

# Vrozené chromosomové aberace

LF MU

2014

Renata Gaillyová

# Zastoupení genetických chorob a vývojových vad podle etiologie

- **0,6 %** populace má vrozenou chromosomovou aberaci
- incidence vážných monogenně podmíněných chorob odhadnuta na **0,36%** u živě narozených novorozenců (studie na 1 000 000 dětí), méně než 10% se manifestuje po pubertě
- až **80 %** populace onemocní do konce života multifaktoriálně podmíněnou chorobou (genetická predispozice + vliv zevního prostředí)

# Chromosomové aberace (CHA)

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou VVV.
- **vrozené CHA:**
  - 20 - 50% všech početí
  - 50 - 60% abortů v trimestru
  - 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí
- **získané CHA:**
  - onkocytogenetika, rizikové prostředí, léky

# Typy vrozených chromosomových aberací

- Numerické
- **Strukturní**
  
- Balancované
- **Nebalancované**
  
- Autosomů
- **Gonosomů**

# Vznik VCA

- 20% zděděné
- 80% de novo

# Frekvence VCA

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| • Živě narození        | 0,6%        |
| • Balancované          | 0,2%        |
| • <u>Nebalancované</u> | <u>0,4%</u> |
| • SA                   | 50%         |
| • Mrtvěrozené děti     | 11,1%       |
| • Novorozenci s VVV    | 15%         |
| • Nedonošení           | 2,5%        |

# Selekce anomálií - riziko SA

- Normální plod 10-15%
- VCA 93%
- Downův syndrom 75%
- Edwardsův, Patauův syndrom 95%
- Turner syndrom až 99%
- VCA strukturální balancované 16%
- VCA strukturální nebalancované 86%

# Závislost VCA plodu na věku matky v %

| <u>Věk matky riziko VCA v %</u> | <u>+21</u> | <u>vše</u> |
|---------------------------------|------------|------------|
| • 20-24                         | pod 0,1    |            |
| • 35                            | 0,4        | 0,9        |
| • 40                            | 1,3        | 2,9        |
| • 45                            | 4,4        | 6,2        |
| • 47                            | 7,0        | 9,6        |



# Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů
  
- periferní krev
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry bukální sliznice..)

# Indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

1. typický fenotyp
2. novorozenec s mnohočetnými VVV
3. neprospívající kojeneček +/- stigmata
4. psychomotorická retardace +/- stigmata
5. anomálie genitálu
6. porucha pohlavního vývoje
7. sterilní a infertilní páry
8. dárci gamet

# Důvody k invazivnímu prenatálnímu vyšetření - stanovení karyotypu

- Positivní screening (kombinovaný, biochemický, integrovaný)
- Patologický ultrazvukový nález u plodu
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Chromosomová aberace v rodině
- ??Vyšší věk rodičů??
- Monogenně dědičné nemocnění v rodině - karyotyp vyšetřujeme vždy, je-li dostatek biologického materiálu plodu

# Numerické VCA

- Jiný počet než 46 chromosomů
- Downův syndrom - 47,XX,+21,  
47,XY,+21
- Edwardsův syndrom - 47,XX(XY),+18
- Patauův syndrom - 47, XX(XY), +13
- Turner syndrom - 45,X
- Klinefelterův syndrom - 47,XXY

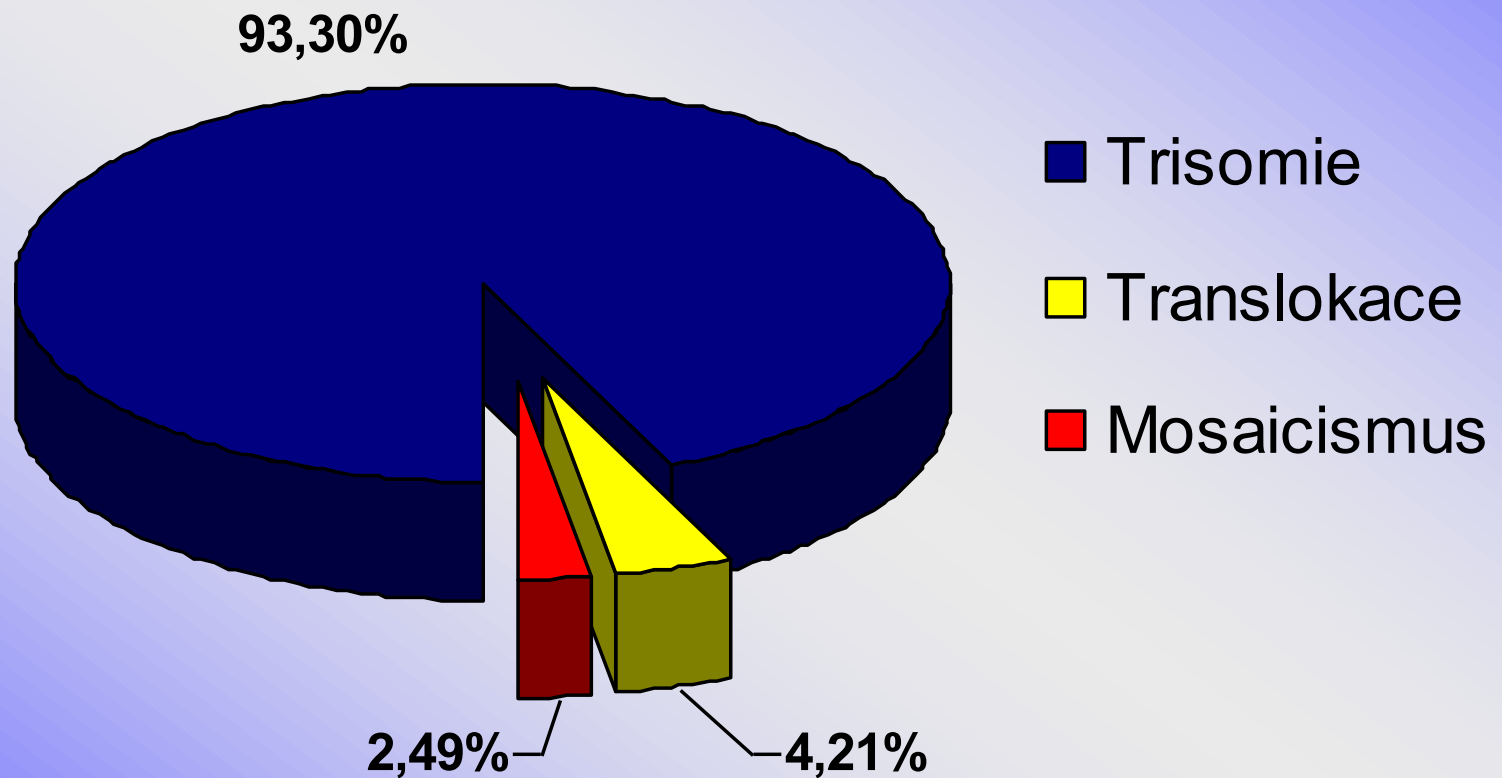
# M. Down, 47,XX(XY),+21

- 1/800 novorozenců, 1/28 - SA
- androtropie 3:2
- 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- 95%- prostá trisomie, 5% translokace
- prenatálně - BCH screening, UZ screening)
- NT-nuchální translucence, přítomnost nosní kosti (NB), vrozená srdeční vada (VCC), diskrepance délky stehenní kosti plodu a biparietálního rozměru (FL/BPP), další vývojové vady
- Postnatálně asi 1/3 srdeční vada, typicky A-V kanál, typická kraniofaciální dysmorfie, malá postava, PMR, příčná dlaň. rýha, hypotonie, časté infekce, ALL, další vrozené vývojové vady (atresie duodena), celiakie

# Downův syndrom

- IQ 25-50
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní oční štěrby
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- opičí rýhy HK
- další

# Cytogenetické nálezy u Downova syndromu v České republice 1994 - 2001



# Downův syndrom

- Preimplantační genetická diagnostika aneuploidií  
- po IVF
- Vyšetření v těhotenství
- Prenatální screening - BCH, UZ, neinvazivní prenatální testování (fetální DNA v plasmě matky)
- Prenatální diagnostika - invazivní
- Vyšetření rodiny a komplexní péče o rodinu a dítětem s Downovým syndromem



# Komplexní péče o dítě s Downovým syndromem

- Neonatologie
- Pediatrie
- Rehabilitace
- Endokrinologie
- ORL
- Oční
- Psychologie – psychiatrie
- Gastroenterologie
- Stomatologie
- Speciální pedagogika
- Lékařské genetiky

# Svépomocné skupiny a organizace

- Klub rodin s dětmi s Downovým syndromem
- Klub rodin a malými dětmi s Downovým syndromem
- Specializovaná zdravotnická pracoviště se zkušeností s těmito rodinami

# Syndrom Edwards, 47, XX(XY), +18

- 1/5000 novorozenců, 1/45 SA
- gynekotropie 4:1
- SA - 95%, většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně hypotrofie plodu, UZ -VVV, atypický profil, atypické držení rukou
- postnatálně protáhlé patičky, protáhlé záhlaví, atypické držení rukou a prstů rukou, atypický profil obličeje, malá brada, hypotrofie, různé VVV

# Edwardsův sy

- růstová retardace  
intrauterinní, hypotrofie
- microcephalie
- dolichocephalie
- nízko posazené uši
- micromandibula
- atypické držení prstů
- atypický tvar nohou
- další závažné VVV

# Syndrom Patau, 47,XX(XY),+13

- 1/5000-10 000 novorozenců, 1/90 SA
- 95% plodů se spont. potratí
- většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně UZ - vývoj. vady
- postnatálně oboustranný rozštěp rtu a patra, vývojové vady CNS a oka, postaxiální hexadaktilie, další VVV

# Patauův syndrom

- oboustranný rozštěp rtu a patra
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné

# Jiné numerické chromosomové aberace

- většinou mozaiky
- +8 - syndrom Warkany
- +9 - syndrom Réthoré

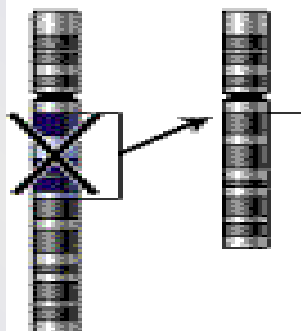
# Strukturní chromosomové aberace

- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura - vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří - poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....

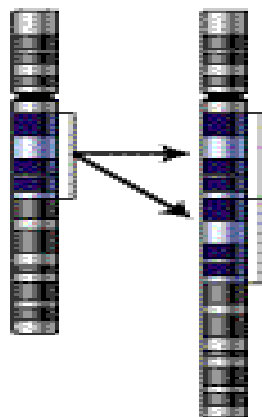


# Types of mutation

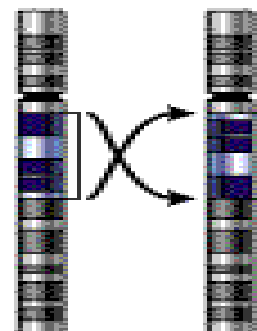
## Deletion



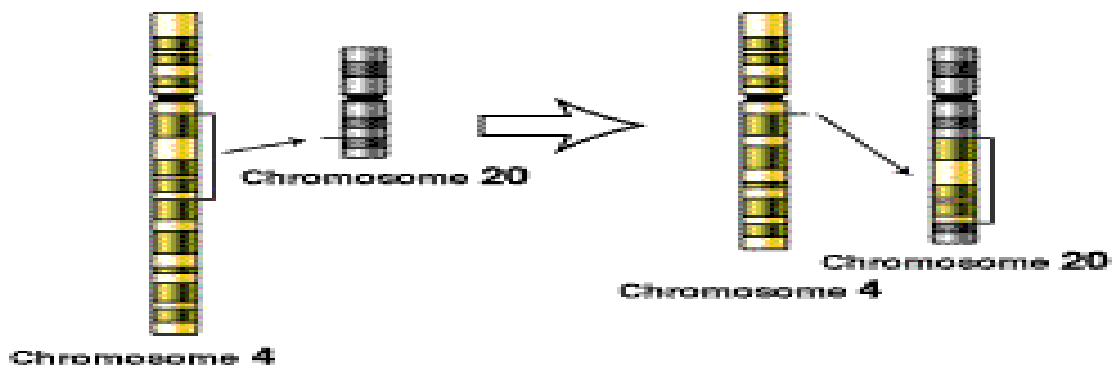
## Duplication



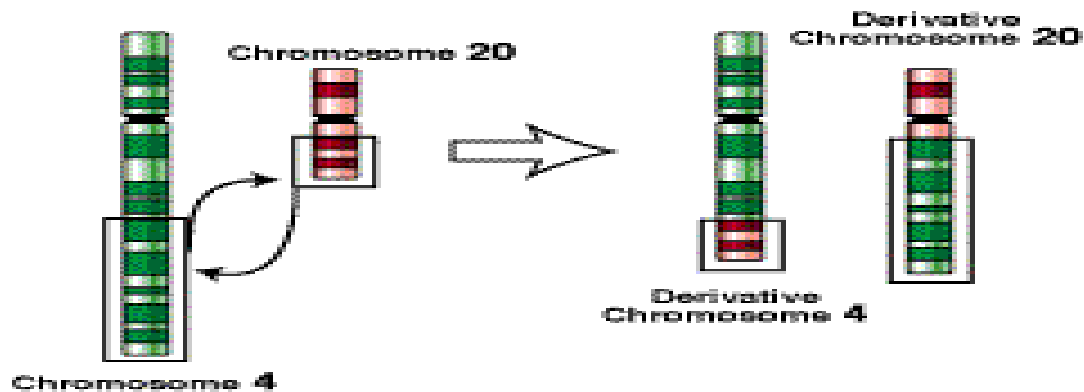
## Inversion



## Insertion



## Translocation



# Syndrom Wolf-Hirshorn, 46,XY(XX),4p-

- těžká mentální retardace, typická kraniofaciální dysmorfie - hypertelorismus, hruškovitý nos, kapří ústa, pre- a postnatální růstová retardace, neprospívání
- další přidružené vývojové vady - srdeční, urogenitálního traktu...

# Syndrom Cri du chat

## 46,XX(XY),5p-

- anomálie hrtanu způsobuje typický pláč podobný kočičímu mňoukání (jen v kojeneckém věku)
- nízká PH a PD, mentální retardace, malý vzrůst, neprospívání, měsíčkovitý drobný obličej, antimongoloidní postavení očních štěrbin, mikrocephalie
- další VVV - končetin, VCC...

# Cri du chat

- 1:50 000
- typický křik novorozence
- laryngomalacie
- kulatá hlava
- antimongolismus
- epicanty
- hypotonie
- hypotrofie
- další vývojové vady

# VCA - gonosomy

- Turnerův syndrom - 45,X, 45,X/46,XX, 46,XiX...
- **POZOR - 45,X/46,XY - malignita**
  
- Klinefelterův syndrom -47,XXY
- 47,XXX
- 47, XYY
- ženy 46,XY, female
- muži 46,XX, male

# Turnerův syndrom

- 1/2500 děvčátek, min 95% plodů se potratí
- prenatalně - hydrops foetus, hygroma coli
- postnatálně - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogenitalismus, hypergonadotropní hypogonadismus sterilita
- asi 45% jiný karyotyp mozaiky  
45,X/46,XX/46,XY/47,XXX, strukturální aberace chromosomu X

# Turnerův syndrom 45,X

- plod-hygroma colli, hydrops
- nižší por.váha a délka
- nízká vlasová hranice
- lymfedémy
- pterygia
- cubiti valgi
- stenosa (koarktace) aorty
- VVV ledvin
- štítovitý hrudník
- laterálně uložené  
prsní bradavky
- malý vzrůst
- neplodnost

# Klinefelterův syndrom

- Vysoká eunuchoidní postava, porucha růstu vousů, ženská distribuce podkožního tuku, hypoplasie testes, častěji retence, gynekomastie, sterilita - postupně až azoospermie
- PMR v max 5%
- prenatální záchyt většinou náhodný



# Klinefelterův syndrom 47,XXY

- 1:670
- prepubertálně projevy nespecifické (opožděný vývoj řeči, poruchy chování, poruchy učení...)
- do puberty často bez nápadností
- opožděná puberta
- hypogonitalismus
- aspermie, sterilita
- ženské rozložení tuků
- gynekomastie
- chabé ochlupení

# Další gonosomální aberace

- 47,XXX - žádné klinické příznaky, event. reprodukční potíže (opakované SA)
- malé mozaiky 45,X / 47,XXX /46,XX - častý nález u pacientek s poruchami reprodukce
- 47,XYY - vysoký vzrůst - nad 200 cm, poruchy reprodukce, agresivní chování ??? není potvrzeno
- 48,XXXX a více X - stigmata, PMR

# 46,XX,male

- většinou translokace Yp - často na X chromosom, může být na kterýkoli jiný chromosom
- klasickou cytogenetikou nelze tento malý úsek najít - nutno doplnit molekulárně cytogenetické metody (FISH) nebo DNA analýzu (SRY)
- normální mužský fenotyp, rysy Kliefelterova syndromu, sterilita, reprodukční problémy

# 46,XY,female

- Syndrom gonadální dysgenese - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruovat! KARYOTYP!
- fenotyp normální ženský
- **CAVE** - malignita gonád (může být řed 20 rokem)
- Syndrom testikulární feminizace - většinou slepě zakončená hypoplastická vagina, gonády - testes - často zjištěno při operaci inq. hernie, amenorhea, sy androgen-insensitivity - mutace SRY genu - možná částečně DNA dg.
- fenotyp normální ženský
- **CAVE** - malignita gonád (později - po 20 roce)

# Mikrodeleční syndromy

# Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické konotrunkální vady, faciální dysmorfie, hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus
- delece 22q11
- Fenotyp může být variabilní v souvislosti s variabilním rozsahem delece a s tím související delecí genů v deletované oblasti (upřesnění metodou array CGH)

# Williams - Beuren syndrom

- del 7q11.23
- Faciální dysmorfie - Elfin face - silné rty, odstávající větší uši, srdeční vady - stenosis aorty, plicnice, hypokalcemie, malá postava, PMR, hernie, hrubý hlas, kostní anomálie, přátelská povaha, dobrý sluch...

# Prader-Willi syndrom

- Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později
- mikrodelece 15q11-12 paternální



# Prader-Willi syndrom

- Snížená aktivita plodu
- Neprospívání kojenců
- Hypotonie novorozenců
- Obesita
- Hyperfagie, neukojitelný hlad
- Hypogenitalismus, hypogonadismus
- PMR
- Malá postava
- Akromikrie
- Hypopigmentace
- Problémy s chováním

# Angelman syndrom

- těžká PMR, epilepsie, záchvaty smíchu, těžce opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- stigmatizace
- mikrodelece 15q11-12 mat

# Klinický význam přestaveb telomer

- aberace v této oblasti - příčina spontánních abortů, VVV a mentálních retardací (MR)
- **6-8 %** pacientů s dysmorfií a MR, mikrodelece subtelomerických oblastí chromozomů !!!

# Submikroskopické změny

- nové technologie a metody - array-CGH (genetické čipy), sekvenování nové generace (NGS)
- detekce submikroskopických delecí a duplikací
- detekce variant normy
- **interpretace nálezu !!!**
- potvrzení změny dvěma nezávislými laboratorními metodami
- vyšetření rodičů event. dalších příbuzných pro potvrzení / vyloučení patologie, určení genetického rizika pro další příbuzné