

De novo nebalancovaná komplexní přestavba zahrnující chromosomy 3, 7, 14 nalezená u postižených dvojčat narozených po IVF – kazuistika.



Hanáková M.^{1,3}, Vaňášková M.¹, Gromesová B.¹, Vilémová M.¹, Nikolová P.¹, Wayhelová M.^{1,2}, Filková H.¹, Hladílková E.¹, Němečková J.¹, Kalina Z.¹, Sobotka J.⁴, Kuglík P.^{1,2}, Gaillyová R.^{1,2}

Fakultní nemocnice Brno, Oddělení lékařské genetiky, Brno¹ Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, Oddělení genetiky a molekulární biologie, Brno² Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Katedra laboratorních metod, Brno³ Spadia lab, a.s., Laboratoř lékařské genetiky, cytogenetická laboratoř, Nový Jičín⁴

ÚVOD

Na OLG FN Brno byla vyšetřena postižená monochooriální biamniální dvojčata bez stigmatizace narozená po IVF/KET bez PGD. Sourozenci ze 6. gravidity, primipara, zavedeno 1 embryo, průběh gravidity bez obtíží. Prenatálně od počátku jeden z plodů menší. Porod ve 35+3 t.g.. Míra postižení sourozenců se liší. U dvojčete A byla zjištěna izolovaná VVV atrezie jícnu Vogt 3b, porucha polykacího aktu, opakované respirační infekty, neprosplívání, opožděný vývoj a oboustranná perceptive nedoslýchavost. Dvojče B, které prospívá lépe než dvojče A, trpí dyskoordinací polykacího aktu, zatékáním potravy do trachey, VVV jícnu není přítomna, předpokládá se funkční nezralost GIT. Ve vývoji je rovněž opožděn. Oba sourozenci nejsou schopni normálně přijímat potravu a proto jim byl zaveden PEG.

Předchozí gravidity rodičů: 2xGEU, 2xSA, 1x biochemická gravidita

MATERIÁL A METODY

Stanovení karyotypu: periferní krev – G-pruhování chromosomů; LUCIA-KARYO software, Laboratory Imaging, Praha, Česká republika

FISH: Kreatech FISH probes Leica Whole Chromosome, 3,7,14, The Netherlands; LUCIA-KARYO/FISH software, Laboratory Imaging, Prague, Czech Republic

array-CGH : čip: SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit 8x60K, značení: SureTag DNA Labelling kit, software: Agilent Genomic Workbench 7.0, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA; hodnotící filtry: CNV min. 200kb (5 sond), log2 ratio 0.2

mBAND: Human mBand Probe Xcyte 3, MetaSystems, Altlußheim, Germany

VÝSLEDKY A DISKUSE

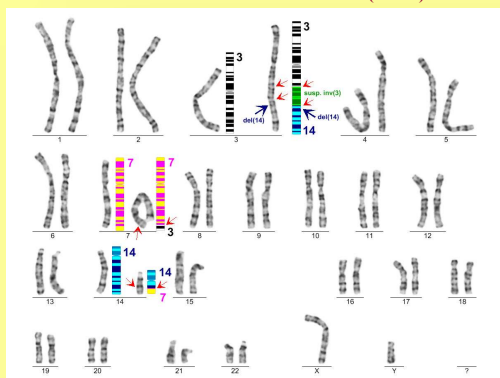
U obou sourozenců byla detekována komplexní chromosomová přestavba zahrnující translokaci chromosomů 3, 7 a 14, suspektní inverzi na chromosomu 3 a mikrodeleci na chromosomu 14 o velikosti 7,84 Mb.

V oblasti mikrodelece se nachází 13 OMIM genů, z toho 3 (PAX9, SEC23A a TRAPPC6B) jsou popsány v souvislosti s patologickými fenotypy. Gen PAX9 kóduje protein rodiny transkripčních faktorů. Patogenní sekvence varianty jsou popisovány v patogeni selektivní agenezi zubů 3 (AD). Gen SEC23A kóduje protein účastnící se transportu vezikul v buňce mezi endoplazmatickým retikulem a Golgiho aparátem. Patogenní sekvence varianty jsou popisovány v souvislosti s craniolenticulosurální dysplazií (AR), projevuje se faciální stigmatizací, pozdním uzavíráním fontanel, kataraktami, defekty skeletu. Gen TRAPPC6B kóduje protein, jenž je součástí komplexu TRAPP, účastní se vezikulárního transportu v buňce. Patogenní sekvence varianty jsou popisovány v patogeni neurovývojové poruchy s mikrocefalií, epilepsií a atrofií mozku (AR) (OMIM #617862). Inverze na chromosomu 3 zůstává nadále suspektní, pomocí metody mBAND nebylo možné přítomnost inverze potvrdit ani vyloučit. V době vyšetření byly u pacientů zjištěny pouze patologické projevy popsané v kapitole „Úvod“. Vzhledem k nízkému věku pacientů nelze posoudit některé aspekty fenotypu, které by mohly souviset s nalezenou mikrodeleci.

U pacientů s delecí 14q13 jsou dle literatury časté potíže s příjmem potravy (problémy se sáním, polykáním, reflux) v období po porodu. S věkem se problémy zlepšují. Pokud delecie zasahuje až do pruhu 14q21, jak je tomu i u našich pacientů, bývá zpravidla postižení dětí závažnější. Obvykle jsou krmeny nosojenovou sondou nebo PEGem (databáze Unique – 14q13 deletion, www.rarechromo.org).

Studie prováděné u monozygotních dvojčat naznačují, že rozdílné vyjádření patologického fenotypu u sourozenců může souviset s neodhalenými environmentálními nebo epigenetickými faktory. Je možné uvažovat také o vzniku somatických mutací v DNA plodů během embryonálního vývoje, tyto ale bývají detekovány pouze zřídka.

KARYOTYP SOUZOZENCŮ (Obr. 1):



Obr. 1

Zápis dle ISCN (2016)

46,XY,der(3)?inv(3)(q23q27)t(3;14)(q27;q12)del(14)(q13.3q21.2),der(7)t(3;7)(q27;q37),der(14)t(7;14)(q37;q12)

Karyotyp dvojčat byl detekován postnatálně.

KARYOTYP RODIČŮ: 46,XX a 46,XY

PROFIL ARRAY-CGH - ANALÝZA DVOJČAT (Obr. 5):

Zápis dle ISCN (2016)

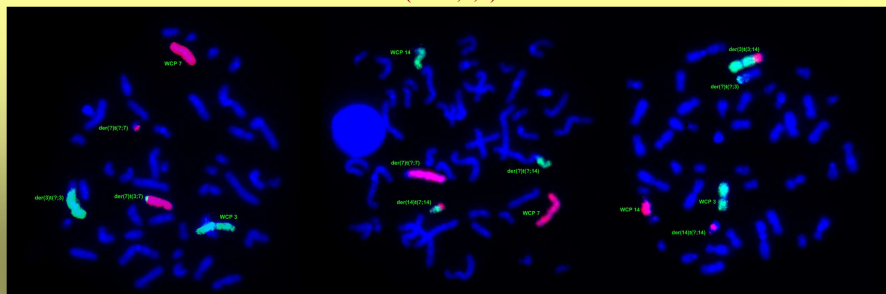
arr[hg19] 14q13.3q21.2(37099933_44935036)x1

velikost mikrodelece: 7,84Mb

OMIM geny v oblasti mikrodelece, zvláště zřetelné geny byly popsány v souvislosti s patologickými fenotypy:

PAX9, SLC25A21, MIPOL1, FOXA1, SSTR1, CLEC14A, SEC23A, SIP1, TRAPPC6B, PNN, CTAGE5, FBXO33, LRFNS

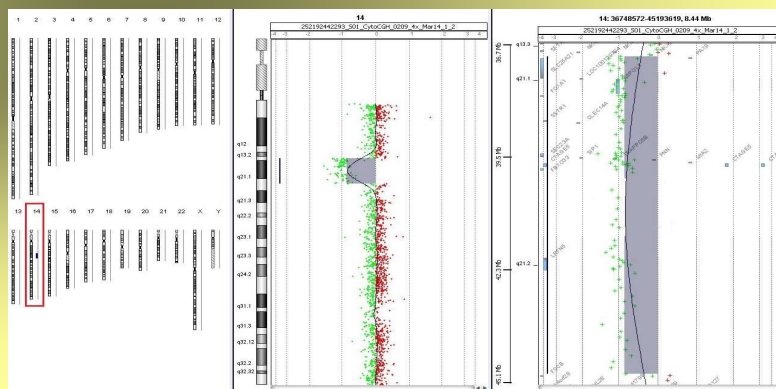
FISH (Obr. 2, 3, 4):



Obr. 2

Obr. 3

Obr. 4



Obr. 5

ZÁVĚR

Vzhledem k velikosti a charakteru zasažených genů je mikrodelece příčinou patologického fenotypu u sourozenců. Jednoznačný klinický dopad zjištěné komplexní přestavby není možné přesně specifikovat, jedná se o unikátní cytogenetický nále. Je možný komplexní zdravotní dopad včetně poruchy sluchu. Pomocí dalších vyšetřovacích metod by bylo možné upřesnit příčiny rozdílného vyjádření patologického fenotypu u dvojčat.

Podpořeno projektem Institutional Support of University Hospital Brno 2019 – PIG 5/2019