

# Numerické chromozomové abnormality

**Numerické** chromozomové abnormality jsou **odchytky od normálního počtu** chromozomů. Tyto odchylky se mohou týkat jednotlivých chromozomů, a to jak ve smyslu „plus“ (nadpočetný chromozom, nadpočetné chromozomy), tak i ve smyslu „mínus“ (chybějící chromozom, chybějící chromozomy). Rovněž může dojít ke zmnožení celé haploidní sady chromozomů. Na rozdíl od strukturních chromozomových aberací nejsou u numerických aberací chromozomy strukturně změněné. Řada numerických abnormalit je neslučitelná s životem (všechny autozomální monozomie, většina trizomií, polyploidie) a ty, které přežití dovolují, způsobují většinou závažné syndromy.

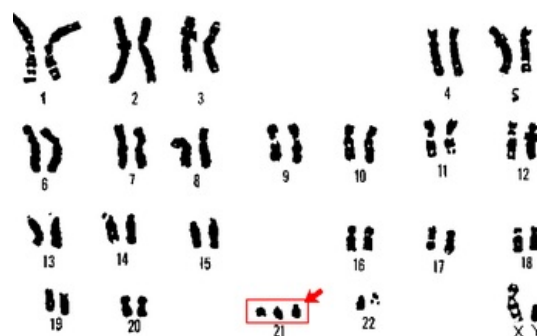
## Aneuploidie

Aneuploidie jsou takové změny počtu chromozomů, kdy je jeden chromozom navíc, tedy trizomie ( $2n+1$ ), nebo 1 chromozom chybí – monozomie ( $2n-1$ ).

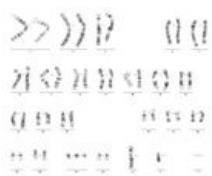
### Trizomie

Trizomie vznikají nondisjunkcí, tj. chybou v rozchodu homologních chromozomů v 1. meiotickém dělení, nebo chromatid v 2. meiotickém dělení. Riziko této chyby, tedy vzniku trizomie, závisí výrazně na věku matky, ve věku 35 let ženy je zhruba dvojnásobné oproti populačnímu riziku a pak se s věkem dramaticky zvyšuje. Riziko této chyby je spojeno s tím, že meiotické dělení u ženy začíná již v době embryonálního vývoje, pak je zastaveno a pokračuje až v době pohlavní dospělosti. Věk otců hraje roli až od 50 let.

Pokud chyby v počtu chromozomů vznikají v průběhu meiotického dělení a abnormální gameta je oplozena (v případě nondisjunkce vzniká dizomická gameta – má navíc chromozom a nulizomická gameta – nemá daný chromozom), chyba se vyskytuje pak ve všech buňkách jedince. Pokud k chybě dojde postzygoticky při mitotickém dělení zygoty, vzniká tzv. mozaika, kdy jsou přítomny dvě i více buněčných linií s odlišným karyotypem.



Trisomie chromozomu 21 - Downův syndrom.



Trisomie chromozomu 21

Většina autozomálních trizomií nedovoluje přežití, pouze s trizomií 21, 18, 13 se může jedinec narodit, pacienti s trizomií 21 přežívají i do dospělosti. Ještě jedna trizomie dovoluje přežití, trizomie 8, ale ta se u živě narozených vždy vyskytuje v mozaice s převahou normální buněčné linie.

### Monozomie

Monozomie vznikají nondisjunkcí a oplozením abnormální – nulizomické gamety. Dalším mechanismem, kterým vzniká pouze monozomie, je opoždění chromozomu v anafázi a jeho nezačlenění do dceřiného jádra. Oba mechanismy mohou nastat v meióze, nebo postzygoticky při mitotickém dělení zygoty. Jedinou monozomií, která dovoluje přežití, je monozomie X, monozomie autozomů bychom našli jen v spontánních potratech.

## Polyploidie

Polyploidie je zmnožení chromozomální sady, u triploidie je 69 chromozomů, tedy trojnásobek haploidní sady ( $3n$ ), u tetraploidie 92 chromozomů – čtyřnásobek haploidní sady ( $4n$ ).

### Triploidie

Triploidie je letální genetická konstituce, výjimečně se jedinec s triploidií narodí, ale umírá záhy po porodu. Triploidie je nejčastěji způsobena poruchou fertilizace, tzv. dispermií (oplození vajíčka dvěma spermii), méně často je důsledkem splynutí abnormální neredukované gamety (vzniklé nondisjunkcí všech chromozomálních párů) a gamety normální. Fenotyp abnormálního produktu závisí na tom, zda nadpočetná sada chromozomů je otcovského původu (částečná mola) nebo mateřského původu (produkt nemolární). Tato situace (odlišný fenotyp v závislosti na rodičovském původu nadpočetné sady chromozomů) je způsobena imprintingem genů, který se projeví už na začátku embryonálního vývoje (aktivní otcovské alely určitých genů jsou zodpovědné za vývoj obalů, aktivní mateřské alely dalších genů za vývoj vlastního embrya). Pokud vzájemná funkce imprintovaných genů není vyvážená, jako není např. u triploidie, vzniká patologický produkt.



Triploidie

### Tetraploidie

Tetraploidie je letální genetická konstituce, kdy počet chromozomů u jedince je 92 (4n). Tetraploidie vzniká endoreduplikací, tj. rozdělením chromozomů, bez rozdělení buňky.

## Numerické aberace autozomů

### Downův syndrom

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Downův syndrom.*

**Downův syndrom** (DS) patří mezi nejznámější syndromy způsobené chromozomální abnormalitou.

Jde o nejčastější syndrom způsobený trizomií chromozomu u živě narozených (konkrétně trizomií chromozomu 21) a nejčastější vrozenou příčinou **mentální retardace**. Dalšími charakteristickými klinickými příznaky jsou **vrozené vady srdce**, svalová **hypotonie** a **typický vzhled** (oči s kožní řasou – *epikantem* – a nahoru směřujícími očními štěrbinami), dále opičí rýha, klinodaktylie 5. prstu aj. U novorozenců je nápadný velký, plazivý jazyk. Kromě větší náchylnosti k infekcím mají též zvýšené riziko nádorových onemocnění, zvl. leukémie. To je způsobeno tím, že trizomické buňky jsou mnohem citlivější na efekt mutagenů a karcinogenů. I když toto postižení dovoluje přežití, velká část (asi  $\frac{3}{4}$ ) všech vzniklých trizomií 21 se potrací.

Asi u 4 % pacientů narozených s Downovým syndromem je třetí, nadbytečný chromozom 21 translokován na některý z akrocentrických chromozomů (tzv. translokační forma trizomie způsobená Robertsonskou translokací). Zatímco riziko volné trizomie závisí na věku matky (riziko nondisjunkce), riziko translokační formy trizomie na věku rodičů nezávisí, ale v případě translokační formy asi v polovině případů bývá jeden z rodičů nosičem balancované podoby translokace a hrozí riziko pro potomstvo, které může zdědit tuto translokaci v nebalancované podobě. Pokud je rodič nosičem tzv. homologní fúze obou 21. chromozomů, riziko DS nebo potratu je dokonce 100 %. U nehomologní robertsonské fúze je riziko podstatně nižší, avšak nosičství balancované aberace je vždy důvodem k prenatální cytogenetické diagnostice.

Malé procento pacientů s DS má mozaikovou formu trizomie, vzniklou postzygotickou ztrátou chromozomu 21 z trizomické zygoty nebo postzygotickou nondisjunkcí při dělení normální zygoty.

Díky moderním metodám prenatální diagnostiky lze tento syndrom v drtivé většině případů diagnostikovat již v průběhu těhotenství. Indikacemi k prenatální cytogenetické diagnostice, které vedou k záchytu numerických chromozomálních změn, je vyšší věk matky, atypický biochemický skríníng, abnormalita na ultrazvuku včetně drobných morfologických odchylek. Samozřejmě nosičství balancované Robertsonské translokace je rovněž indikací k tomuto vyšetření.

### Edwardsův syndrom

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Edwardsův syndrom.*

**Edwardsův syndrom** (ES) je způsoben trizomií 18. chromozomu.

Z klinických příznaků je nápadná flekní deformita prstů (ukazováček a 5. prst překrývají ostatní prsty), atypická facies s mikrogncií, prominující záhlaví, těžká růstová retardace, vrozené vady srdce a ledvin, hypotonie.

Průměrná délka přežití je asi 2 měsíce, zcela výjimečně pacient přežívá 1 rok, ale naprostá většina všech vzniklých trizomií 18 je potracena.

### Patauův syndrom

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Patauův syndrom.*

**Patauův syndrom** (PS) je způsoben trizomií 13. chromozomu.

Z projevů je nápadná mikrocefalie, svažující se čelo, hypertelorismus, mikroftalmie ev. anoftalmie nebo kyklopie, rozštěp rtu a patra, mikrogncie, může být polydaktylie. Postižení mají vrozené vývojové vady mozku (holoprocencefalie), srdeční vady a vady dalších orgánů.

Postižení umírají většinou během prvního měsíce života. Je známa též translokační forma trizomie 13. Většina všech vzniklých trizomií 13 se potrací.

## Numerické aberace gonozomů

### Turnerův syndrom

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Turnerův syndrom.*

**Turnerův syndrom** (TS) je způsoben nejčastěji monozomií chromozomu X (karyotyp **45,X**), případně různými strukturními aberacemi (například delecí na X chromozomu apod.). Numerické i strukturní změny se mohou vyskytovat i v mozaice. Klasickými projevy jsou: **nízký vzrůst**, **ovariální dysgeneze** spojená se sterilitou, u

některých pacientek se vyskytuje kožní řasa (*pterygium colli*). Intelekt nebývá narušen. U novorozenců je časný lymfédem na končetinách, který by měl signalizovat podezření na TS a indikaci cytogenetického vyšetření. Možná je úprava fenotypu pomocí růstového hormonu a hormonální substituční terapie.

V případě strukturní aberace, tzv. izochromozomu pro dlouhá ramena X chromozomu, fenotyp pacientky odpovídá TS, ale pacientka může být fertilní, stejně jako v případě delece krátkých ramen X chromozomu. Pokud je zachována tzv. kritická oblast na dlouhých ramenech X chromozomu, fertilita bývá zachována. Naopak delece nebo zlom v této kritické oblasti (při vzniku X/autozomální translokace) vede ke gonadální dysgenezi, i když fenotyp pacientky neodpovídá TS. Mozaiky jsou u TS velmi časté, při ztrátě chromozomu se ztrácí nejen X, ale může být i velmi časná ztráta Y chromozomu (častěji se ztrácí otcovský gonozom). Pokud je mozaika 45,X/46,XY hrozí riziko malignizace gonády.

Je zajímavé, že až 99 % všech vzniklých monozomií X je potraceno. Je předpoklad, že ty monozomie, které přežívají, jsou ve skutečnosti mozaiky, i když často diagnostikované jako plné monozomie X.

## Klinefelterův syndrom

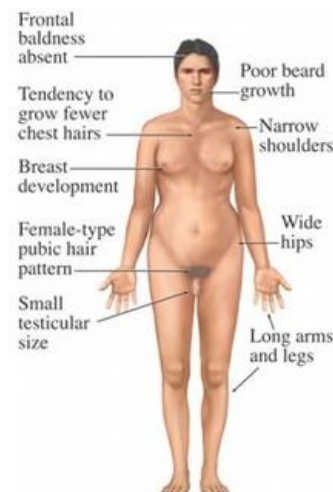
 *Podrobnější informace naleznete na stránce Klinefelterův syndrom.*

**Klinefelterův syndrom (KS)** je důsledkem přítomnosti nadpočetného chromozomu X u muže. Nejčastěji je způsoben karyotypem **47,XXY**, možné jsou i varianty s více chromozomy X (48,XXXY či 49,XXXXY), které mají výraznější manifestaci. Existují i mozaikové formy. Hlavními příznaky jsou: **neplodnost** (azoospermie), **hypogonadismus**, průměrný až vysoký vzrůst, dlouhé končetiny, řídké ochlupení, gynekomastie. V případě karyotypu 49,XXXXY je pacient retardován a fenotyp připomíná Downův syndrom s tím rozdílem, že pacient s KS je na rozdíl od pacientů s DS vysokého vzrůstu.

## Syndrom 47,XXX

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Syndrom 47,XXX.*

Trizomie chromozomu X, nazývaná též **syndrom tří X** (a dříve „Superfemale syndrom“). Jak již napovídá název – je způsoben karyotypem **47,XXX**, možný je i výskyt v mozaice. Velmi vzácně se může vyskytnout i karyotyp 48,XXXX či 49,XXXXX, tyto případy mají odlišnou a výraznější manifestaci. Samotný syndrom 47,XXX nemá výrazný klinický obraz, některé ženy jsou vyšetřovány kvůli **infertilitě**. Snížená fertilita by byla v případě mozaiky 45,X/47,XXX. Jinak žena 47,XXX fertilní být může, ale některé její gamety mohou být abnormální. Mohou se vyskytnout menší problémy psychosociálního rázu, například problémy s učením, uvádí se i zvýšený sklon k schizofrenii.



Typický vzhled jedince s Klinefelterovým syndromem.

## Syndrom 47,XYY

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Syndrom 47,XYY.*

Tento syndrom je způsoben přítomností dvou a více chromozomů Y v karyotypu, nejčastěji přímo karyotypem **47,XYY**. Dříve se tento syndrom označoval jako „Supermale“ – tento termín se dnes již nepoužívá. Muži mohou mít **vyšší postavu**, dříve se předpokládalo, že muži se dvěma Y mají větší sklon k agresivitě, to se však nepotvrdilo. V populaci existují zcela normální muži s dvěma Y v buňkách.

## Odkazy

### Související články

- Chromozomální abnormality
  - Strukturní chromozomové aberace
  - Získané chromozomální aberace
- Chromozomové aberace v etiologie neoplázií
- Nádorová cytogenetika
- Chromozomální mozaika

### Použitá literatura

- PRITCHARD, Dorian J. a Bruce R. KORF. *Základy lékařské genetiky*. 1.. vydání. Praha : Galén, 2007. 182 s. s. ISBN 978-80-7262-449-2.
- NUSSBAUM, R. L., R. R. MCINNES a H. W. WILLARD. *Klinická genetiká (Thompson&Thompson)*. 6.. vydání. Praha : Triton, 2004. ISBN 80-7254-475-6.

- ŠÍPEK, Antonín. *Genetika* [online]. [cit. 30. 5. 2009]. <<http://www.genetika-biologie.cz/chromozomove-aberace>>.