

*І.Ю. Гордієнко, Т.В. Нікітчина, Ю.М. Мельник, Л.В. Тавокіна, О.О. Ващенко,
С.В. Луценко, А.О. Журавель, К.В. Раченко, А.О. Бровко*
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,
м. Київ, Україна

РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ПРЕНАТАЛЬНО ВИЗНАЧЕНОЇ ДЕЛЕЦІЇ ХРОМОСОМИ 21 У ПЛОДА З МНОЖИННИМИ АНОМАЛІЯМИ

Резюме. Часткові моносомії хромосоми 21 вважаються «контр-типом» трисомії 21, але гетерогенні за тяжкістю фенотипових проявів в залежності від розміру та локалізації делетованого сегменту.

Мета дослідження. Аналіз випадку пренатальної цитогенетичної діагностики делеції хромосоми 21 у плода.

Матеріали та методи. Пацієнтка Т. віком 26 років, термін вагітності 21 тиждень потрапила до групи високого ризику за даними ультразвукового дослідження. Для визначення каріотипу плода були проведені цитогенетичні та FISH дослідження (біоптат плаценти та пуповинна кров). Використовували прямий метод обробки ворсин біоптату плаценти, та напівмікрометод для роботи з лімфоцитами пуповинної крові.

Результати. При аналізі біоптата плаценти отримали чоловічий каріотип плода з двома клітинними лініями 46,XY,t(21;21)[17]/45,XY,t(14;21)[7]. При аналізі лімфоцитів пуповинної крові визначено каріотип: 46,XY,der(21)del(21)(q21.?)dn (диференційне фарбування GTG, FISH).

Висновки: Розмір та локалізація делеції вплинули на формування індивідуальних особливостей фенотипу. З накопиченням даних в подальшому буде можливо визначити певні локуси, що пов'язані з конкретним фенотипом.

Ключові слова: каріотип; хромосома 21; делеція; пренатальна діагностика.

ВСТУП

В 1964 році Lejeune *et al* описав пробанда з частковою моносомією хромосоми групи G, яка пізніше виявилась 21. Автори описали цей фенотип як «контр-тип» трисомії 21. На противагу трисомії 21, яка є найчастішою аутосомною анеуплоїдією і супроводжується визначеним на сьогодні складним клінічним спектром ознак, часткові моносомії зустрічаються дуже рідко. В медичній літературі описано всього близько 60 випадків даної патології.

Опубліковані дані свідчать, що часткові моносомії хромосоми 21 гетерогенні за тяжкістю фенотипових проявів в залежності від розміру та локалізації делетованого сегменту. Схематично виділено три делетовані регіони з відповідною тяжкістю фенотипових проявів від м'якого фенотипу до важкого та летального, які в усіх випадках супроводжуються різним ступенем розумової відсталості (рис. 1).

Перший регіон делецій від центромери до ~ 31.2 МВ (що охоплює близько 50 генів) супроводжується тяжким фенотиповим проявом. Robert Lyle відмічав важку розумову відсталість, черепно-лицеві аномалії (широкий лоб, антимонголоїдний розріз очей, низько розташовані великі вуха) [1], а в дослідженні Elisha D O Roberson описані вроджені вади серця, у тому

числі дефект міжшлуночкової перегородки; мікροфталмія; помутніння рогівки; диспластичні стегна; внутрішньоутробна затримка розвитку [2]. Поряд з цим в дослідженні Elisha D O Roberson описаний випадок делеції 21q21.1–q22.11, в якому, крім ознак дисморфогенезу, не спостерігалось вад розвитку серця або розумової відсталості.

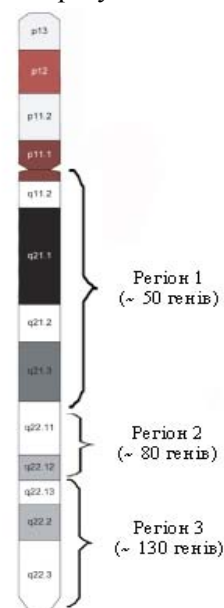


Рис. 1. Ідеограма хромосоми 21 з трьома регіонами запропонованими Lyle *et al*

У другому регіоні (з 31,2 до 36 Мб) не описано жодного випадку повної делеції, тому можна припустити, що делеції цього регіону, які несуть приблизно 80 генів, обумовлюють фенотип, що не сумісний з життям.

Разом з тим, описані випадки часткових делецій даного регіону. Robert Lyle відзначав випадок, що супроводжувався розумовою відсталістю, мікроцефалією, низькорослістю та вадами серця. Fukai R. також виявив часткову делецію цього регіону у пацієнта з пре- і постнатальною затримкою росту, психомоторного розвитку, мікроцефалією і колобома райдужної оболонки [3]. Mallick S. відзначав делецію 21q22, яка також частково зачіпає цей регіон і супроводжується семілобарною голопрозенцефалією та недорозвиненням надниркових залоз [4]. Christel Eckmann-Scholz у своєму дослідженні описав симетричну затримку розвитку плода, церебральну вентрикуломегалію, часткове недорозвинення мозолястого тіла, гіпоплазію носової кістки і гіперехонний кішківник [5].

Делеції третього регіону (з ~ 36-37.5 Мб до теломери) зустрічаються найчастіше з відносно м'якими фенотипами. Ehling D. у пацієнтів з делецією 21q22.2-q22.3 спостерігав незначні дисморфічні ознаки, включаючи асиметрію обличчя, антимоноголідний розріз очей, маленький ніс і легку розумову відсталість [6]. Мікроретрогнатія, невисокий зріст, розумова відсталість, описані у дослідженні Elisha D O Roberson, при делеціях 21q22.2-ter та 21q22.3-ter [3]. Valetto A., крім ознак дисморфогенезу, відмічав важку генералізовану епілепсію при делеції 21q22.13-q22.3 [7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз випадку пренатальної цитогенетичної діагностики делеції хромосоми 21 у плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

Пренатальні ультразвукові дослідження в реальному масштабі часу проводились на апараті ACCUVIX V20EX-EXP. Інвазивні процедури виконувались за стандартом, відповідно показанням [8].

Матеріалом при первинному цитогенетичному дослідженні хромосомного набору плода був біоптат плаценти. Пренатальна верифікація проведена дослідженням лімфоцитів крові.

Цитогенетичне дослідження біоптата плаценти проводилось прямим методом фіксації [9] з власною модифікацією. Для культивування та фіксації лімфоцитів пуповинної крові використовувався напівмікрометод [D.Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом аналізували за допомогою світлового мікроскопа BX53 (Olympus) на збільшенні x10000. Запис результату аналізу

проводили за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2013).

Для досліджень методом FISH використовували комерційні зонди згідно інструкції виробників. Дослідження методом FISH проводили на інтерфазних ядрах і метафазних пластинках за допомогою зондів 21qterSO (Visis), WCP 8 SR, 12SA, 21 SG (CytoCell).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтці Т. віком 26 років при терміні вагітності 21 тиждень була проведена комплексна пренатальна діагностика у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». За даними ультразвукового дослідження визначено: I Вагітність 21 тиждень. Складна вроджена вада серця у плода: Стеноз легеневої артерії. ДМШП. Діляція правих відділів серця. Варіант тетради Фалло? Вентрикуломегалія (бокові шлуночки мозку до 10 мм). Двобічна пієлоектазія. Гепатоспленомегалія. Значні структурні зміни плаценти. УЗ-маркери хромосомної патології плода.

Для визначення каріотипу плода були проведені цитогенетичні та FISH дослідження (біоптат плаценти та пуповинна кров). При аналізі біоптата отримали чоловічий каріотип плода з двома клітинними лініями 46,XY,t(21;21)[17]/45,XY,t(14;21)[7] (рис. 2). Проведення FISH діагностики підтвердило участь хромосоми 21 в транслокаціях в обох цих лініях.

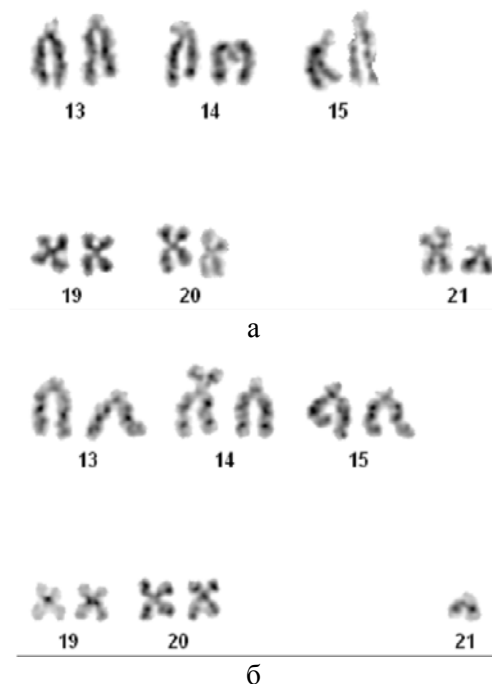


Рис. 2. Часткові каріограми двох клітинних ліній при аналізі біоптата плаценти (збільшення x10000, G-фарбування): а – 46,XY,t(21;21), б – 45,XY,t(14;21)

Було також проведено каріотипування подружньої пари. При аналізі визначено нормальний жіночий каріотип матері (46,XX), та нормальний чоловічий каріотип батька з поліморфізмом хромосоми 14 (46,XY,14pstk).

Перехід частини хромосоми – «донора» на 2 або більше хромосоми-«реципієнта» в різних клітинних клонах називають «стрибаючою» («jumping») транслокацією. Stankiewicz P. зі співавторами описали випадок стрибаючої транслокації між хромосомою – «донором» 21q21.3-->qter та «реципієнтами» 13qter та 18qter у дівчинки з затримкою розвитку та дисморфічними ознаками [10]. Ця подія є рідкісною і зустрічається переважно при пухлинах. Не слід забувати, що клітини трофобласту за деякими характеристиками нагадують ракові [9].

При аналізі лімфоцитів пуповинної крові виявлено чоловічий каріотип плода з поліморфізмом хромосоми 14, моносомією хромосоми 21 та з додатковим фрагментом невідомого походження 46,XY,14pstk,-21,+mar (рис. 3). Проведення FISH діагностики виявило чоловічий каріотип плода з термінальною делецією хромосоми 21 ймовірно дистальніше локусу q21.2 (46,XY,der(21)del(21)(q21.?)dn.

Згідно схеми, запропонованої Lyle, дана делеція зачіпає частково перший регіон та

повністю – другий та третій, в тому числі регіон з летальним фенотипом. У літературі описані лише часткові делеції даного регіону.

При патолого-гістологічному дослідженні виявлено: мертвонароджений абортний плід чоловічої статі зі стигмами дисембріогенезу та множинними вродженими аномаліями розвитку: мікроретрогнатія, високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини, широкий распластаний ніс; коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра справа; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; ВВС – ділятація правих відділів зі стенозом вустя легеневої артерії; незавершений поворот кішківника; двостороння пієлоектазія; гідроцефалія, що формується (внутрішня).

Плацентарна недостатність, що обумовлена порушеннями кровообігу зі зниженням васкуляризації хоріона; обширні ішемічні інфаркти, незрілість. Добре відомо, що наявність аномальних клітинних клонів несприятливо впливає на формування та функції плаценти [9].

Вади розвитку серця та головного мозку відмічаються досить часто при делеціях першого та другого регіонів, хоча відзначались також мікроцефалія та дефект міжшлуночкової перетинки.

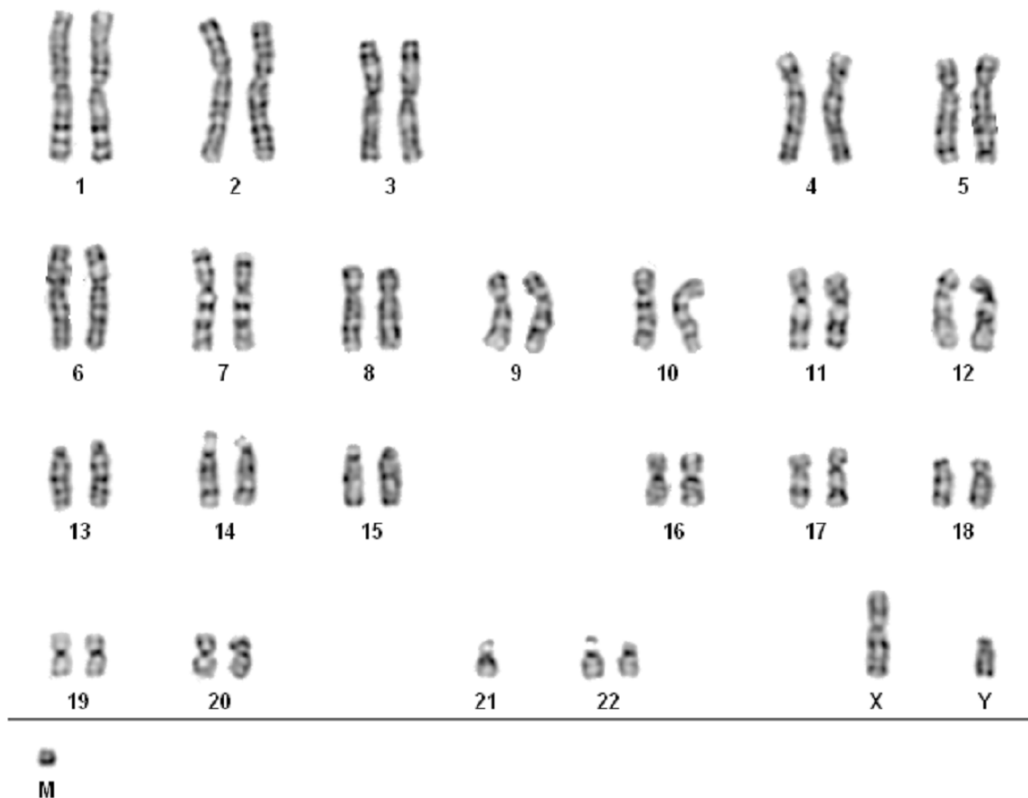


Рис. 3. Каріотип плода за результатом аналізу пуповинної крові (збільшення x10000, G-фарбування): 46,XY,14pstk,-21,+mar

Високе піднебіння, низько розташовані диспластичні вушні раковини, широкий розплатаний ніс були описані Lyle при делеції першого регіону, в той час як мікроретрогнатія – при делеції третього (згідно дослідження Elisha D O Roberson).

Але вперше в нашому випадку визначено: коротка грудина, асиметрична грудна клітка за рахунок додаткового ребра справа; змінена форма печінки за рахунок збільшення лівої долі та зменшення правої; незавершений поворот кішківника.

ВИСНОВКИ

Розмір та локалізація делеції вплинули на формування індивідуальних особливостей фенотипу. З накопиченням даних в подальшому буде можливо визначити певні локуси, що пов'язані з конкретним фенотипом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lyle R., Béna F., Gagos S., et al. Genotype–phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. // *Eur J Hum Genet.* – 2009. – №17(4). – P.454–466.
2. Roberson E.D.O., Squibb Wohler E., Hoover-Fong J.E., et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes // *Eur J Hum Genet.* – 2011. – №19(2). – P.235–238.
3. Fukai R., Hiraki Y., Nishimura G., Nakashima M., et al. A de novo 1.4-Mb deletion at 21q22.11 in a boy with developmental delay // *Am J Med Genet A.* – 2014. – V.164A(4) – P.1021-1028.
4. Mallick S., Panda S.S., Ray R., et al. Semilobar holoprosencephaly with 21q22 deletion: an autopsy report. *BMJ Case Rep.* – 2014, doi: 10.1136/bcr-2014-203597.
5. Eckmann-Scholz C., Gesk S., Nagel I., et al. Conflicting results of prenatal FISH with different probes for Down's Syndrome critical regions associated with mosaicism for a de novo del(21)(q22) characterised by molecular karyotyping: Case report // *Mol Cytogenet.* – 2010. – V.3. – № 16. – P.1755-8166.
6. Ehling D., Kennerknecht I., Junge A., et al. Mild phenotype in two unrelated patients with a partial deletion of 21q22.2-q22.3 defined by FISH and molecular studies // *Am J Med Genet A.* – 2004. – №131(3). – P.265-72.
7. Valetto A., Orsini A., Bertini V., et al. Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion of chromosome 21 (21q22.13q22.3) in a patient with dysmorphic features, intellectual disability and severe generalized epilepsy // *Eur J Med Genet.* – 2012. – V.55(5). -362-366.
8. Гречаніна О.Я., Хоффман Г., Богатирьова Р.В., Волосовець О.П., Мойсеєнко Р.О., Гордієнко І.Ю., та ін. За ред. Гречаніної О.Я., Богатирьової Р.В., Волосовця О.П. Медична генетика: Підручник. К.: Медицина, 2007 – 536с.
9. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика ембріонального розвитку человека // СПб: Издательство Н-Л, 2007 – 640с.
10. Stankiewicz P., Cheung S.W., Shaw C.J., et al. The donor chromosome breakpoint for a jumping translocation is associated with large low-copy repeats in 21q21.3. // *Cytogenet Genome Res.* – 2003. – №101(2). – P.118-123.

И.Ю. Гордиенко, Т.В. Никитчина, Ю.Н. Мельник, Л.В. Тавокина, О.А. Ващенко, С.В. Луценко, А.О. Журавель, Е.В. Раченко, А.А. Бровко

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПРЕНАТАЛЬНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ДЕЛЕЦИИ ХРОМОСОМЫ 21 У ПЛОДА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ

Резюме. Частичные моносомии хромосомы 21 считаются «контр-типом» трисомии 21, но гетерогенны по тяжести фенотипических проявлений в зависимости от размера и локализации делетированного сегмента.

Цель исследования. Анализ случая пренатальной цитогенетической диагностики делеции хромосомы 21 у плода.

Материалы и методы. Пациентка Т. в возрасте 26 лет, срок беременности 21 неделя попала в группу высокого риска по данным ультразвукового исследования. Для определения кариотипа плода были проведены цитогенетические и FISH исследования (биоптат плаценты и пуповинная кровь). Использовали прямой метод обработки ворсин биоптата плаценты, и полумикрометод для работы с лимфоцитами пуповинной крови.

Результаты. При анализе биоптата плаценты, получили мужской кариотип плода с двумя клеточными линиями 46,XY,t(21;21)[17]/45,XY,t(14;21)[7]. При анализе лимфоцитов пуповинной крови определен кариотип: 46,XY,der(21)del(21)(q21.??)dn (дифференциальная окраска GTG, FISH).

Выводы: Размер и локализация делеции повлияли на формирование индивидуальных особенностей фенотипа. С накоплением данных в дальнейшем будет возможно определить локусы, связанные с конкретным фенотипом.

Ключевые слова: кариотип, хромосома 21, делеция, пренатальная диагностика.

I.Yu. Gordienko, T.V. Nikitchina, Yu.M. Melnik, L.V. Tavokina, O.O. Vashchenko, S.V. Lucenko, A.O. Ghuravel, K.V. Rachenko, A.O. Brovko

A RARE CASE OF PRENATALLY DIAGNOSED DELETION OF CHROMOSOME 21 IN THE FETUS WITH MULTIPLE ANOMALIES

Summary. Chromosome 21 segmental monosomies considered to be the 'contretype' of trisomy 21, but are heterogeneous with regard to the severity of the phenotypes depending on the size and location of deleted segment.

Objective: The analysis of the case of prenatal cytogenetic diagnosis of chromosome 21 deletion in fetus.

Material and methods. A 25-year-old woman at 21 weeks of gestation was in the high risk pregnancy group according to ultrasound examination. To determinate fetal karyotype were made cytogenetic and FISH study (biopsy of the placenta and umbilical cord blood). For cytogenetic analysis of placental villus sampling a direct method of processing the villi was used and for fetal blood – halfmicromethod.

Results. When analyzing biopsy of the placenta, obtained fetal man karyotype with two cell lines 46,XY,t(21;21)[17]/45,XY,t(14;21)[7]. Chromosome analysis on the umbilical cord blood revealed a karyotype: 46,XY,der(21)del(21)(q21.??)dn (GTG-banding, FISH).

Conclusion. Variable size and location of the deletion influenced the formation of individual clinical phenotype. In future it will be possible to determine loci for particular phenotypes.

Key words: karyotype, chromosome 21, deletion, prenatal diagnosis.

Надійшло до редакції 01.03.2018 р.
Підписано до друку 02.04.2018 р.