

## СЛУЧАЙ ТКАНЕВОГО МОЗАИЦИЗМА ПО КОЛЬЦЕВОЙ/ТРИСОМНОЙ ФОРМЕ ХРОМОСОМЫ 18 У ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

*Т. С. Никулина, А. М. Злотина, Н. А. Яни,  
О. М. Моисеева, Е. В. Грехов, И. Л. Никитина, А. А. Костарева*

*ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия*

*Никулина Татьяна Серафимовна* — научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии, врач-генетик ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (СЗФМИЦ); *Злотина Анна Михайловна* — научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии СЗФМИЦ; *Яни Наталья Аркадьевна* — научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии, врач-генетик СЗФМИЦ; *Моисеева Ольга Михайловна* — доктор медицинских наук, заместитель Директора Института сердца и сосудов СЗФМИЦ; *Грехов Евгений Викторович* — заведующий НИЛ детской кардиохирургии СЗФМИЦ; *Никитина Ирина Леоровна* — заведующая НИЛ детской эндокринологии СЗФМИЦ; *Костарева Анна Александровна* — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики СЗФМИЦ.

**Контактная информация:** ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341, E-mail: tatyaniikulina@mail.ru (Никулина Татьяна Серафимовна).

### Резюме

Синдром r (18) — кольцевая 18 хромосома цитогенетически характеризуется наличием полных или мозаичных форм кольцевой хромосомы 18 с отсутствием в дистальных отделах длинного и короткого плеча хромосомы. Клиническая картина включает в себя несколько пороков развития в сочетании с разной степенью умственной отсталости. Однако, как правило, в случаях синдрома r (18) врожденные пороки сердечно-сосудистой системы не встречаются. В данной статье описывается случай наблюдения 18-летнего пациента с умственной отсталостью, множественными дефектами развития лица и наличием субаортального стеноза. При стандартом кариотипировании по ФГА — стимулированным лимфоцитам крови было выявлено: кольцевая хромосома 18, кариотип пациента: 46, XY, r (18). Так как врожденные пороки сердца не являются характерным для r (18), мы предположили мозаичные хромосомные аберрации и выполнили дополнительный FISH анализ мазков крови с использованием Aneu Vision (CEP 18) и To Tell Mix 11, Mix 12 проб. Исследование показало наличие делеции концевых районов хромосомы, формирующей кольцо. Таким образом был диагностирован случай тканевой мозаичности у пациента с r (18) в сочетании с трисомии 18 хромосомы в 15 % клеток крови, что приводит к комбинированному фенотипу умственной отсталости и врожденных пороков сердца.

**Ключевые слова:** множественные врожденные пороки, хромосомный мозаицизм, трисомия 18 хромосомы.

## SOMATIC MOSAICISM IN PATIENTS WITH R (18) AND CONGENITAL HEART DISORDER

*T.S. Nikulina, A.M. Zlotina, N.A. Yani,  
O.M. Moiseeva, E.V. Grekhov, I.L. Nikitina, A.A. Kostareva*

*Federal North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Federal North-West Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: tatyaniukulina@mail.ru (Tatyana S. Nikulina — researcher of Laboratory of Molecular Cardiology, physician-geneticist of Federal North-West Medical Research Centre).

### Abstract

Syndrome r(18) — ring 18 chromosome cytogenetically is characterized by a complete or mosaic forms a ring chromosome 18 with the absence of the distal portions of the long and short arm of the chromosome. The clinical picture includes multiple dysmorphia, combined with varying degrees of mental retardation. Committal involvement of cardiovascular system and congenital heart defects typically are not described in cases of r(18). We observed 18-year-old patient with mental retardation, multiple facial dysmorphia, and subaortic stenosis. During standard karyotyping by PHA-stimulated lymphocytes patient revealed 46, XY, r(18) karyotype. Since congenital heart defects are not common feature of r(18) we hypothesized mosaic chromosomal aberrations and performed additional FISH analysis on blood smears using Aneu Vision (CEP 18) and To Tell Mix 11, Mix 12 probes. The study revealed three signals of chromosome 18 centromere and subtelomeric deletion of chromosome 18 in 15 % of the cells, contained two signals from the centromere of chromosome 18 with subtelomeric deletion to form a ring in 80 % of cells, 5 % of the uncultured cells in blood smear contained two signals from the centromere of chromosome 18 without subtelomeric deletion. In conclusion we describe clinical case of somatic mosaicism in patients with r(18) in combination with 18 trisomy in 15 % of blood cells, leading to combined phenotype of mental retardation and congenital heart defect.

**Keywords:** multiple congenital heart defects, somatic mosaicism, 18 trisomy.

*Статья поступила в редакцию 24.10.2014 и принята к печати 15.01.2015.*

Врожденные пороки развития представляют собой стойкие морфологические изменения органа, выходящие за пределы вариаций нормы и возникающие внутриутробно. Они могут возникать изолированно, затрагивая лишь одну систему или даже орган, либо иметь множественный мультисистемный характер, приводя к нарушению структуры многих органов и тканей — сердечно-сосудистой, костно-суставной, нервной и других систем одновременно [1,2]. Установление причины возникновения врожденного порока развития необходимо для грамотного медико-генетического консультирования семьи с целью определения прогноза для пробанда и оценки рисков при последующих беременностях. Мультисистемный характер поражения чаще свидетельствует о значительных дефектах генетического материала — числовых и структурных аномалиях хромосом. Наиболее классическими примерами таких дефектов является синдром Дауна (трисомия 21 хромосомы), синдром Эдвардса (трисомия 18 хромосомы) а также микроделеционные синдромы, такие как синдром Ди-Джорджи (делеция района плеча 22 хромосомы (22q11.2)) и синдром Вильямса (делеция участка длинного плеча 7 хромосомы (7q11.23)). При этом мультисистемность поражения чаще всего связана с большим объемом aberrантного генетического материала (потери, удвоения), содержащего локусы, критические для формирования в эмбриогенезе многих органов и тканей. Однако степень пенетрантности

при некоторых хромосомных aberrациях может значительно варьировать и во многом причина таких фенотипических различий в проявлении сходных генетических дефектов остается невыясненной. В последнее время показана значимость феномена хромосомного мозаицизма в возникновении и степени пенетрантности множественных пороков развития [3]. При этом патологический хромосомный клон определяется не во всех клетках и тканях организма, а лишь в части, а лабораторно синдром представлен сочетанием различных кариотипов в разных тканях одного организма. Наиболее вероятно, это происходит вследствие соматических, а не герминогенных хромосомных дефектов, а также вследствие постмитотической коррекции. Клиническая симптоматика при мозаичных синдромах очень вариабельна и зависит от представленности патологического клона клеток в разных системах и органах.

Сложность диагностики тканевого мозаицизма связана с тем, что проведение стандартного кариотипирования по ФГА-стимулированным клеткам крови при тканевом мозаицизме неинформативно, т.к. в данном случае анализируется только Т-лимфоцитарный росток крови. Для достоверной диагностики тканевого хромосомного мозаицизма требуется проведение флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) с хромосомо-специфичными ДНК-зондами на фибробластах кожи, буккальном эпителии или различных клетках костного

мозга пациента. Таким образом, для диагностики тканевого мозаицизма необходимо использовать весь спектр современных цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов. Именно поэтому единственным хорошо изученным примером хромосомного мозаицизма является синдром Паллиастера-Киллиана [4–7]. Однако, реальная распространенность мозаичных синдромов, вероятно, выше и частота их диагностики будет возрастать с развитием и внедрением методов молекулярно-генетической диагностики [8–10].

В данной статье мы представляем случай тканевого хромосомного мозаицизма — сочетания кольцевой 18-й хромосомы с трисомией по хромосоме 18 у больного с врожденным пороком сердца. Диагностика мозаицизма в данном случае позволила расшифровать причину нетипичной клинической картины, большой степени полиорганных нарушений и тяжести течения заболевания [11].

#### Описание клинического случая.

Пациент Л. 18 лет поступил в клинику с жалобами на повышенную утомляемость, частые вирусные и инфекционные заболевания. Из анамнеза известно, что в 3 года был диагностирован врожденный порок сердца (субаортальный стеноз). В возрасте 5 лет было произведено устранение субаортального стеноза в условиях АИК, в возрасте 13 лет — рестернотомия, операция Росса-Кона в условиях АИК с последующей баллонной ангиопластикой стенозированного дистального отдела гомографта. Пациент госпитализирован для решения вопроса о дальнейшей тактике, коррекции состояния. При осмотре выявлены следующие множественные стигмы дизэмбриогенеза: микроцефалия, низко посаженные деформированные уши, гипертелоризм, уплощенная спинка носа, рот «карпа», широкий и короткий первый палец стопы, кожная синдактилия стоп. У пациента также отмечалась значительная умственная отсталость. Стандартное кариотипирование по ФГА-стимулированным лимфоцитам крови выявило кольцевую хромосому 18, кариотип пациента: 46, XY, r (18). Дополнительно, с помощью FISH с ДНК-зондами, маркирующими субтеломерные участки хромосомы 18 (ToTelVysion Probe Kit, Abbott/Vysis), на метафазных пластинках культивированных Т-лимфоцитов было показано наличие делеции концевых районов хромосомы, формирующей кольцо. Классически данный синдром включает задержку психического развития, микроцефалию, низкорослость, снижение слуха, гипертелоризм, плоское переносье, «карпий рот», клинодактилию. Однако, поскольку в структуру данного хромосомного синдрома, ассоциирован-

ного с кольцевой 18 хромосомой, крайне редко входит порок сердца, в данном случае был заподозрен вариант мозаичного синдрома с наличием дополнительной хромосомной аномалии. С целью верификации мозаичных хромосомных aberrаций было проведено дополнительное цитогенетическое исследование на клетках другого эмбрионального роста — мезодермального. Для этого были использованы моноциты периферической крови (некультивированный мазок крови), на которых было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) с ДНК-зондом, маркирующим центромерный участок хромосомы 18 (Aneu Vysion Multicolor DNA Probe Kit, Abbott/Vysis). Гибридизацию проводили согласно протоколам, рекомендуемым производителем ДНК-зондов (<http://www.abbottmolecular.com>). В результате в 15 % интерфазных ядер было обнаружено по три флуоресцентных сигнала от центромеры хромосомы 18 — картина, характерная для трисомии 18 хромосомы (синдром Эдвардса) [12]. Синдром Эдвардса характеризуется множественными тяжелыми пороками развития, наиболее существенными из которых являются пороки сердца. Таким образом, сочетание двух мозаичных вариантов хромосомных aberrаций, имеющих, возможно, сходное происхождение, привело к формированию сложного множественного мультиорганного порока, совмещающего в себе признаки синдрома кольцевой 18 хромосомы (синдром «рта карпа») и синдрома Эдвардса.

Выявление таких случаев хромосомного мозаицизма на сегодняшний момент является возможным благодаря современным генетическим и цитогенетическим методикам. Постановка данного диагноза в ряде случаев может быть определяющей для понимания патогенеза формирования органных пороков, определения прогноза пациента, а также для проведения семейного медико-генетического консультирования.

#### Список литературы

1. Garcia-Castillo H, Vasquez-Velasquez AI, Rivera H, Barros-Nunez P. Clinical and genetic heterogeneity in patients with mosaic variegated aneuploidy: delineation of clinical subtypes. *Am J Med Genet.* 2008;146A(13):1687–1695. doi: 10.1002/ajmg.a.32315.
2. Lane AH, Aijaz N, Galvin-Parton P, Lanman J, Mangano R, Wilson TA. Mosaic variegated aneuploidy with growth hormone deficiency and congenital heart defects. *Am J Med Genet.* 2002;110(3):273–277.
3. Callier P, Faivre L, Cusin V, Marle N, Thauvin-Robinet C, Sandre D et al. Microcephaly is not mandatory for the diagnosis of mosaic variegated aneuploidy syndrome. *Am J Med Gen.* 2005;127(2):204–207.

4. Jacquemont S, Boceno M, Rival JM, Mechinaud F, David A. High risk of malignancy in mosaic variegated aneuploidy syndrome. *Am J Med Gen.* 2002;109(1):17–21.
5. Choo S, Teo SH, Tan M, Yong MH, Ho LY. Tissue-limited mosaicism in Pallister-Killian syndrome — a case in point. *J Perinat.* 2002;22(5):420–423.
6. Cormier-Daire V, Le Merrer M, Gigarel N, Morichon N, Prieur M, Lyonnet S et al. Prezygotic origin of the isochromosome 12p in Pallister-Killian syndrome. *Am J Med Gen.* 1997;69(2):166–168.
7. Никулина ТС, Злотина АМ, Яни НА, Сухоцкая АА, Шеголева НА, Кувшинова ЛА и др. Врожденная диафрагмальная грыжа — частный случай синдрома Паллиастера-Киллиана. Лечение и профилактика. 2013;7(3):121–125. [Nikulina TS, Zolotina AM, Yani NA, Sukhotskaya AA, Schegoleva NA, Kuvshinova LA et al. Congenital diaphragmatic hernia — a special case of Pallister-Killian syndrome. *Disease Treatment and Prevention.* 2013;7(3):121–125. In Russian].
8. Ohashi H, Ishikiriyama S, Fukushima Y. New diagnostic method for Pallister-Killian syndrome: detection of i(12p) in interphase nuclei of buccal mucosa by fluorescence in situ hybridization. *Am J Med Gen.* 1993;45(1):123–128.
9. Wenger SL, Boone LY, Steele MW. Mosaicism in Pallister i(12p) syndrome. *Am J Med Gen.* 1990;35(4):523–525.
10. Rasmussen SA, Colman SD, Ho VT, Abernathy CR, Arn PH, Weiss L et al. Constitutional and mosaic large NF1 gene deletions in neurofibromatosis type 1. *J Med Gen.* 1998;35(6):469–471.
11. Streubel B, Latta E, Kehrer-Sawatzki H, Hoffmann GF, Fonatsch C, Rehder H. Somatic mosaicism of a greater than 1.7-Mb deletion of genomic DNA involving the entire NF1 gene as verified by FISH: further evidence for a contiguous gene syndrome in 17q11.2. *Am J Med Gen.* 1999;87(1):12–16.
12. Tucker ME; Garringer HJ; Weaver DD Phenotypic spectrum of mosaic trisomy 18: two new patients, a literature review, and counseling issues. *Am J Med Gen.* 2007;143(5):505–517.