



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 4 / 2016 г.

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

Варианти на хромозомни аберации, намерени при геца със специфична и неспецифична клиника на синдром на Даун

Мария Цветкова¹, Людмила Ангелова¹, Милена Стоянова¹, Цанка Русева¹,
Мари Хачмериян¹, Радостина Райнова², Стоян Бичев²

¹ Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет Варна
² НГЛ, СБАЛАГ „Майчин дом“ – София

Резюме

Хромозомните болести се срещат с честота 7-9/1000, като част от тях се проявяват с отчетлив клиничен фенотип, а при други има неспецифично съчетание на дисморфични белези и/или вродени аномалии в развитието.

Представяне на няколко случая на хромозомни аберации, установени при геца с различна фенотипно-кариотипна корелация на синдром на Даун.

При представените случаи са използвани високо-резолютивен GTG-цитогенетичен анализ (550 бенда) и молекулярно-генетичен анализ- индиректен ДНК анализ и MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification)

В първия случай се касае за дете насочено с клинична диагноза синдром на Даун. Цитогенетичния анализ установи кариотип 47,XY+mar. MLPA анализа, уточни, че е налице частична тризомия 18 (18p), съответстваща на синдром на Едуардс. Във втория случай, по повод лицево-черепен дисморфизъм и епилепсия, е намерен кариотип 46,XX,add(21)(p11.1). Направения молекулярно-генетичен анализ потвърди наличие на маркери от дълго рамо на 21-ва хромозома, включващ критичния регион за синдром на Даун. В третия случай имаме типична клинична картина за синдром на Даун. Установи се кариотип 46,XX,add(19)(p), показващ наличие на хромозомна болест, експресно изключващ бройна тризомия 21. Устойчивата клинична картина наложи провеждането на ДНК анализ, който установи, че допълнителния материал в 19-та хромозома е от дълго рамо на 21-ва и потвърди първоначалната диагноза. В последния случай имаме дете на 16 годишна възраст с доминиране на неврологична симптоматика с неясна генеза на фона на тежка атрофия и неспецифичен лицево-черепен дисморфизъм. Направеният цитогенетичен анализ, обаче, потвърждава наличие на синдром на Даун- свободна, пълна, регулярна форма- 47,XX,+21.

Резултатите от представените случаи показват, че някои хромозомни аберации могат да се установят не само при пациенти с отчетлив фенотип на специфична хромозомна болест, а и при такива с нехарактерна клинична симптоматика. И обратно, възможно е характерен фенотип на известен синдром да не се потвърди. Т.е. не винаги първоначално посочената диагноза съответства на крайната. В този случай от най-голяма диагностична значимост са молекулярно-генетичните методи за изследване.

Ключови думи: синдром на Даун, редки цитогенетични варианти, неспецифичен фенотип

Кореспонденция:

Мария Цветкова
e-mail: maria_mih@abv.bg

Variants of chromosome aberrations, found in children with specific and nonspecific symptoms of Down syndrome

Maria Tsvetkova¹, Ludmila Angelova¹, Milena Stoyanova¹, Tsanka Ruseva¹,
Meri Hachmeriyani¹, Radostina Rainova², Stojan Bichev²

¹ Department of Medical Genetics, Medical University of Varna
² NGL, UOGH "Maichin Dom" – Sofia

Abstract

The rate of chromosome disorders is 7-9/1000 and part of them present with distinct clinical phenotype while in others a nonspecific combination of dysmorphic features and/or inborn anomalies are found.

A presentation of several cases of chromosome aberrations, found in children with a different phenotype – genotype correlation of Down syndrome.

A high resolution GTG cytogenetic analysis (550 bands) and molecular genetics analysis – indirect DNA analysis and MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) are used in the presented cases.

The first case is about a child, who was referred to us with a clinical diagnosis of Down syndrome. The cytogenetic analysis found a karyotype 47, XY, + mar. The MLPA determined that there was a partial trisomy 18 (18p), which corresponds to Edwards syndrome. The second case was about dysmorphic face and epilepsy and a karyotype 46, XX, add(21)(p11.1) was found. The molecular genetics analysis proved the presence of markers from the long arm of 21st chromosome, including the critical region for Down syndrome. In the third case there was a typical clinical presentation of Down syndrome. A karyotype 46, XX,add(19)(p) was found and the result showed the presence of a chromosome disorder, expressly rejected trisomy 21. Because of the non changeable clinical manifestation a DNA analysis had to be done and it was found that the additional material in the 19th chromosome was from the long arm of the 21st chromosome and the initial diagnose was confirmed. In the last case we had a sixteen year old child, where the leading symptoms were neurological, but with uncertain origin and the neurological symptoms were accompanied by severe atrophy and nonspecific skull-face dysmorphism. However, the cytogenetic analysis proved the presence of Down syndrome – free, full, regular form – 47, XX,+21.

The results of the presented cases show that some chromosome aberrations can be determined not only in patients with a distinct phenotype for a specific chromosome disorder, but also in patients with uncertain clinical features. And vice versa, it is possible that a phenotype, which is certain for a specific syndrome, could not be proved. In other words the first diagnosis is not always the correct one. In this case the molecular genetics analysis was of greatest importance for the correct diagnose.

Keywords: Down syndrome, rare cytogenetic variants, nonspecific phenotype

Correspondence:

Maria Tsvetkova
e-mail: maria_mih@abv.bg

Въведение

Хромозомните болести възникват в резултат на хромозомни мутации, които променят нормалния брой (бройни аберации) и/или структурата на хромозомите (структурни аберации- делеции, дупликации, небалансирани транслокации, ринг хромозоми, изохромозоми). Формирания хромозомен дисбаланс води до смущения в соматичното, интелектуалното и половото развитие. Хромозомните болести се срещат с честота 7-9/1000, като част от тях се проявяват с отчетлив клиничен фенотип, а при други има неспецифично съчетание на дисморфични белези и/или вродени аномалии в развитието [2]. У нас с хромозомни болести се раждат около 420 деца годишно. Синдромът на Даун е едно от най-често срещаните хромозомни болести, със средна му честота е около 1/700 новородени [1]. В повечето случаи фенотипната му изява е много специфична и не затруднява поставянето на клиничната диагноза. Въпреки това има случаи при които клиничната изява е нехарактерна, и не насочва клиничното мислене към тази разпознаваема хромозомна болест [3]. При такива пациенти е наложително провеждането на цитогенетичен анализ с оглед идентификация и верификация на конкретна хромозомна аберация или отхвърлянето на такава. Провеждането на цитогенетично изследване чрез GTG-бендинг на резолюция 550 бенда на хаплоид, самостоятелно или в съчетание с молекулярно-генетичен анализ, позволява откриването на редки варианти на хромозомни болести и изясняване етиологията на заболяването.

Целта на настоящото съобщение е да се представят три случая на редки хромозомни аберации, установени при деца с различна фенотипно-кариотипна корелация на синдром на Даун и един случай на класическа форма – свободна тризомия 21, при дете с неспецифична клиника за Даун синдром, всички хоспитализирани по различен повод.

Материал и методи

При представените случаи са използвани два метода на изследване:

1. Високорезолютивен СТГ-анализ на лимфоцитни култури-цитогенетично изследване на хромозоми от лимфоцитни култури от периферна кръв и оцветени по G-метод
2. Молекулярно-генетичен анализ- индиректен ДНК анализ с кит за точно определени региони от хромозоми 21,18 и 13 и директен ДНК анализ чрез MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification), с китове за изследване на субтеломерни микроделеции и дупликации.

Резултати и обсъждане

В първия клиничен случай се касае за дете (НВВ, 7 дни), от втора, нормално протекла бременност, родено

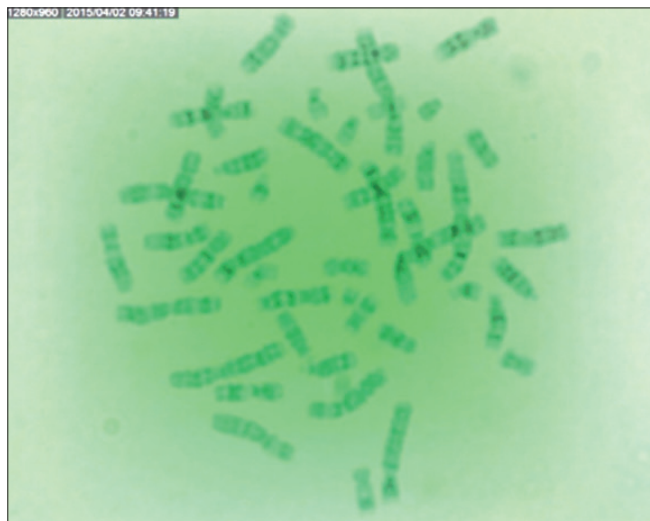
преждевременно (38 г.с.). По повод дискретен лицев дисморфизъм, вродена сърдечна аномалия (AV-дефект) и прогресираща хипотония е насочен с диагноза синдром на Даун за цитогенетичен анализ (диаграми 1а и 1б). Установи се кариотип 47,XY+mar в анализирани метафази, с неясен произход (диаграма 1в). Цитогенетичният анализ на двамата родители показва нормален кариотип, което предполага девото възникване на хромозомната аберация при детето. За идентификация на намерената допълнителна маркерна хромозома се проведе ДНК анализ чрез MLPA, който установи дупликация в locus USP14 от късо рамо на 18-та хромозома (18p). Въз основа на този резултат се уточни, че се касае за частична **тризомия 18** (18p), съответстваща на синдром на Егуаргс.



Диаграма 1а.



Диаграма 1б.



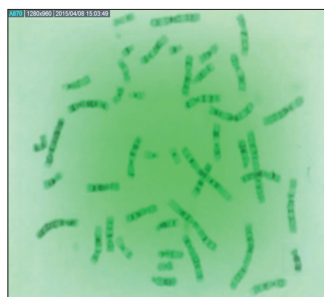
Диаграма 1в.

При *втори* клиничен случай се представя новородено (СИС, 18 дни), от втора, нормална бременност и раждане, с протрахирана кардио-пулмонална адаптация, трудности в храненето, спадане на тегло, анемичен синдром с тромбоцитопения, на фона на септично състояние. Неспецифичният лицево-черепен дисморфизъм, долихоцефалия с изразена микрогнатия, е преценен като показателен за възможна,

но неясна хромозомна болест (диаграма 2). При следваща хоспитализация, по повод неврологична симптоматика (епилепсия), е назначен цитогенетичен анализ, който установява кариотип 46,XX,add(21)(p11.1). За уточняване на допълнителния хромозомен материал намерен върху 21-ва хромозома, при нехарактерен за синдром на Даун фенотип, се проведе MLPA и верифициран индиректен ДНК анализ. Резултатът от MLPA показва наличие на дупликация в локус RBM11,21q-сеп и локус PRMT2 (HMT1),21q, а индиректния ДНК анализ, за конкретни райони по 21-ва хромозома, показва наличие на маркери 21-3,21q22.3; 21-4,21q21 и 21-6,21q22.1, включващи критичния регион за синдром на Даун. Допълнителният материал е от дълго рамо на 21-ва хромозома, т.е. касае се за частична тризомия 21, съответстваща на синдром на Даун (диаграма 2).



Диаграма 2



Диаграма 3

В *трети* случай на новородено (ННД, 4 дни), от първа, нормално протекла бременност и раждане, с характерни белези за синдром на Даун- монголоиден лицес, единична четерипръстна бразда на лява ръка, халтава кожа, хипотония. Цитогенетичният анализ установи кариотип 46,XX,add(19)(p) (р) (Диаграма 3), показващ наличие на хромозомна болест с експресно изключване на анеуплоидия- тризомия 21. Анализът при родителите установи нормален кариотип. Преглед устойчивата клинична диагноза, суспекция за синдром на Даун и с оглед идентификация на допълнителния материал се проведе молекулярно-генетично изследване (индиректен ДНК анализ и MLPA). Индиректния ДНК анализ по хромозома 21 разкрива, че по маркери 21-1.1 в 21q11.11, 21-3 в 21q22.3, 21-2 в 21q22.3-ter и маркер 21-5 в 21q22.1 има данни за частична тризомия 21, а MLPA анализът за субтелемерни микроделеции и дупликации, потвърждава наличие на дупликация в локус PRMT2 (HMT1),21q. Така се установи, че допълнителния материал в 19-та хромозома е от дълго рамо на 21-ва хромозома, т.е. касае се за частична тризомия 21, което потвърди първоначалната диагноза- свързан със специфичния фенотип на хромозомната болест на Даун.

В *последния* разглеждан случай се касае за дете (ММА, 16 години) от трета нормална бременност и раждане, с тежко изоставяне в нервно-психическото развитие и изказано съмнение при раждането за синдром на Даун (липсва документация). Детето се отглежда в дом за социални грижи и е прието планово поради продължителни гастро-ентерологични проблеми в увредено общо състояние. Описва се атрофия във физическото развитие (видима възраст по-малка от действителната), скъсен торс с тежка kifoskoliоза, квадрипирамиден синдром, и тежка степен на умствена изостаналост. Доминирането на неврологичната симптоматика с неясна генеза на фона на тежка атрофия, на 16 годишна възраст, (диаграми 4а и 4б) и нехарактерен дисморфизъм за синдром на Даун, налагат провеждането на цитогенетичен анализ и предположението за вероятна хромозомна болест различна от първоначално допуснатата. Повторно направеният анализ, обаче, потвърждава наличие на синдром на Даун- свободна, пълна, регулярна форма- 47,XX+21.



Диаграма 4а.



Диаграма 4б.

Заклучение

В заключение, резюмираме че, в два от представените случаи се откриват редки хромозомни аберации, които представляват структурни цитогенетични варианти на синдром на Даун (46,XX,add(21)(p11.1) и 46,XX,add(19)(p), с въвличане на критичния регион. В един от случаите имаме частична тризомия 18p (47,XX,+mar)- вариант на синдром на Едуардс, насочен за изследване за синдром Даун и един случай с класически цитогенетичен вариант на синдром на Даун (47,XX,+21) при неспецифична клиника за тази хромозомна болест.

Резултатите от представените случаи показват, че някои хромозомни аберации могат да се установят не само при пациенти с отчетлив фенотип на специфична хромозомна болест, а и при такива с нехарактерна клинична симптоматика. И обратно, възможно е характерен фенотип на известен синдром да не се потвърди. Т.е. не винаги

първоначално посочената диагноза съответства на крайната. В процеса на етиологично изясняване на пациенти с известен или суспектен фенотип на хромозомна болест поради клинично-генетично разнообразие, приложението на молекулярно-генетичните методи е определящо.

Библиография

1. Claudine P. Torfs, Roberta E. Christianson, California Birth Defects Monitoring Program, Emeryville, California 1900 Powell Street, Suite 1050, Emeryville, CA 94608. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry ; *American Journal of Medical Genetics* 77:431–438 (1998)
2. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, Carpenter N, Daumer C, Dignan P, Disteché C, et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4997-5001. PubMed PMID: 8197171; PubMed Central PMCID: PMC43917.
3. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS; Down Syndrome Diagnosis Study Group. Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e751-8. doi:10.1542/peds.2009-0480. Review. PubMed PMID: 19786436.