



УДК 575.224.23
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>

Клинико-генетическое описание и анализ случая хромосомного мозаицизма $mos47,XY,+8/46,XY$

Нерсесян С.Л.¹, Рытенкова О.И.¹, Волков А.Н.^{1,2}

¹ Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
 Россия, 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

² Кемеровский государственный медицинский университет
 Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай хромосомного мозаицизма у мальчика в возрасте 4 мес и 3 нед. Цитогенетический анализ лимфоцитов периферической крови ребенка позволил установить кариотип $mos47,XY,+8/46,XY$ с приблизительно равным соотношением нормальных и аномальных клеток. Обсуждаются патогенетические эффекты мозаичной формы трисомии 8. Приводятся результаты обследования матери пациента во время беременности в рамках комбинированного пренатального скрининга врожденных и наследственных болезней. Отмечается сложность пренатальной диагностики хромосомного мозаицизма в связи с отсутствием специфических биохимических и ультразвуковых (УЗ) маркеров. Однако на поздних сроках беременности могут быть обнаружены УЗ-признаки нарушения развития головного мозга, сердца и почек, ассоциированные с хромосомной аномалией.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, трисомия 8, хромосомный мозаицизм, цитогенетический анализ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Нерсесян С.Л., Рытенкова О.И., Волков А.Н. Клинико-генетическое описание и анализ случая хромосомного мозаицизма $mos47,XY,+8/46,XY$. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 213–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>.

Clinical genetic description and analysis of the case of chromosomal mosaicism $mos47,XY,+8/46,XY$

Nersesyan S.L.¹, Ritenkova O.I.¹, Volkov A.N.^{1,2}

¹ Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev
 22, Oktyabrskiy Av., Kemerovo, 650066, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University
 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650066, Russian Federation

✉ Волков Алексей Николаевич, e-mail: volkov_alex@rambler.ru.

ABSTRACT

The article describes a clinical case of chromosomal mosaicism in a boy, 4 months and 3 weeks old. Cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocytes of the child made it possible to establish the karyotype $mos47,XY,+8/46,XY$ with an approximately equal ratio of normal and abnormal cells. The pathogenetic effects of the mosaic form of trisomy 8 are discussed. The authors discussed the results of examination of the patient's mother during pregnancy as part of a combined prenatal screening for congenital and hereditary diseases. The difficulty in prenatal diagnosis of chromosomal mosaicism is noted and explained by the lack of specific biochemical and ultrasound markers. However, in late pregnancy, ultrasound signs of impaired development of the brain, heart and kidneys associated with a chromosomal abnormality can be detected.

Key words: prenatal diagnosis, trisomy 8, chromosomal mosaicism, cytogenetic analysis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Nersesyan S.L., Ritenkova O.I., Volkov A.N. Clinical genetic description and analysis of the case of chromosomal mosaicism $MOS47,XY,+8/46,XY$. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 213–217. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-213-217>.

ВВЕДЕНИЕ

Полные трисомии аутосом у человека обычно приводят к ранней внутриутробной гибели плода и выкидышу до 7–8 нед беременности. Исключения составляют трисомии по хромосомам 13, 18 и 21, совместимые с жизнью, но сопровождающиеся врожденными пороками развития. Биохимические и ультразвуковые маркеры этих анеуплоидий, как правило, достаточно отчетливо выявляются с 11–14-й нед беременности, что позволяет осуществлять пренатальный скрининг генетически аномальных плодов [1].

Напротив, мозаичные варианты трисомий далеко не всегда сопряжены с выраженными аномалиями развития и могут быть нераспознанными в ходе пренатального скрининга. Состояние здоровья таких пациентов при рождении и в перспективе зависит от типа вовлеченной в аномалию хромосомы и соотношения нормальных и мутантных клеток в его организме. Клиническая картина при хромосомном мозаицизме непостоянна, что осложняет установление причины патологии и окончательного диагноза [2].

Трисомия по хромосоме 8 у новорожденных – редкое событие; совместимой с жизнью является лишь ее мозаичный вариант, который в настоящее время рассматривается как самостоятельный синдром (constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome, T8MS). Единичные исследования достаточно объемных выборок населения дают приблизительную оценку популяционной частоты аномалии в диапазоне от 1/25000 до менее 1/50 000 [3]. Среди пациентов отмечается неоднородность клинических прояв-

лений, связанная, по-видимому, с долей мутантных клеток в организме и их преимущественной локализацией. Выявлялись отдельные новорожденные без серьезных аномалий с удовлетворительным физическим и интеллектуальным развитием в дальнейшем, нормальной продолжительностью жизни, репродуктивными проблемами во взрослом состоянии [4] и даже имеющие детей [5]. Однако большинство пациентов имеет выраженные пороки развития, заметные уже при рождении [2, 6–10].

Характерными симптомами T8MS при значительной доле мутантных клеток являются аномалии осевого скелета и конечностей: короткая широкая шея, деформации черепа, сколиоз, камптодактилия. Почти всегда выявляются глубокие поперечные складки на ладонях и ступнях. Черепно-лицевые дизморфии могут включать выступающий лоб, гипертелоризм, уплощенную переносицу, вывернутые наружу ноздри, деформации и смещение ушей. Внутренние органы обычно без летальных поражений; часто отмечаются агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, пороки сердца различной степени тяжести, гидронефроз. Нарушения психомоторного развития достаточно мягкие: задержка развития речи и моторных навыков, умеренная умственная отсталость [6–8, 10].

В настоящее время установлена положительная ассоциация между наличием в кариотипе дополнительной хромосомы 8 и вероятностью миелодиспластического синдрома [11–14]. По некоторым данным, трисомия 8 как соматическая мутация обнаруживается в 5–7% случаев данной патологии [11, 12]. На основании этого пациентов с выявленным

клоном мутантных клеток костного мозга рекомендуется относить в группу онкологического риска [13]. Очевидно, пациенты с мозаичным вариантом трисомии 8, установленном на основании цитогенетического анализа лимфоцитов, автоматически попадают в данную когорту и должны находиться под наблюдением врача-онколога.

Регистрация и описание всех новых случаев Т8MS необходимы не только для оценки частоты и спектра хромосомных аномалий среди населения, но и для выяснения корреляции между долей аномальных клеток и тяжестью клинических симптомов у пациента. Актуальным также является поиск пренатальных маркеров патологии путем ретроспективного анализа течения беременности матерей, имеющих детей с мозаичным вариантом трисомии 8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В медико-генетическую консультацию Кемеровской областной клинической больницы им. С.В. Беляева на осмотр к врачу-генетику направлен мальчик С. в возрасте 4 мес и 3 нед. Поводом для направления послужило нарушение развития наружных половых органов (гипоспадия). При осмотре у пациента дополнительно обнаружены многочисленные черепно-лицевые дизморфии: гидроцефальная форма черепа, западающая переносица, монголоидный разрез глаз, нос с развернутыми ноздрями, аномальные ушные раковины, короткая шея. Кроме того, выявлена частичная кожная синдактилия 2-го и 3-го пальцев обеих стоп.

Ребенок рожден от 1-й беременности. Возраст матери 22 года, у нее установлена избыточная масса тела с детства, на диспансерном учете не состоит, работа с профессиональной вредностью не связана, вредные привычки отрицает. Внутриутробное развитие С. протекало на фоне хронической фетоплацентарной и истмико-цервикальной недостаточности, гестационной гипертензии, многоводия. Вес С. при рождении составил 3 780 г, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Ребенок на искусственном вскармливании, вес в возрасте 4 мес – 6 700 г (незначительный дефицит массы тела). В роддоме установлены умеренная асфиксия, кефалогематомы над правой и левой теменными костями, гипоспадия (головчатая форма), гипоконъюгационная желтуха.

Из роддома ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных в связи с выявленным пороком сердца. Развернутое обследование показало наличие перимембранозного дефекта межжелудочковой перегородки, умеренного стеноза легочной артерии и малых аномалий развития сердца: открытое овальное окно, аномалии хордального аппарата.

Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга, у пациента выявлена частичная агенезия мозолистого тела, умеренная деформация желудочковой системы, гидроцефалия. Установлена церебральная ишемия 2-й степени, синдром возбудимости. Психомоторные реакции с небольшими отклонениями: головку удерживает неуверенно, на звуки реагирует не всегда, переворачивается на бок, следит глазами за предметами, реагирует на игрушки, улыбается. Сопутствующие патологии: дакриоцистит новорожденного, двухсторонняя очаговая пневмония, хронический тубоотит с обеих сторон. Подозрение на нейросенсорную тугоухость. Уровень билирубина остается высоким – до 143,9 мкмоль/л за счет непрямой фракции.

Для исключения хромосомной патологии ребенок был направлен на кариотипирование. Цитогенетический анализ 100 метафазных пластинок из лимфоцитов периферической крови позволил выявить два клона клеток: с нормальным мужским кариотипом 46,XY и трисомией по хромосоме 8 – 47,XY,+8 в практически равном соотношении. Таким образом, можно констатировать у С. наличие трисомии 8 в мозаичной форме при кариотипе mos47,XY,+8[52]/46,XY[48] (рис.).

Данный клинический случай ставит вопрос о возможности пренатальной диагностики хромосомного мозаицизма установленного типа. Нами проведен ретроспективный анализ результатов УЗИ и биохимического исследования матери С. во время беременности. Первое обследование проведено на 13-й нед беременности. Частота сердечных сокращений плода – 157 уд./мин, величина КТР – 67,4 мм, ТВП – 1,1 мм. Все показатели находятся в пределах границ нормы. Содержание свободной β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови женщины 49,5 МЕ/л (1,458 МоМ), PAPP-A – 0,703 МЕ/л (0,214 МоМ). С учетом возраста матери индивидуальный риск трисомии 21 составил 1 : 124, риск трисомии по хромосомам 18 и 13 – 1 : 1 902 и 1 : 3848 соответственно.

Поскольку риск распространенных хромосомных патологий плода был признан низким (менее 1 : 100), женщину не направили на инвазивную пренатальную диагностику. Дальнейшее УЗИ состояния плода проводилось во II триместре беременности. Пороки развития, ассоциированные с хромосомными аномалиями, не выявлены.

Сложность пренатальной диагностики мозаичной формы трисомии 8 подтверждается и ранее опубликованными данными. Сопоставление результатов комбинированного скрининга 28 беременностей, закончившихся рождением детей с Т8MS, показал, что наиболее часто (50% случаев) поводом для

инвазивной диагностики является возраст женщины. В 18% случаев обнаружены отклонения биохимических показателей крови беременных. Наконец, 21% плодов имели ультразвуковые (УЗ) признаки

нарушения развития. При этом спектр УЗ-показателей был достаточно широк, что не позволяет выделить специфические пренатальные маркеры Т8МС [2].

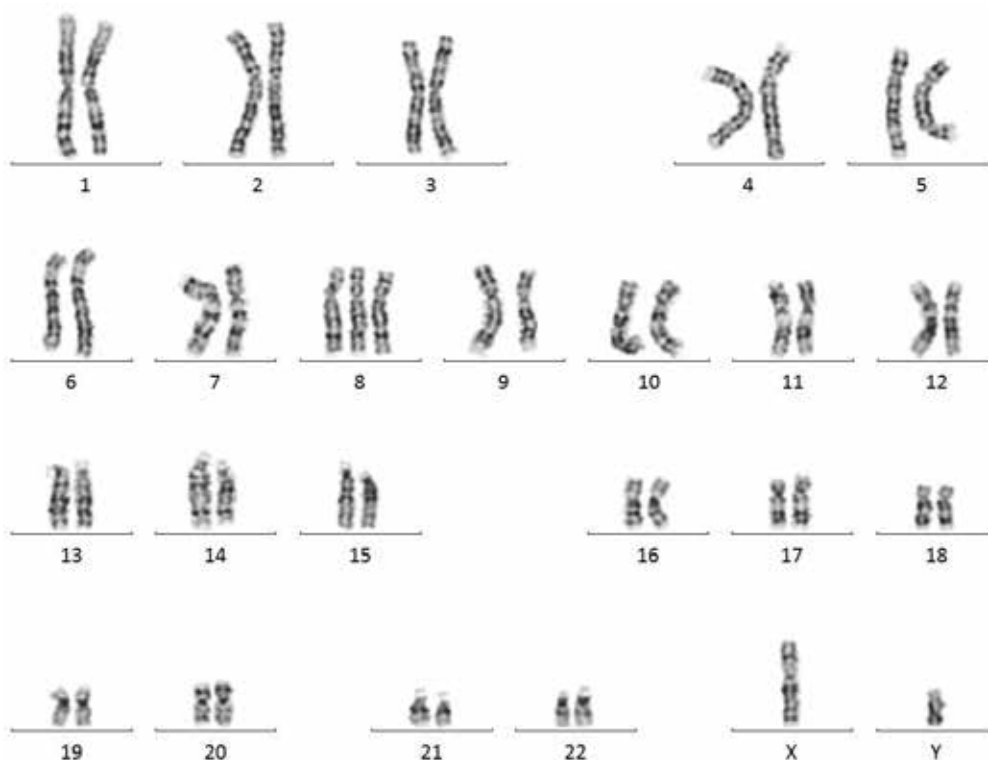


Рисунок. Аномальный кариотип 47,XY,+8, обнаруженный у 52% лимфоцитов пациента

Удивление вызывает тот факт, что в большинстве ранее описанных случаев сразу после рождения ребенка выявлялся комплекс пороков развития, сопоставимый с обнаруженным у С. Отмечались три группы аномалий: связанные с развитием головного мозга, сердца и почек [2, 4, 6, 9, 10]. Очевидно, при должной квалификации врачей УЗ-диагностики и надлежащем оснащении медицинских учреждений данные маркеры Т8МС могли бы быть обнаружены, по крайней мере, во II или III триместре беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пренатальное выявление мозаицизма по хромосоме 8 в рамках действующего скрининга беременных является затруднительным. Биохимические и УЗ-показатели повышенного риска трисомий по хромосомам 13, 18 и 21 могут не отражать состояние плода с Т8МС, УЗ-маркеры патологии становятся заметны на поздних сроках гестации. Аномалия часто сопровождается агенезией мозолистого тела, вентри-

куломегалией и гидроцефалией. Отмечаются пороки развития сердца и почек. Вместе с тем прогноз жизни и здоровья новорожденных относительно благоприятный, а степень выраженности дефектов развития, по-видимому, связана с долей и преимущественной локализацией в организме аномальных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaidis K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31 (1): 7–15. DOI: 10.1002/pd.2637.
2. Chen C.P., Chen M., Pan Y.J., Su Y.N., Chern S.R., Tsai F.J., Chen Y.T., Wang W. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8: Clinical report and literature review. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2011; 50(3): 331–338. DOI: 10.1016/j.tjog.2011.07.013.
3. Paulsson K., Säll T., Fioretos T., Mitelman F., Johansson B. The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2001; 130 (2): 160–165. DOI: 10.1016/s0165-4608(01)00486-1.

4. Becker K., FitzGerald O., Green A.J., Keogan M., Newbury-Ecob R., Greenhalgh L. Withers S., Hollox E.J., Aldred P.M.R., Armour J.A.L. Constitutional trisomy 8 and Behcet syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2009; 149A (5): 982–986. DOI: 10.1002/ajmg.a.32756.
5. Rauen K.A., Golabi M., Cotter P.D. Fertility in a female with mosaic trisomy 8. *Fertility and Sterility.* 2003; 79 (1): 206–208. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04410-2.
6. Hale N.E., Keane J.F. Piecing together a picture of trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2010; 110 (1): 21–23.
7. Giraldo G., Gómez A.M., Mora L., Suarez-Obando F., Moreno O. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. *Colomb. Med.* 2016; 47 (2): 100–104.
8. Sun S., Zhan F., Jiang J., Zhang X., Yan L., Cai W., Liu H., Cao D. Karyotyping and prenatal diagnosis of 47,XX,+8[67]/46,XX[13] mosaicism: case report and literature review. *BMC Medical Genomics.* 2019; 12 (1): 197. DOI: 10.1186/s12920-019-0639-8.
9. Udayakumar A.M., Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. *Journal of Pediatric Genetics.* 2013; 2 (4): 197–201. DOI: 10.3233/PGE-13069.
10. Wiśniewska M., Mazurek M. Trisomy 8 mosaicism syndrome. *J. Appl. Genet.* 2002; 43 (1): 115–118.
11. Paulsson K., Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathologie Biologie.* 2007; 55 (1): 37–48. DOI: 10.1016/j.patbio.2006.04.007.
12. Saumell S., Solé F., Arenillas L., Montoro J., Valcárcel D., Pedro C., Sanzo C., Luño E., Giménez T., Arnan M., Pomares H., De Paz R., Arrizabalaga B., Jerez A., Martínez A.B., Sánchez-Castro J., Rodríguez-Gambarte J.D., Raya J.M., Ríos E., Rodríguez-Rivera M., Espinet B., Florensa L. Trisomy 8, a cytogenetic abnormality in myelodysplastic syndromes, is constitutional or not? *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129375. DOI: 10.1371/journal.pone.0129375.
13. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Solé F. Revised international prognostic scoring system (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120 (12): 2454–2465. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
14. Shen Y., Ma H.F., Luo D., Cai J.F., Zou J., Guan J.L. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behcet's disease database and comparison with the literature. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 8535091. DOI: 10.1155/2018/8535091.

Сведения об авторах

Нерсесян Светлана Львовна, врач-генетик, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово.

Рытенкова Оксана Ивановна, врач лабораторный генетик, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово.

Волков Алексей Николаевич, канд. биол. наук, биолог, медико-генетическая консультация, Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева; доцент, кафедра биологии с основами генетики и паразитологии, Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово. ORCID 0000-0003-1169-715X.

(✉) **Волков Алексей Николаевич**, e-mail: volkov_alex@rambler.ru

Поступила в редакцию 24.02.2020
Подписана в печать 29.09.2020