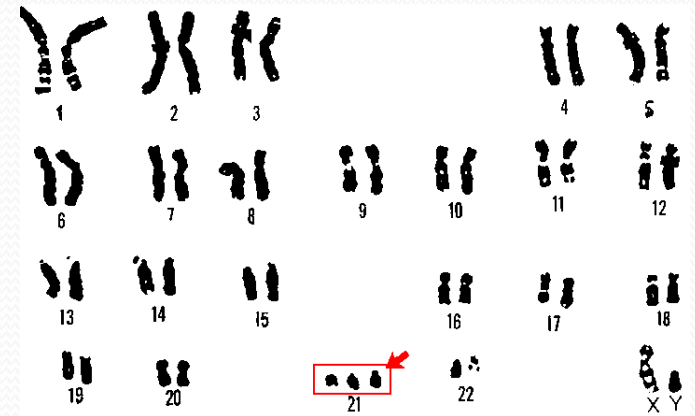
3. Chyby fertilizace

Dispermie – oplození vajíčka 2 spermii – triploidie se 2 otcovskými sadami

Vznik chiméry – vznik ze dvou zygot - oplozením vajíčka a polovéhotělíška, každé jednou spermii s odlišným gonozomem – karyotyp 46,XX/46,XY

Downův sy. (trisomie 21)

- nejčastější chromozomální choroba (1 : 700 porodů)
- incidence silně závislá na věku matky
 - mladší než 20 let: 1 : 1550
 - ve větu 35 let: 1 : 350
 - starší než 45 let: 1 : 25



- **Klinické příznaky**
- plochý obličej, epikantické řasy, opičí rýhy na dlaních
- mentální retardardace (IQ 25 až 50)
- kongenitální malformace (srdeční vady ve 40%)
- zvýšená vnímavost k infekcím (neobjasněno)
- zvýšené riziko vzniku akutní leukemie
- Alzheimerova choroba ve středním věku
- střední doba přežití: 47 let



Edwardsův sy. (trisomie 18)

- 1 : 8000 porodů
- prominující záhlaví, mikrognahe, nízko položené boltce, překrývající se prsty, prominující paty, flektovaný palec nohy
- mentální retardace
- vrozené srdeční vady, malformace ledvin



Patauův sy. (trisomie 13)

- 1 : 15000 porodů
- mikrocefalie, mikroftalmie, rozštěp rtu a patra, polydaktylie
- mentální retardace
- vrozené vady srdce a ledvin



Gonozomální choroby

Zvláštní rysy gonozomů:

- jeden z X chromosomů u žen je inaktivován (lyonizace):
 - široká škála karyotypů od 45(Xo) po 49 (XXXXY)
 - slučitelná se životem (aktivní pouze jeden X chromosom)

- Y chromosom nese pouze velmi malé množství genetické informace → dva nebo tři Y chromosomy u fenotypicky normálních mužů

Turnerův sy. (monozomie X)

- monosomie krátkého raménka nebo celého chromosomu X (45, X₀)
- 1 : 3000 novorozenců ženského pohlaví
- hypogonadismus (těžká atrofie ovarií → primární amenorea)
- nízký vzrůst
- štítovitý hrudník, široce položené bradavky
- dilatované lymfatické cévy na krku (cystický hygrom) → později kožní řasy
- adolescence: infantilní habitus, sporé pubické ochlupení
- vrozené vady:
 - dvoucípá aortální chlopeň, koarktace aorty
 - podkovovitá ledvina
- autoimunní hypothyreóza
- mentální status obvykle normální

Klinefelterův sy. (47, XXY)

- nejméně dva chromosomy X a jeden nebo více chromosomů Y (47, XXY)
- 1 : 1000
- rizikové faktory: vyšší věk matky, ozáření v anamnéze některého z rodičů
- nejčastější příčina mužského hypogonadismu
- atrofie varlat → snížená hladina testosteronu, sterilita
- vysoký vzrůst, eunuchoidní habitus
- snížený růst vousů a ochlupení
- gynekomastie
- lehká (někdy neprokázaná) mentální retardace
- vyšší riziko vzniku ca prsu a SLE

Superfemale sy. (47,XXX)

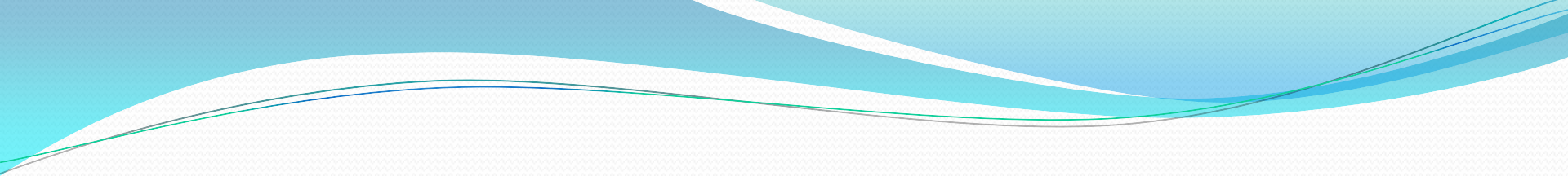
- triple X, trizomie chromozomu X
- nemá výrazný klinický obraz
- některé ženy jsou vyšetřovány kvůli infertilitě
- mohou se vyskytnout menší problémy psychosociálního rázu

Supermale sy. (47,XYY)

- je způsoben přítomností dvou a více chromozomů Y
- dříve se tento syndrom označoval jako „Supermale“ – tento termín se dnes již nepoužívá
- syndrom má minimum klinických příznaků
- muži mohou mít vyšší postavu a mírné psychosociální poruchy

Strukturální abnormality

- obvykle následek chromosomálních zlomů → ztráta nebo přeskupení genetického materiálu
- **Translokace** (přenos části chromozomu na jiný)
 - balancovaná reciproční: výměna obou kompletních fragmentů
 - robertsoniánská: zlom blízko centromery → velmi dlouhý chromosom a velmi krátký (zaniká) → 45 chromosomů
- **Delece**: ztráta části chromosomu
- **Inverze**: dva zlomy a následné spojení po otočení

- 
- Klíčová slova: trisomie, monosomie, Downův sy., Patauův sy., Klinefelterův sy., Edwardsův sy., Turnerův sy.