CC BY NC

ВНУТРИЧЕРЕПНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С МОЗАИЧНОЙ ТРИСОМИЕЙ ПО 8 ХРОМОСОМЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭПОПЕЯ

В. В. Ушанов, М. С. Николаенко, А. П. Герасимов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ. Описан клинический случай хирургического лечения внутричерепной гипертензии у ребенка с трисомией по 8 хромосоме. Отражена клиническая динамика и последовательность операций. Показан диагностический алгоритм при несоответствии клинической картины первичным цитогенетическим данным. Представленный случай важен как прецедент успешного нейрохирургического лечения пациента с мозаичным характером мутации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внутричерепная гипертензия, нарушения ликвородинамики, хромосомный мозаицизм, 8 хромосома, нейрохирургия, пороки развития.

Для цитирования: *Ушанов В. В., Николаенко М. С., Герасимов А. П. Внутричерепная гипертензия у пациента с мозаичной трисомией по 8 хромосоме: диагностическая и хирургическая эпопея. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):108–111*

INTRACRANIAL HYPERTENSION IN A PATIENT WITH MOSAIC TRISOMY ON CHROMOSOME 8: DIAGNOSTIC AND SURGICAL EPOPEE

V. V. Ushanov, M. S. Nicolaenko, A. P. Gerasimov

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

ABSTRACT. A clinical case of surgical treatment of intracranial hypertension in a child with trisomy 8 is described. The clinical dynamics and the sequence of operations are presented. A diagnostic algorithm is shown when the clinical picture does not match the primary cytogenetic data. The presented case is important as a precedent for successful neurosurgical treatment of a patient with a mosaic mutation.

KEY WORDS: intracranial hypertension, liquorodynamic disorders, chromosomal mosaicism, chromosome 8, neurosurgery, malformations.

For citation: *Ushanov V. V., Nicolaenko M. S., Gerasimov A. P. Intracranial hypertension in a patient with mosaic trisomy on chromosome 8: diagnostic and surgical epopee. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):108–111*

Введение.

Персонализированная медицина — это направление в лечении, основанное на индивидуальной потребности конкретного пациента. В рамках этой парадигмы большее внимание уделяется состояниям, обусловленным генетической природой. Широко известны заболевания с наличием мутации в каждой клетке организма. К сожалению, меньшее внимание уделяется различным формам мозаицизма. Мозаицизм ассоциирован с более легким или атипичным вариантом течения заболевания, а также подразумевает клиническую манифестацию в тех случаях, когда причинная мутация на конституциональном уровне определяла бы для пациента летальный исход [1].

Хромосомный мозаицизм и хромосомная нестабильность вносит значительный вклад в нормальное и патологическое пренатальное развитие у людей, так влияние численных хромосомных аномалий на гомеостаз клеток плода лежит в основе значительной части самопроизвольных абортов. Понимание происхождения, механизмов, последствий мозаицизма требует рассмотрения в онтогенетическом контексте [2]. С учетом вышесказанного интересным предполагается разбор клинического случая ребенка с хромосомным мозаицизмом трисомии по 8 хромосоме (синдром трисомии 8 хромосомы, синдром Варкани).

Мозаичная трисомия 8 — хромосомная аномалия с предполагаемой распространенностью от 1:25 000

до 1:50 000 и соотношением полов мужчины / женщины 5:1[3,4]. Регулярная (полная) трисомия 8 летальна и составляет 0,7–0,8 % самопроизвольных абортов [5]. Этот синдром имеет широкую фенотипическую изменчивость. Формы, совместимые с жизнью, связаны с мозаицизмом. Характерными проявлениями являются от легкой до тяжелой умственной отсталости; кранио-лицевой дисморфизм: выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, косоглазие (страбизм), гипертелоризм с широкой носовой линией и выступающими ноздрями, полные губы, вывернутая нижняя губа, микрогнатия, готическое нёбо, расщелина нёба, оттопыренные уши с толстыми ушными раковинами; аномалии конечностей, в том числе камптодактилия, глубокие борозды на ладонях и подошвах стоп, одиночная поперечная борозда на ладони вальгус локтевых суставов; короткая и крыловидная шея, удлиненное туловище, деформации лопатки, грудины, узкий таз, дисплазия тазобедренного сустава, широко расположенные соски, аномалии в строении сердца, мочевыделительной системе [6].

Клинический случай

Ребёнок от шестой беременности (от второй — здоровый мальчик, остальные — медицинские аборты), протекала на фоне гестоза, на сроке 20 недель — угроза прерывания. Роды вторые, преждевременные, на сроке 34 недели. Низкая масса тела при рождении (1880 г), оценка по шкале Апгар: 7/8 б. Переведена в специализированное отделение для недоношенных детей, где были диагностированы: синдром трисомии хромосомы 8, внутренняя гидроцефалия, врожденный кератит, бельмо роговицы левого глаза, гипохромная анемия, открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, эхо-признаки расщепленного типа строения чашечно-лоханочной системы слева, левосторонней пиелокаликэктазии, не исключается удвоение левой почки.

Кариотип: 47, XX, +8

Из семейного анамнеза известно, что двоюродный брат по материнской линии, находился на стационарном лечении, по данным истории болезни — перинатальное поражение ЦНС, постгипоксическая нефропатия, малые аномалии развития. Генетическое обследование не проводилось.

По данным нейросонографии на первые сутки жизни — внутрижелудочковое кровоизлияние 1 ст. с 2-х сторон, тетравентрикулярная гидроцефалия. Клиническая картина в первые месяцы жизни представлена гипертензионным синдромом, задержкой речевого и психомоторного развития. Состояние оценивалось как постгеморрагическая тетравентрикулярная декомпенсированная гидроцефалия. Было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование справа системой Кодман 70 мм водн.ст. в правой точке Денди. Пациент выписан в компенсированном состоянии. Физическое развитие до года: гипотрофия, тяжелая задержка психомоторного развития.

Ухудшение состояния отмечалось в октябре 2020 в виде появления умеренного подкожного скопления в области перитонеального катетера на передней стенке брюшной полости. В начале февраля 2021 появились жалобы на эпизодическое беспокойство, рвоту. Выполнена компьютерная томография головного мозга, отмечается нарастание тетравентрикулярной гидроцефалии. По данным рентгенографии органов брюшной полости — вторичная возрастная миграция перитонеального катетера. В динамике отмечается нарастание вышеописанных жалоб.

В 2021 году пациентка в возрасте 3х лет и 7 месяцев госпитализирована повторно — состояние расценивалось как дисфункция шунтирующей системы вследствие вторичной возрастной миграции перитонеального катетера, клиническая картина представлена гипертензионным синдромом, общемозговой симптоматикой, задержкой речевого и психомоторного развития, по данным нейровизуализации — нарастание тетравентрикулярной гидроцефалии, местно отмечается подкожное скопление в проекции перитонеального катетера на передней брюшной стенке. Проведено оперативное вмешательство — ревизия, реимплантация перитонеального катетера.

При осмотре в послеоперационном периоде: долихоцефалия с выраженными лобными буграми, низко расположенные уши, готическое небо, деформированные зубы, тремы, микрогения, короткая шея, вальгус локтевых суставов, косолапость. Тяжелая задержка психомоторного развития. Сходящееся косоглазие. На протяжении последнего года — стабилизация показателей физического развития и психомоторного развития на уровне 2-го года жизни. В связи с несоответствием клинико-инструментальной картины и данных исходного цитогенетического исследования проведено цитогенетическое исследование на мозаицизм (биологический материал — клетки крови). Результат:

mos 47, XX, +8 [10] / 46, XX [5]

Обсуждение

Пренатальное развитие человека на ранних этапах сопровождается хромосомным мозаицизмом и хромосомной нестабильностью (до 70–90 % эмбрионов) [7]. Затем уровень мозаицизма уменьшается, что, вероятно, связано с формированием первичных зародышевых листков [8,9], и происходит по модели «bottleneck», подразумевая одновременное влияние на сокращения количества клеток с хромосомной нестабильностью как естественного клеточного отбора, так и посредством запрограммированной гибели таких клеток[2]. Но эффект мозаицизма на клеточный гомеостаз может привести к мозаичной хромосомной патологии с паттернами пороков развития после рождения. Ряд заболеваний мозга связаны с хромосомным мозаицизмом: нейропсихиатрические расстройства и расстройства нервного развития [2].

Особенностью вышеописанного клинического случая является наличие характерных для синдрома трисомии 8 задержки психомоторного развития, кранио-лицевого дизморфизма, вальгуса локтевых суставов, полных губы с вывернутой нижней губой,

короткая шея, аномалии в строении сердца, мочевыделительной системе, при отсутствии характерных борозд на ладонях и стопах, камптодактилии, крыловидной шеи, выступающих ушных раковин. Диагноз трисомии 8 был поставлен на основе полученных данных цитогенетического исследования (кариотипирования) культуры лимфоцитов периферической крови, где в клетках была обнаружена дополнительная хромосома 8 наряду с нормальной линией клеток. Примечательно, что процент мозаицизма в случае данной пациентки в препарате крови для исследования составил 66 %. Причиной возникновения мозаичного статуса может быть мейотическое нерасхождение (презиготическое) с частичной постзиготической потерей дополнительной хромосомы 8 или постзиготическое митотическое нерасхождение. Митотическое нерасхождение встречается чаще, что объясняет мозаицизм, длительную выживаемость и хороший клинический прогноз этих пациентов [10], что мы, вероятно, можем наблюдать в данном клиническом случае. По данным ряда теоретических работ и клинических наблюдений [2] выявлено, что процент мутантного клона в разных тканях может быть, различным.

Устранение хромосомных дисбалансов в период формирования первичных зародышевых листков и их производных предполагает существование тканеспецифичного мозаицизма. Так, молекулярно-генетический анализ тканей человека (например, мочевого пузыря, крови, груди, печени, легких, простаты, кожи, желудка и щитовидной железы) свидетельствует о мозаицизме, который различается по тканям, в том числе и в головном мозге [9,11,12]. Также описаны случаи мозаицизма с несколькими аномальными клонами, включая сочетание трисомии 8 и 21 [13]. Тем не менее, нет единого мнения о вкладе мозаицизма в нормальную или патологическую архитектуру ткани. Для мозга вклад мозаицизма может иметь особенности из-за организации центральной нервной системы, где каждый нейрон может образовывать до нескольких тысяч связей с другими нейронами, влияющими на их функционирование[2]. В описанном нами случае, у пациентки с 66 % клеток мутантного клона среди клеток крови отмечается задержка психомоторного развития. Однако ребенок способен ходить, непродолжительное время бегать и ограниченно коммуницировать с окружающими. Данные особенности позволяют предполагать, что процент нормальных клеток в других тканях, включая нервную ткань, может быть значительно выше.

Выявление хромосомного мозаицизма сильно зависят от используемой методики. При применении молекулярно-цитогенетических методов показатели хромосомного мозаицизма значительно выше, чем показатели, выявленные с помощью цитогенетических анализов [2]. В тоже время стоит отметить, что цитогенетическая пренатальная диагностика обычно выполняется при беременности с повышенным риском хромосомных аномалий [14]. Так называемый мозаицизм низкого уровня, своеобразный след онтогенеза, может быть выявлен, вероятно, почти у всех новорожденных [15]. В случае описанной пациентки, с учетом известного характера мутации, представляется желательным исследование различных тканей методом интерфазной *FISH*.

Заключение

Мозаичный статус подразумевает более легкое течение, а также манифестацию заведомо летальных картин конституционального статуса. Количественный и качественный вклад мозаицизма в непосредственную манифестацию остается неизвестным. В тоже время процент мутантного клона может различаться в разных тканях. Описанный случай представляет интерес как наблюдение в динамике пациента, которое позволило уточнить цитогенетический диагноз, а также как важный прецедент успешного хирургического лечения больного с доказанным мозаицизмом.

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.* ***Conflict of interest.*** *The author declares no conflict of interest.*
Финансирование. *Исследование проведено без спонсорской поддержки.* ***Financing.*** *The study was performed without external funding.*
Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. *Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.* ***Compliance with patient rights and principles of bioethics.*** *All patients gave written informed consent to participate in the study.*
Работа выполнена в рамках государственного задания № 121031100314–1

ORCID авторов/ORCID of authors:

Ушанов Всеслав Всеволодович /
Ushanov Vseslav Vsevolodovich
https://orcid.org/0000-0002-4091-7396

Николаенко Михаил Сергеевич /
Nikolaenko Michail Sergeevich
https://orcid.org/0000–0003–0758–067X

Герасимов Александр Павлович /
Gerasimov Alexandr Pavlovich
https://orcid.org/0000-0001-9787-8132

Литература/References

1. Moog U, Felbor U, Has C, et al. Disorders caused by genetic mosaicism. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 119–25. https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0119
2. Iourov, I.Y.; Vorsanova, S.G.; Yurov, Y.B., et al. Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. Genes 2019, 10, 379. https://doi.org/10.3390/genes10050379
3. Sun S, Zhan F, Jiang J, et al. Karyotyping and prenatal diagnosis of 47, XX,+ 8[67]/46, XX [13] Mosaicism: case report and literature review. BMC Med Genomics. 2019 Dec 21;12(1):197. https://doi.org/10.1186/s12920-019-0639-8 PMID: 31864361; PMCID: PMC6925423.
4. Rüland AM, Gloning KP, Albig M, et al. The Incidence of Chromosomal Aberrations in Prenatally Diagnosed Isolated Agenesis of the Corpus Callosum. Ultraschall Med. 2017 Dec;38(6):626–632. English. https://doi.org/10.1055/s-0043–113818 Epub 2017 Sep 25. PMID: 28946151.
5. Campbell S, Mavrides E, Prefumo F, et al. Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 8 in a fetus with normal nuchal translucency thickness and reversed end-diastolic ductus venosus flow. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Apr;17(4):341–3. https://doi.org/10.1046/j.1469–0705.2001.00393.x. PMID: 11339193.
6. Graham, John. (2007). Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-1489-2.X1000–4.
7. Robberecht C, Vanneste E, Pexsters A, et al. Somatic genomic variations in early human prenatal development. Curr Genomics. 2010;11(6):397–401. https://doi.org/10.2174/138920210793175967
8. Babariya D, Fragouli E, Alfarawati S, et al. The incidence and origin of segmental aneuploidy in human oocytes and preimplantation embryos. Hum Reprod. 2017 Dec 1; 32(12):2549–2560. https://doi.org/10.1093/humrep/dex324. PMID: 29126206
9. Zhang L, Vijg J. Somatic Mutagenesis in Mammals and Its Implications for Human Disease and Aging. Annu Rev Genet. 2018 Nov 23;52:397–419. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120417–031501 Epub 2018 Sep 13. PMID: 30212236; PMCID: PMC6414224.
10. Giraldo G, Gómez AM, Mora L, et al. Mosaic trisomy 8 detected by fibroblasts cultured of skin. Colomb Med (Cali). 2016 Jun 30;47(2):100–4. PMID: 27546932; PMCID: PMC4975130. Accessed February 26, 2022 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975130/
11. De S. Somatic mosaicism in healthy human tissues. Trends Genet. 2011 Jun;27(6):217–23. https://doi.org/10.1016/j.tig.2011.03.002 Epub 2011 Apr 14. PMID: 21496937.
12. Yadav VK, DeGregori J, De S. The landscape of somatic mutations in protein coding genes in apparently benign human tissues carries signatures of relaxed purifying selection. Nucleic Acids Res. 2016 Mar 18;44(5):2075–84. https://doi.org/10.1093/nar/gkw086 Epub 2016 Feb 15. PMID: 26883632; PMCID: PMC4797307.
13. McGregor-Schuerman M, Lo Fo Sang A, Bihari S, et al. A child with complementary mosaic trisomy 8 and mosaic trisomy 21; clinical description of Warkany-Down syndrome and mechanism of origin. Eur J Med Genet. 2020 Jun;63(6):103922. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103922 Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240827.
14. Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 1984 Spring;4 Spec No:97–130. https://doi.org/10.1002/pd.1970040708 PMID: 6463035.
15. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. Curr Genomics. 2010 Sep;11(6):387–96. https://doi.org/10.2174/138920210793176065 PMID: 21358982; PMCID: PMC3018718.