



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2020 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Тризомия на 16-та хромозома във фетус – клиничен случай

Диннар Яхя^{1,2}, Мария Цветкова^{1,2}, Мария Левкова^{1,2},
Мари Хачмериян^{1,2}, Людмила Ангелова¹

¹ Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет –
Варна

² УМБАЛ „Света Марина“, Варна

Резюме

Хромозомните аберации стоят в основата на над половината от случаите на ранни спонтанни аборти, като най-голям дял сред тях се дължи по-конкретно на тризомии по автосоми.

Представяме случай на двойка, консултирана по повод спонтанен аборт в пета гестационна седмица – трета бременност и втори последователен спонтанен аборт от настоящия партньор. Проведен е цитогенетичен анализ на култивирани фибробласти от абортивна тъкан с анализ на 11 метафазни пластинки, оцветени диференциално чрез GTG-бендинг. Анализирани са и лимфоцитни култури от периферна кръв на двамата родители с цел изключване на балансирано хромозомно преустройство. Проведена се също пре- и постаналитична медико-генетична консултация.

При фетуса е установен кариотип 47,XY,+16, пълна форма, резолюция 150 бенда. Цитогенетичният анализ при родителите потвърди нормален кариотип – 46,XX при майката и 46,XY,22pstk+ps+ при бащата, резолюция 400-550 бенда по GTG-бендинг диференциално оцветяване.

Потвърждава се спорадично възникнала, несъвместима с живота хромозомна аберация във фетуса, възникнала по време на гаметогенеза или много рано онтогенетично развитие. Рискът за повторение при следваща бременност се оценява като нисък, равен на популационния.

Настоящата публикация има за цел да демонстрира съвременното приложение на цитогенетичния анализ при изясняване етиологията на спонтанно настъпили аборти и свързаната с това медико-генетична консултация. На фона на напредъка на молекулярно-генетичните методи, които обаче все още не се предлагат достатъчно масово в страната, това е един добре познат, икономически достъпен и нерядко използван, въпреки неговите недостатъци си метод.

Ключови думи: цитогенетичен анализ, хромозомни аберации, тризомия, спонтанен аборт

Trisomy of chromosome 16 in fetus – a clinical case

Dinnar Yahya^{1,2}, Maria Tsvetkova^{1,2}, Maria Levkova^{1,2},
Mari Hachmeriyani^{1,2}, Lyudmila Angelova¹

¹ Department of Medical Genetics, Medical University of Varna

² “St Marina” University Hospital, Varna

Abstract

Chromosomal aberrations are the underlying cause in more than half of the early spontaneous abortions, with the greatest part being due to autosomal trisomies in particular.

We are presenting a case of a couple, consulted in regards to a spontaneous abortion in 5th gestational week that is second consecutive abortion with the current partner and third consecutive pregnancy. Cytogenetic analysis on cultivated fibroblasts from abortive material was performed, examining 11 metaphases plates with the use of the GTG-banding technique. Lymphocytic cultures from both parents were also analysed in order to exclude balanced chromosomal rearrangements.

It was established that the foetus had 47,XY,+16 karyotype, a complete form, with 150 bands resolution. The cytogenetic analysis of the parents confirmed normal karyotype – 46,XX for the mother and 47,XY,22pstk+ps+ for the father, with 400-550 bands resolution, GTG-banding.

An incompatible with life sporadic mutation is confirmed in the fetus, that occurred either during gametogenesis or very early in the ontogenetic development. The risk for reoccurrence is considered low, equal to the risk in the general population.

The current publication aims to demonstrate the contemporary application of the cytogenetic analysis in clarification of the aetiology of spontaneous abortions and the related genetic consultation in such cases. Given the advance in molecular-genetic techniques, which are unfortunately not yet offered massively enough in the country, this is a well-known, economically convenient and not so rarely performed method in spite of its disadvantages.

Keywords: cytogenetic analysis, chromosomal aberrations, trisomy, spontaneous abortion

Кореспонденция:

Д-р Диннар Яхя
e-mail: yahyadinnar@gmail.com

Correspondence:

Dr. Dinnar Yahya, MD
e-mail: yahyadinnar@gmail.com

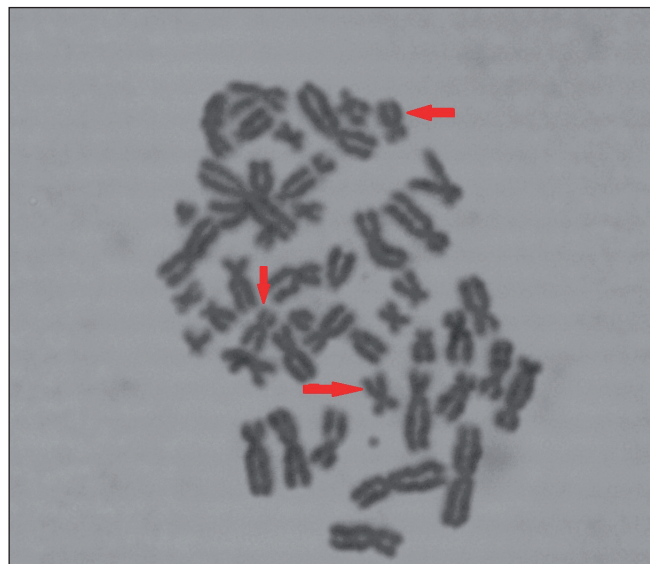
Въведение

Близо 70% от всички зачатия, включително при неразпозната бременност, не достигат живо раждане [1]. Причините за това могат да бъдат генетични или негенетични, като към втората група спадат инфекциозни агенти, анатомични особености, ендокринни нарушения, имунологични състояния, гинекологични заболявания и други. Генетичната етиология включва най-вече моногенни болести, повлияващи фертилитета и протичането на бременността, и бройни или структурни хромозомни болести. Като причина повече от половината случаи на спонтанен аборт в първи триместър на бременността се посочват именно хромозомните аберации. Тризомията по 16-та хромозома, свързана с голям генетичен дисбаланс, е сред най-често срещаните находки, диагностицирани при цитогенетичен анализ на абортивен материал [1-4].

Материал и методи

Касае се за семейство, насочено към медико-генетична консултация в Лабораторията по Медицинска генетика на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна, по повод репродуктивни проблеми (два последователни ранни спонтанни аборта – в 9 г.с и 5 г.с.). Съпругата е на 30 години и има живородено и клинично здраво момиче от предишен партньор след нормално протекла бременност. Съпругът е на 38 години и има два последователни спонтанни аборта с предишна партньорка.

Проведен е цитогенетичен анализ на култивирани фибробласти от абортивна тъкан с диференциално оцветяване чрез GTG – бендинг. Анализирани са общо 11 метафазни пластинки съгласно изискванията на International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 2016. Анализирани са аналогично и лимфоцитни култури от периферна кръв на двамата родители с цел изключване на



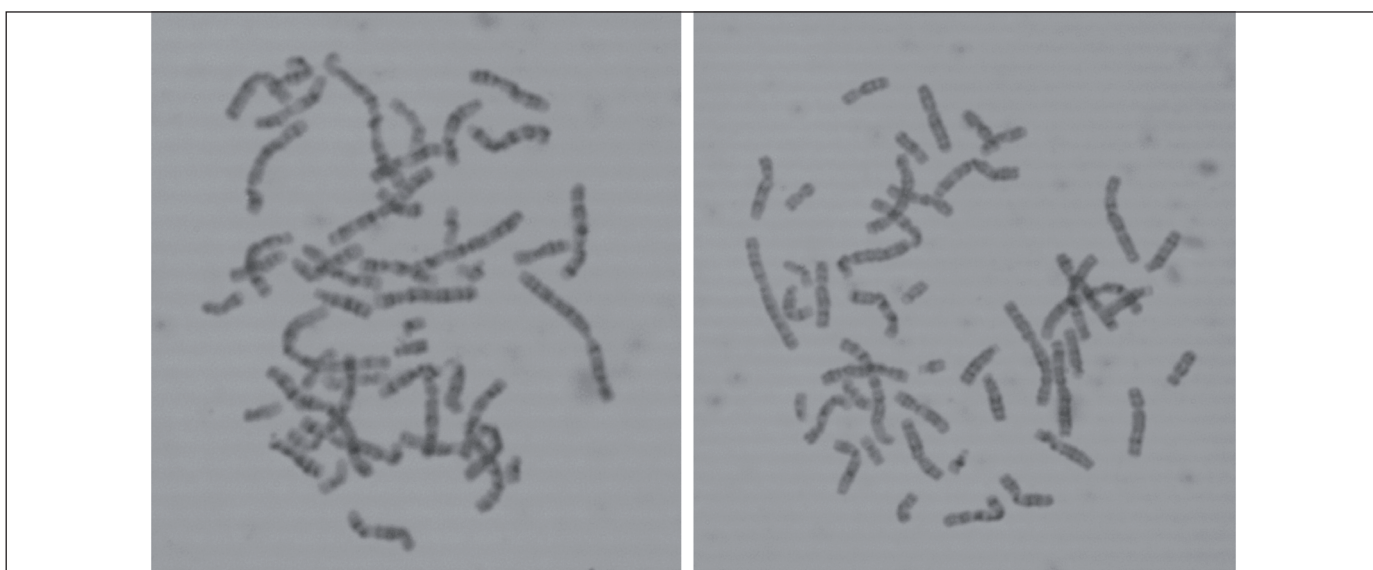
Фигура 1. Кариотип на фетуса – 47,XY,+16

балансирано хромозомно преустройство. Проведена е също пре- и постаналитична медико-генетична консултация.

Резултати и обсъждане

При фетуса е установен кариотип 47,XY,+16, пълна форма, резолюция 150 бенда (Фигура 1). Цитогенетичният анализ при родителите потвърждава нормален кариотип – 46,XX при майката и 46,XY,22pstk+ps+ при бащата, резолюция 400-550 бенда (Фигура 2). Резултатите са издадени на 19-ти и 11-ти ден от пробовземането, съответно за фибробластни и лимфоцитни култури.

В представения случай се потвърждава спорадична, несъвместима с живота хромозомна аберация във фетуса, възникнала по време на гаметогенеза или много рано онтогенетично развитие. Феталните анеуплоидии се явяват най-сигнификантната причина за спонтанен аборт преди



Фигура 2. Кариотип на бащата(вляво) – 46,XY,22pstk+ps+, и на майката(вдясно) – 46,XX

10-та гестационна седмица, като най-честите аномалии са тризомии, включващи автозоми, следвани от полиплоидии и монозоми [1-4]. При нормален кариотип у родителите рискът за повторение на de novo възникнала анеуплоидия при следваща бременност се оценява като нисък [1-2, 4], но може би по-висок от общопопулационния поради участие на генетични механизми в контрола на правилния процес на клетъчно делене [5]. Негативен прогностичен ефект има и последователният характер на спонтанните аборти – два за съпругата и четири за съпруга [6]. Няма основание да се търси корелация между възрастта на майката и повишения риск за анеуплоидия в случая, но е известно, че влиянието на фактора майчина възраст по отношение възникване на спорадична тризомия 16 е сравнително по-слабо в сравнение с тризомии по други автозоми като 13, 14, 18, 20, 21 [1]. Полиморфният вариант по акроцентрична хромозома 22 с бащин произход има несигнификантно отношение към процесите на хромозомно неразделяне, но се натрупват все повече литературни данни за участието им в неправилното мейотично разделяне на гамети, без значение от пола [7]. Родителите на консултиращия се не бяха налични за изследване на кариотип, което би било само по себе си контролен резултат за значимост.

Настоящите препоръки при двоици с повтарящи се аборти включват оценка на кариотипа на плода и на родителите при втори и следващ спонтанен аборт в помощ на диагностичния процес, подбирането на правилен терапевтичен подход, превъзможване на емоционалния дистрес и чувството на вина след загуба на бременността и вземане на осъзнато информирано репродуктивно решение [1].

Един от прилаганите методи в такива случаи е цитогенетичният анализ, предлагащ оценка на целия хромозомен набор макар и с ограничена резолюция до 5 мегабази. Методът е добре познат и финансово изгоден [8], но има значителни недостатъци. Един от тях е неговата времеемкост – конвенционалното кариотипиране изисква средно между 14 и 21 дни за изготвяне на резултат, като периодът може да се удължи при необходимост от повторение при първоначален неуспех. Успешното култивиране и качественият анализ при работа с абортивен материал са още по-голямо предизвикателство предвид успеваемостта от около 50%, свързана с честото проваляне на пробата, бактериалната контаминация, риска от майчина контаминация и затрудненото постигане на достатъчно висока резолюция [1, 3, 8]. Особености има и по отношение на установените структурни преустройства, най-вече при de novo балансираните такива, тъй като интерпретацията им е силно затруднена предвид ограничената резолюция и липсата на информация относно потенциално засегнати гени при субмикроскопски делеции и дупликации [10]. За разлика от

конвенционалното кариотипиране, молекулярно-генетични методи като като arrayCGH със или без включени единични нуклеотидни полиморфизми (SNP-array), предлагат значително по-прецизна, детайлна и надеждна оценка, като предоставят възможност и за изследване на майчина контаминация [1, 3, 9-10], но тяхната достъпност все още не покрива нуждите на страната.

Заклучение

Спонтанният аборт е често срещан репродуктивен проблем. Цитогенетичният анализ е трудно- и времеемък метод, изискващ висококвалифициран персонал. Работата с абортивен материал, в частност, е свързана с определени ограничения по отношение на успеваемостта и постигнатата резолюция. Бидейки финансово изгоден и добре познат, цитогенетичният анализ продължава да бъде полезен при изясняване на причините за настъпил аборт с оценка на целия хромозомен набор, а оттам и на провеждането на адекватна и ефикасна медико-генетична консултация, особено когато е налично генетично звено с добра лабораторна практика върху различен вид биологичен материал.

Библиография:

- Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015 Mar 1;5(3):a023119.
- Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Oct;14(5):855-65.
- van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, et al. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Dec;1822(12):1951-9.
- Israel R, Stern JJ, Dorfmann AD, et al. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertility and sterility*. 1996 Feb 1;65(2):250-3.
- Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet*. 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R203-8.
- Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, et al. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2428-34.
- Yildirim ME, Karakus S, Kurtulgan HK, et al. The type and prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions: A Turkish retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(7):521-5.
- Wolf GC, Horger III EO. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995 Nov 1;173(5):1364-8.
- Borovik CL, Perez AB, da Silva LR, et al. Array-CGH testing in spontaneous abortions with normal karyotypes. *Genet Mol Biol*. 2008;31(2):416-22.
- Robberecht C, Schuddinck V, Fryns JP, et al. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: benefits and pitfalls. *Genet Med*. 2009 Sep;11(9):646-54.