

© Коталевская Ю.Ю., Опарина Н.В., 2009

Ю.Ю. Коталевская, Н.В. Опарина

СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ МЕЖДУ ХРОМОСОМАМИ 10 И 18

ГУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Описан случай частичной трисомии длинного плеча хромосомы 10 и частичной моносомии длинного плеча хромосомы 18 у ребенка с врожденным пороком сердца, лицевыми микроаномалиями и нистагмом. Выявленная у пробанда перестройка являлась результатом отцовской реципрокной транслокации $t(10; 18)(q26; q23)$. Фенотипические признаки пробанда сопоставлены с клиническими проявлениями случаев с подобными перестройками, содержащихся в Регистре несбалансированных хромосомных aberrаций Европейской цитогенетической ассоциации (ECARUCA).

Ключевые слова: несбалансированная транслокация, частичная трисомия, хромосома 10, хромосома 18, фенотип.

Authors describe case of partial trisomy in chromosome 10 long arm and partial monosomy in chromosome 18 long arm, diagnosed in a child with congenital heart disease, facial minor malformations and nystagmus. Proband's chromosomal aberration was a result of paternal reciprocal translocation $t(10; 18)(q26; q23)$. Proband's phenotype was compared with clinical presentations in cases of the same aberration from European Cytogeneticists Association Register of Unbalanced Chromosome Aberrations (ECARUCA).

Key words: unbalanced translocation, partial trisomy, chromosome 10, chromosome 18, phenotype.

Хромосомная патология занимает одно из ведущих мест в структуре причин формирования множественных врожденных пороков развития (МВПР), причин патологических состояний постнатального периода, ранней детской смертности. Доля хромосомных аномалий среди всех новорожденных в среднем не превышает 0,6–0,8%, однако в группе с МВПР этот процент возрастает [1]. При этом у новорожденных нередко диагностируется хромосомная патология, обусловленная различными структурными перестройками хромосом. Для оценки прогноза здоровья потомства в этих случаях необходимо дифференцировать перестройки, возникшие *de novo*, от унаследованных хромосомных мутаций. В семьях, где у одного из родителей имеется сбалансированная транслокация, этот риск значительно выше. Чаще всего семейное носительство структурных изменений кариотипа выявляется после рождения ребенка с ВПР и с выявленным при этом несбалансированным кариотипом [2]. Тем интереснее каждый случай выявления несбалансированной хромосомной перестройки, как родительского, так и *de novo* происхождения, так как описание подобных случаев служит более тщательному изучению и систематизации этих перестроек.

В медико-генетическую консультацию обратилась семья с ребенком в возрасте 3 недель. Пробанд – девочка, родилась от I беременности, протекавшей физиологически, возраст матери на момент рождения ребенка 22 года, отца – 34 года, родители здоровы, брак у обоих супругов первый, неродственный. Роды – в 40 недель, самостоятельные, закричала сразу, вес при рождении 3600 г (50-й перцентиль), рост 54 см (90-й перцентиль), сразу после рождения у ребенка был заподозрен врожденный порок сердца (ВПС). На 5-е сутки жизни ребенок переведен в детское отделение, где было проведено соответствующее обследование. При эхокардиографическом исследовании выявлен стеноз и недостаточность клапана легочной артерии, межпредсердное сообщение, открытый артериальный проток, недостаточность кровообращения I степени. Пробанд осмотрена неврологом, диагноз: перинатальное поражение ЦНС, синдром возбуждения.

При осмотре в возрасте 3 недель отмечаются отечность лица, верхних и особенно нижних конечностей, а также лицевые микроаномалии, включающие короткие и узкие глазные щели, запавшую переносицу, полные щеки, необычную форму рта – «рот купидона», короткую верхнюю губу, микрогнатию, высокое арковидное

Контактная информация:

Коталевская Юлия Юрьевна – врач-генетик медико-генетической лаборатории ГУ МО МОНКИ

Адрес: 129110 г. Москва, ул. Щепкина, 6/2

Тел.: (495) 631-32-81, E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Статья поступила 03.03.09, принята к печати 23.01.10.

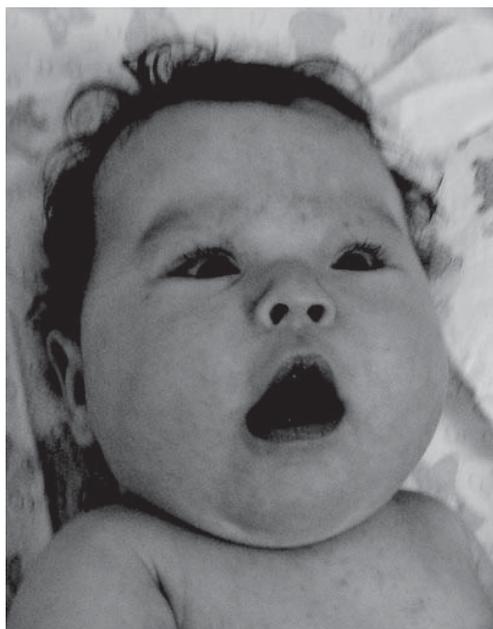


Рис. 1. Лицевые особенности пробанда.

нёбо, низко посаженные уши, короткую шею (рис. 1). По остальным системам без особенностей.

При осмотре в динамике в возрасте 2 мес 3 недель вес 5500 г (75-й перцентиль), значительно уменьшилась отечность конечностей, сохранялась отечность век. В 2-месячном возрасте появился горизонтальный нистагм. Психомоторное развитие соответствовало возрасту – ребенок достаточно уверенно держит голову, рассматривает игрушку, улыбается, реагирует на обращенную к нему речь.

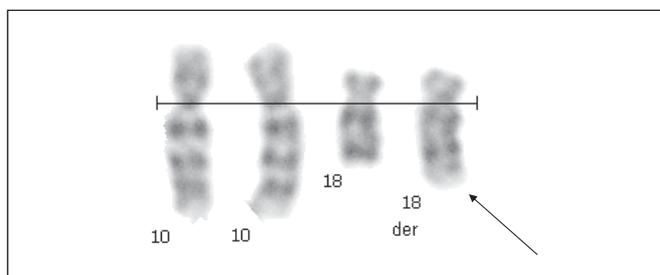


Рис. 2. Фрагмент кариограммы пробанда. Стрелкой обозначен дериват хромосомы 18.

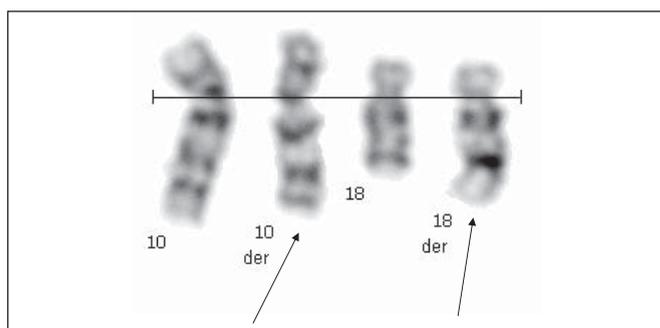


Рис. 3. Фрагмент кариограммы отца пробанда. Стрелкой обозначены дериваты хромосомы 10 и 18; $t(10;18)(q26;q23)$.

При повторной эхокардиографии в возрасте 2 месяцев выявлены краевое уплотнение створок клапана легочной артерии с регургитацией 1,5 до 2+ степени, комбинированный стеноз аортального клапана, стеноз и недостаточность клапана легочной артерии, открытый артериальный проток, открытое овальное окно. При эхографическом исследовании головного мозга структурных изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости пороков не выявлено. В связи с появившимся нистагмом ребенок был проконсультирован офтальмологом, проведено ультразвуковое исследование глазных яблок, при этом патологии со стороны глазного дна не выявлено.

В настоящее время пробанд находится на амбулаторном наблюдении по месту жительства.

Цитогенетические препараты получали из лимфоцитов периферической крови, культивированных в течение 72 ч, в соответствии с общепринятой методикой. Нами был проведен стандартный цитогенетический анализ метафазных хромосом с использованием GTG бэндинга.

При цитогенетическом исследовании у ребенка был выявлен морфологически измененный дистальный отдел длинного плеча хромосомы 18, кариотип: 46, XX, add(18q). Как известно, выявленная хромосомная аномалия у ребенка является показанием для цитогенетического исследования у родителей пробанда. В результате исследования у матери пробанда был выявлен нормальный женский кариотип – 46, XX, у отца пробанда выявлена сбалансированная перестройка (реципрокная транслокация хромосом 10 и 18), кариотип: 46, XY, $t(10;18)(q26;q23)$ (рис. 2).

Таким образом, кариотип пробанда был идентифицирован как 46, XX, $der(18)t(10;18)(q26;q23)pat$, т.е. измененный участок хромосомы 18 пробанда – это продукт транслокации отцовского происхождения (рис. 3).

У пробанда имеется несбалансированный кариотип, где дистальный отдел длинного плеча хромосомы 10 представлен 3 копиями, а теломерный район длинного плеча хромосомы 18 – одной копией, т.е. пробанд имеет частичную трисомию $10q26 \rightarrow qter$ и частичную моносомию $18q23 \rightarrow qter$.

По данным клинико-генеалогического анализа по отцовской линии в родословной выявлены два случая врожденной патологии с нарушением интеллектуального развития (рис. 4). У отца пробанда есть родная сестра, 1985 г.р., страдающая детским церебральным параличом с умственной отсталостью (находится в специализированном учреждении с раннего детского возраста), а также двоюродная сестра отца имеет диагноз: умственная отсталость, возможно ВПС. Обследование этих членов родословной было, к сожалению, невозможно.

Как известно, в среднем 1 из 120 живорожденных детей имеет хромосомные аномалии, и около половины из них имеют фенотипические проявления, характерные для определенного хромосомного дефекта [3, 4]. Практически все хромосомные синдромы у детей сопровождаются задержкой психомоторного, умственного и часто физического развития.

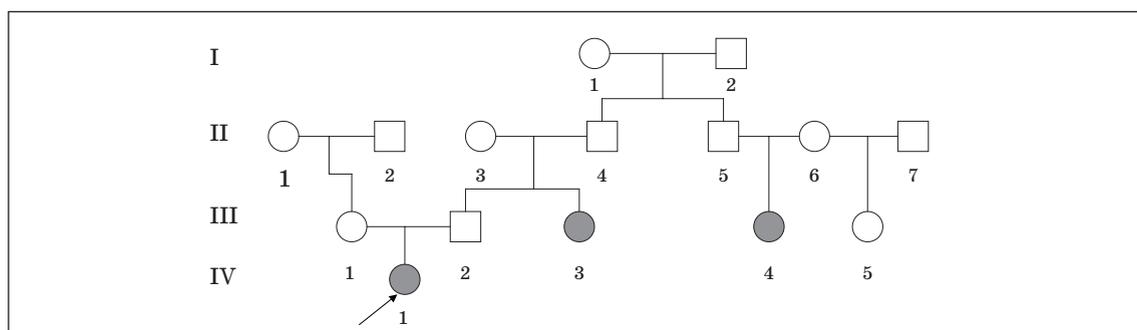


Рис. 4. Родословная семьи М.

Стрелкой обозначен пробанд; III₃ – тетья пробанда с диагнозом детский церебральный паралич, умственная отсталость; III₄ – двоюродная сестра отца пробанда с диагнозом умственная отсталость.

При анализе доступной информации из различных баз данных и данных литературы нами было обнаружено описание двух случаев не идентичных, но подобных несбалансированных перестроек в Регистре несбалансированных хромосомных aberrаций Европейской цитогенетической ассоциации (ECARUCA) [5]. Оба случая

были зарегистрированы в 1980-х годах [6, 7], в них описаны несбалансированные транслокации отцовского происхождения с вовлечением различных по длине участков длинных плеч хромосом 10 и 18. Данные перестройки были максимально схожи с описываемой нами, однако отличались разной протяженностью вов-

Таблица

Фенотипические проявления несбалансированных транслокаций между хромосомами 10 и 18

Признаки	1 [6]	2 [7]	Собственное наблюдение
Возраст пробанда	3 мес	–	2 мес 3 нед
Срок гестации, нед	37–42	24	40
Черепно-лицевые аномалии			
Микроцефалия	+	–	–
Низко расположенные уши	+	+	+
Деформированные ушные раковины	–	+	–
Колобома радужки	+	–	–
Нистагм	–	–	+
Короткие глазные щели	–	–	+
Узкие глазные щели	–	–	+
Птоз век	+	–	–
Микрогнатия	+	+	+
Плоское лицо	+	–	–
Рот карпа	+	–	–
«Рот купидона»	–	+	+
Высокое нёбо	+	–	+
Расщелина губы и нёба	+	+	–
Раздвоение язычка	+	–	–
Полные щеки	–	–	+
Запавшая переносица	–	–	+
Другие аномалии развития и пороки внутренних органов			
Низкий вес при рождении	+	+	–
Короткая шея	+	–	+
Кифоз	+	–	–
Камптодактилия	+	–	–
Арахнодактилия	–	+	–
Конусовидная форма пальцев	–	+	–
Синдактилия II–III пальцев ног	+	–	–
Врожденный порок сердца	+	–	+
Задержка роста	+	–	–

1 – описание фенотипа ребенка с кариотипом 46, XY, der (18) t (10; 18) (q24; q23) pat; 2 – описание фенотипа ребенка с кариотипом 46, XY, der (18) t (10; 18) (q26; q21.1) pat.

леченных в перестройку участков хромосом. Кариотип в первом случае: 46, XY, der (18) t (10; 18) (q24; q23) pat, кариотип во втором случае: 46, XY, der (18) t (10; 18) (q26; q21.1) pat. Как видно из формул кариотипов, в первом случае описана частичная трисомия по более протяженному участку хромосомы 10, а во втором случае был утерян больший участок хромосомы 18.

Учитывая сходство структурных перестроек, имеющиеся у пробанда, клинические признаки были сопоставлены с данными литературы (см. таблицу).

Следует отметить, что в клинической картине всех случаев имеются значительные различия. В первом случае фенотипические признаки включали черепно-лицевые дизморфии, патологию скелета, ВПС, задержку роста. Во втором случае фенотипические проявления были менее выражены. У нашего пробанда имелись как описанные, так и не встретившиеся в приведенных случаях клинические проявления. Особенности явились лицевые аномалии, такие как полные щеки и запавшая переносица, а также изменения со стороны глаз (узкие и короткие глазные щели, нистагм). В то же время

эти признаки описаны при дупликации различных по протяженности участков длинного плеча хромосомы 10. Так как фенотип определяется точками разрыва, то комбинация перестройки имеет ключевое значение. Мы предполагаем, что частичная трисомия участка q26→qter хромосомы 10 играет более значимую роль в фенотипических проявлениях в нашем наблюдении, чем делеция участка q23→qter хромосомы 18, что соотносится с описанными ранее данными [6–8]. Для более четкого и полного описания всех клинических проявлений необходимо динамическое наблюдение пробанда в разные возрастные периоды.

Очевидно, что выявление случаев семейных перестроек хромосом имеет существенное значение для медико-генетического консультирования семей с точки зрения оценки генетического прогноза и возможностей пренатальной диагностики. В данном случае своевременное цитогенетическое обследование ребенка позволило правильно поставить диагноз, выявить хромосомную перестройку у отца пробанда и оценить риск повторного случая патологии у потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тератология человека. Под ред. Г.И. Лазюка. М.: Медицина, 1991.
2. Харнер П. Практическое медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. М.: Медицина, 1989.
3. Hook EB, Brock DSH, Rodeck CH et al. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. In «prenatal diagnosis and screening». Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone, 1992: 351–392.
4. McKinlay PJ, Sutherland Grant R. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd ed. London, United Kingdom: Oxford University Press, 2004.
5. www.ecaruca.net
6. Bernstein R, Pinto MR, Kromberg J et al. Segregation patterns and phenotypes of unbalanced offspring in a large family with (10:18) chromosome translocation. Am. J. Med. Genet. 1985; 22 (4): 727–742.
7. Stomeo C et al. Trisomia parziale 10q con cariotipo 46, XY, t (10; 18) (q24; q25) risultante da una traslocazione familiare bilanciata. Osp. Ital. Pediatr. 1986; 21: 719–725.
8. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin, New York: de Gruyter, 1984.