

Случай редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13

Минайчева Л.И.¹, Суханова Н.Н.¹, Назаренко Л.П.¹,
Вовк С.Л.¹, Тимошевский В.А.¹, Лебедев И.Н.¹, Кохно Т.С.²

¹ – Государственное учреждение Научно-исследовательский институт медицинской генетики
Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, г.Томск

² – Муниципальное учреждение здравоохранения «Асиновская центральная районная больница», г.Асино

Описывается фенотип пациентки, имеющей сбалансированную транслокацию между хромосомами X и 13. Обсуждаются возможные механизмы формирования клинической картины у носителей транслокаций между половыми хромосомами и аутосомами.

Введение

Случаи носительства транслокаций между аутосомами и X-хромосомой редки и встречаются с частотой 1:300 000 [4]. Женщины, имеющие сбалансированную транслокацию между X-хромосомой и аутосомой, являются клинически гетерогенной группой пациентов, у которых положение точки разрыва на X-хромосоме может оказать влияние на фенотип. В работе Schmidt с соавторами на основании данных о 122 случаях рассматриваются варианты инактивации X-хромосомы при сбалансированных транслокациях X-аутосома у женщин [9]. Waters с соавторами представили ретроспективный обзор 104 случаев и провели анализ фенотипических эффектов сбалансированных транслокаций типа X-аутосома [11]: множественные врожденные пороки развития и/или задержка развития были у 42% пациенток, дисфункция гонад — у 35%, фенотипически нормальные женщины с повторяющимися выкидышами составили 15%, явные X-сцепленные синдромы установлены в 8% случаев. Учитывая редкость указанных хромосомных нарушений, сведения о новых случаях их носительства заслуживают особого рассмотрения. Мы представляем случай сбалансированной транслокации между X-хромосомой и аутосомой у девочки (1 год 9 мес.).

Материалы и методы

Цитогенетические препараты получали из лимфоцитов периферической крови, культивированных в течение 72 ч в соответствии с общепринятой методикой, для дифференциального окрашивания хромосом использовали трипсиновый метод [1]. Для определения локализации центромерных последовательностей на хромосомах, вовлеченных в транслокацию, применяли флуоресцентную *in situ* гибридизацию с использованием центромероспецифичных зондов D13Z1/D21Z1 и DXZ1. Зонды получали методом ник-трансляции плазмидного, ДНК-вектора, содержащего вставки центромерных альфа-сателлитных последовательностей соответствующих хромосом. Плазмидную ДНК выделяли с помощью набора Wizard Miniprep, согласно инструкции производи-

теля (Promega, США). В качестве дНТФ, несущих флуоресцентные группировки, применяли флуоресцеин-12-dUTP для D13Z1/D21Z1 и TAMRA-5-dUTP для DXZ1 (БиоСан, г.Новосибирск). Гибридизацию *in situ* проводили в соответствии со стандартным протоколом с незначительными модификациями [2]. Гибридизацию ДНК-зондов с хромосомными мишенями вели в течение ночи (15–18 ч) при 37°C в термостатированной влажной камере ThermoBrite (Abbott Molecular). Контрастную окраску препаратов осуществляли с помощью раствора DAPI в конечной концентрации 0,3 мкМ.

Результаты и обсуждение

При проведении мониторинга врожденных пороков развития был зарегистрирован случай рождения ребенка женского пола с множественными пороками развития. Семья с ребенком была приглашена на прием к генетику.

Возраст пациентки — 1 год 9 мес., рост 84 см, вес 12 кг. Ребенок от 6-й беременности, вторых родов (первая беременность закончилась рождением здорового мальчика, последующие — медицинскими абортми). Девочка родилась от доношенной беременности (масса 3590 г, рост 53 см), протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, в состоянии асфиксии. Родители и старший сын здоровы, родословная неотягощена, кровное родство отрицают.

При рождении ребенка были отмечены деформации черепа, лицевые дисморфии, расщелина твердого неба, недоразвитие левого локтевого сустава. Психомоторное развитие протекало с задержкой и на момент обследования соответствовало возрасту 5–6 мес. В течение первого года жизни наблюдались частые простудные заболевания и отиты. В 11 мес. появились тонико-клонические, продолжительные судороги. Ребенок наблюдался у невролога по месту жительства с диагнозом: *врожденная аномалия развития лицевого скелета и головного мозга, симптоматическая эпилепсия, задержка психомоторного развития*.

При осмотре пациентки врачом-генетиком отмечено выраженное отставание психомоторного развития, а именно ребенок сидит с поддержкой, не ходит и не разговаривает. Выявлены следующие пороки развития и

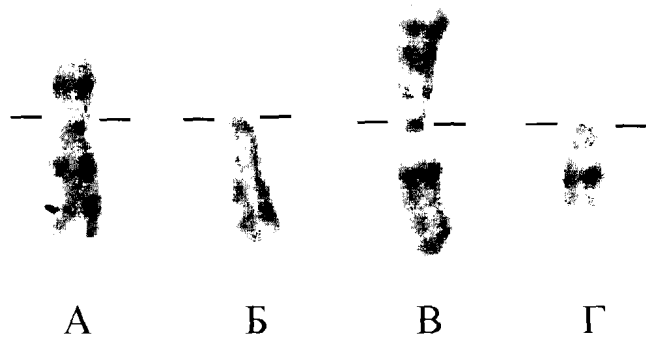


Рис. 1. Дифференциальная окраска хромосом, вовлеченных в перестройку и их интактных гомологов:

А — нормальная хромосома X;
 Б — нормальная хромосома 13;
 В — $der(13)(Xqter \rightarrow Xq11::13p12 \rightarrow 13qter)$;
 Г — $der(X)(Xpter \rightarrow Xq11?::13p12 \rightarrow 13pter)$

лицевые дисморфии: микроцефалия, деформация и асимметрия черепа, дефект левой теменной кости, плоская, широкая, выступающая переносица («греческий профиль»), гипертелоризм, эпикант, птоз век, глазные щели различного размера, расположенные несимметрично, короткий фильтр, открывающий верхние резцы, микрогнатия, расщелина твердого неба, контрактура левого локтевого сустава.

Пороков развития внутренних органов не выявлено. По данным ультразвукового исследования головного мозга диагностирована гипоплазия коры правого полушария головного мозга с отсутствием части левой теменной кости. При проведении электроэнцефалографии были выявлены очаговые изменения в центральной височной области слева: эпилептиформность в виде единичных комплексов по типу «острая — медленная волна». На основании результатов обследования пациентки была направлена на цитогенетическое исследование.

Анализ G-окрашенных хромосом позволил выявить сбалансированную перестройку, в которую оказались вовлеченными хромосомы X и 13 (рис. 1). Гибридизация *in situ* с флуоресцентными зондами, специфичными для прицентромерных регионов хромосом X и 13/21 позволила уточнить положение центромер хромосом, вовлеченных в перестройку (рис. 2). В результате хромосомного анализа был установлен следующий кариотип:

$46, X, t(X;13)(Xpter \rightarrow Xq11?::13p12 \rightarrow 13pter;$
 $Xqter \rightarrow Xq11::13p12 \rightarrow 13qter).$

Транслокации между аутосомой и X-хромосомой, аналогичные обнаруженной нами, чаще всего являются мутацией *de novo* [11]. В нашем случае мы не смогли получить ответ на вопрос о родительском происхождении исследуемой абберрации, так как родители пробанда были недоступны для обследования. Фенотип носительниц сбалансированной транслокации «X-аутосома» определяется преимущественно двумя факторами: расположе-

нием точек разрыва и функциональным статусом деривата, который собственно и зависит от участка X-хромосомы, вовлеченного в перестройку и определяющего статус метилирования перестроенной хромосомы. Комбинация эффектов этих факторов обуславливает разнообразные клинические состояния, которые, в свою очередь, могут быть разделены на несколько категорий [9].

1. Перестроенная хромосома активна во всех клетках, и точка разрыва не повреждает каких-либо функциональных генов. Носители таких перестроек являются асимптоматичными или проявляют отдельные признаки дисгенезии гонад [8, 9]. Такой фенотип является преобладающим среди носителей транслокаций «X-аутосома» (30–50%).

2. Дериват активен во всех клетках, однако одна или обе точки разрыва повреждают кодирующие последовательности. Эта категория пациентов отличается от предыдущей тем, что в клинической картине носителей транслокации наблюдаются черты, характерные для митохондриальной патологии.

3. Транслокационный вариант «X-аутосома» подвержен инактивации в части клеток организма. Такая ситуация встречается в 23% случаев носительства сбалансированной транслокации «X-аутосома» [9]. Множественные врожденные пороки и умственная отсталость у носителей сбалансированных транслокаций «X-аутосома» могут возникать в случае инактивации перестроенной X-хромосомы с участком присоединенного к ней аутосомного материала. Такое событие приводит к распространению инактивации на вовлеченный в перестройку аутосомный сегмент, сопровождаясь его выключением, в результате чего происходит функциональная делеция данного участка. Фенотип носителей транслокации в таких случаях будет соответствовать фенотипу носителей делеции данного аутосомного локуса.

Фенотип нашей пациентки соответствует клиническому описанию пациентов с частичной моносомией 13 (таблица). Однако, в отличие от опубликованных данных, нами дополнительно выявлено отсутствие части левой теменной кости. Кроме того, у пациентки были отмечены расщелина твердого неба и эпилепсия, обнаруживаемые также у носителей несбалансированных транслокаций, с вовлечением хромосомы 13 (13q12-qter) [8]. Учитывая это, после проведения цитогенетического исследования необходимо было исключить наличие несбалансированной транслокации, которая, возможно, не может быть обнаружена из-за своего небольшого размера, однако приводит к повреждению или утрате генов как X-хромосомы, так и вовлеченной в перестройку аутосомы. Данные молекулярно-цитогенетического исследования показали сохранность прицентромерных районов перестроенных хромосом (рис. 2). Таким образом, совокупность клинических наблюдений и результатов молекулярно-цитогенетического исследования позволяет предположить, что у нашей пациентки произошла функциональная делеция участка хромосомы 13 при инактивации перестроенной хромосомы $t(X;13)$.

Фенотипические маркеры моносомии 13q

Таблица

Признаки, описанные в литературе [6, 9]	Собственное наблюдение
Основные клинические признаки	
Микроцефалия	+
Плоская широкая выступающая переносица (греческий профиль)	+
Крупные резцы (заячьи)	+
Короткий фильтр, открывающий верхние резцы	+
Агенезия лучевой кости	-
Умственная отсталость	+
Сопутствующие клинические признаки	
Лицевые дисморфии	
Гипертелоризм	+
Асимметрия лица	+
Асимметрия глазных щелей	+
Эпикант	+
Птоз век	+
Микрофтальмия	-
Колобома радужки, сетчатки	-
Плоское небо	-
Расщелина твердого неба	+
Микрогнатия	+
Аномалии развития скелета	
Короткая шея	+
Поясничная, крестцовая агенезия	-
Множественные ребра	-
Гипоплазия, агенезия большого пальца	-
Синдактилия	-
Полидактилия	-
Контрактура левого локтевого сустава	+
Отсутствие части левой теменной кости	+
Пороки развития внутренних органов	
Крипторхизм	-
Гипоспадия	-
Атрезия ануса	-
Врожденные пороки сердца	-
Гипоплазия почек	-
Пороки развития центральной нервной системы	
Анэнцефалия	-
Голопрозенцефалия	-
Агенезия мозолистого тела	-
Гипоплазия коры правого полушария головного мозга	+
Аринэнцефалия	-
Задержка физического и нервно-психического развития	+
Эпилепсия	+

При инактивации перестроенной X-хромосомы также может не инактивироваться ее отдельный сегмент(ы), что приведет к его функциональной дисомии с соответствующим фенотипическим проявлением [9]. Случаи манифестации X-сцепленных синдромов описаны в литературе при сбалансированных транслокациях X и хромосомы 3 [7] — синдром Лоу, хромосом X и 9 [12] — синдром Нагера. Соггеа-Сегго с соавторами представлен случай гипомеланоза Ито у пациентки с $t(X;13)(q10;q10)$ как результат функциональной дисомии Xp [5]. Болезнь Менкеса, X-сцепленное нарушение обмена меди, диагностирована у девочки, имеющей сбалансированную транслокацию $46,X,t(X;13)(q13.3;q14.3)$ [3]. Авторы отмечают, что точки разрыва на X-хромосоме и 13 хромосоме совпадают с локусами, ответственными соответственно за проявление болезни Менкеса и Вильсона—Коновалова. В нашем наблюдении у пациентки X-сцепленных заболеваний не выявлено.

На основании современных представлений об инактивации X-хромосомы у женщин [10], можно предположить, что распространение метилирования на транслоцированную хромосому 13 в части клеток пациентки функционально соответствует мозаичному варианту полной или частичной моносомии 13. С другой стороны, наличие отдельного короткого плеча X-хромосомы с интактной центромерой, обнаруженного у нашей пациентки, может внести свой вклад в клиническую картину через функциональную дисомию локализованных в нем генов. В данном случае будет иметь место мозаичный вариант нарушения механизма дозовой компенсации по отношению к генам короткого плеча X-хромосомы. К сожалению, наша пациентка оказалась недоступной для проведения анализа статуса инактивации X-хромосомы, что не позволило осуществить проверку высказанной гипотезы.

Список литературы

1. Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека (Атлас) АМН СССР. — М.: Медицина, 1982. — 264 с.
2. Тимошевский В.А., Лебедев И.Н., Назаренко С.А. Биологическая индикация мутагенных воздействий: анализ числовых хромосомных нарушений в интерфазных клетках человека (Наследственность и здоровье): Учебное пособие / Под ред. В.П. Пузырева. — Томск: Печатная мануфактура, 2006. — 40 с.
3. Abusaad I., Mohammed S.N., Ogilvie C.M., Ritchie J., Pohl K.R., Docherty Z. Clinical expression of Menkes disease in a girl with X;13 translocation // J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 87, №4. — P. 354–359.
4. Blennow E., Sahlen S. Rescue from the effects of trisomy 13q32→qter owing to skewed X inactivation in a $der(X)t(X;13)(p21;q32)$ carrier // J. Med. Genet. 1999. — Vol. 36, №9. — P. 718.
5. Correa-Cerro L.S., Rivera H., Vasquez A.I. Functional Xp disomy and de novo $t(X;13)(q10;q10)$ in a girl with hypomelanosis of Ito // J. Med. Genet. — 1997. — Vol. 34. — №2. — P. 161–163.
6. Grouchy J. Clinical atlas of human chromosomes. — New York: John Wiley Sons, 1984. — 487 p.
7. Hodgson S.V., Heckmatt J.Z., Hughes E., Crolla J.A., Dubowitz V., Bobrov M. A balanced de novo X/autosome translocation in a girl with manifestations of Lowe syndrome // J. Med. Genet. — 1986. — Vol. 23, №3. — P. 837–847.

8. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. — Berlin, New York: Walter de Gruyter, 2001. — P. 372–373.
9. Schmidt M., Du Sart D. Functional Disomies of the X Chromosome Influence the Cell Selection and Hence the X Inactivation Pattern in Females With Balanced X-Autosome Translocations: A Review of 122 Cases // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 42. — P. 161–169.
10. Minks J., Robinson W.P., Brown C.J. A skewed view of X chromosome inactivation // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118. — №1. — P. 20–23.
11. Waters J.J., Campbell P.L., Crocker A.J., Campbell C.M. Phenotypic effects of balanced X-autosome translocations in females: a retrospective survey of 104 cases reported from UK laboratories // *Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 108, №4. — P. 318–327.
12. Zori R.T., Gray B.F., Bent-Williams A., Driscoll D.J., Williams C.A., Zackowski J.L. Preaxial acrofacial dysostosis (Nager syndrome) associated with an inherited and apparently balanced X;9 translocation: prenatal and postnatal late replication studies // *J. Med. Genet.* — 1993. — Vol. 46, №4. — P. 379–383.

Case of rare balanced translocation between chromosome X and 13

Minaycheva L.I.¹, Sukhanova N.N.¹, Nazarenko L.P.¹,
Vovk S.L.¹, Timoshevsky V.A.¹, Lebedev I.N.¹, Kokhno T.S.²

¹ — Institute of Medical Genetics, Tomsk Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences

² — Municipal institution of public health service «Asinsky central regional hospital»

Phenotype of patient with balanced translocation between chromosomes X and 13 is described. Possible mechanisms of clinical manifestation in carriers of translocations between sex chromosomes and autosomes are discussed.

Минайчева Л.И., Суханова Н.Н., Назаренко Л.П., Вовк С.Л., Тимошевский В.А.,
Лебедев И.Н., Кохно Т.С.

Случай редкой сбалансированной транслокации между хромосомами X и 13

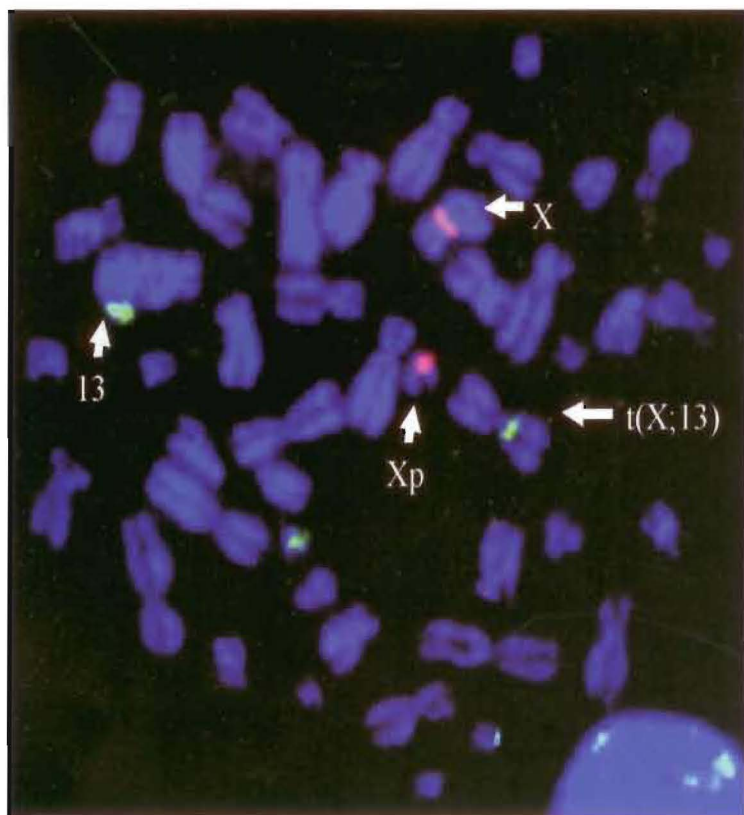


Рис. 2. Гибридизация *in situ* с центромероспецифичными флуоресцентными зондами на хромосомы X (красные сигналы) и 13/21 (зеленые сигналы)