

Studium przypadku zespołu mozaikowej trisomii chromosomu 9

Lidia Perenc^{1,3,A,B,C,D,F}

ORCID: 0000-0001-8378-2340

Joanna Bielak^{3,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0007-6595-5464

Wiesław Guz^{2,4,B,C,E}

ORCID: 0000-0002-1309-5374

¹ Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski

² Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

³ Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

⁴ Kliniczny Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v29.3.2023.11/l.perenc/j.bielak/w.guz

STRESZCZENIE

Studium przypadku zespołu mozaikowej trisomii chromosomu 9

Perenc L.^{1,3}, Bielak J.³, Guz W.^{2,4}

¹ Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski; ² Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski; ³ Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie; ⁴ Kliniczny Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

W artykule omówiono przypadek kliniczny mozaikowej trisomii chromosomu 9 u niemowlęcia płci męskiej. Zespół ten charakteryzuje się występowaniem: niskiej urodzeniowej masy ciała, cech dysmorficznych w budowie twarzy, dłoni, stóp, wad narządowych: mózgowia, serca, narządów moczowo-płciowych, szkieletu, wad narządów zmysłu (oka i ucha) oraz różnych problemów medycznych ujawniających się w okresie pourodzeniowym. Wymienione objawy występowały w omawianym przypadku klinicznym. W niektórych przypadkach dodatkowo występują zmiany skórne – mozaika barwnikowa wzdłuż linii Blaschki, co wskazuje na zjawisko mozaikowości genetycznej. Aby dokonać rozpoznania, należy uporządkować w odpowiedni sposób dane uzyskane na podstawie zebranego wywiadu, badania fizykalnego, wykonanych badań dodatkowych, a także wykonać odpowiednie badanie genetyczne. Warto porównać obraz kliniczny i historię choroby pacjenta z danymi przedstawionymi w piśmiennictwie, aby utwierdzić się o występowaniu związku przyczynowo-skutkowego.

Słowa kluczowe: zespół wad wrodzonych, mozaikowa trisomia chromosomu 9

ABSTRACT

A Case Study of Mosaic Trisomy Chromosome 9 Syndrome

Perenc L.^{1,3}, Bielak J.³, Guz W.^{2,4}

¹ Institute of Health Sciences, University of Rzeszów, ² Institute of Medical Sciences, University of Rzeszów, ³ Department of Pediatric Neurology and Pediatrics, Clinical Provincial Hospital No. 2 Saint Jadwiga Queen in Rzeszów, ⁴ Clinical Department of Radiology and Imaging Diagnostics, Clinical Provincial Hospital No. 2 Saint Jadwiga Queen in Rzeszów

The article discusses a clinical case of mosaic trisomy of chromosome 9 in a male infant. The discussed syndrome is characterized by the presence of low birth weight, dysmorphic features in the structure of face, hands and feet, defects of internal organs and various medical problems appearing in the postnatal period. The above-mentioned symptoms occurred in the clinical case discussed. In some cases, skin lesions occur - pigment mosaic skin lesions along the Blaschko lines, which rather indicates the phenomenon of genetic mosaicism. To make a diagnosis, the data obtained on the basis of the interview, physical examination and additional tests should be properly organized and an appropriate genetic test should be performed. It is worth comparing the clinical picture and patient's medical history with data presented in the literature to confirm the existence of a cause-and-effect relationship.

Keywords: congenital defect syndrome, mosaic trisomy of chromosome 9

Wprowadzenie

Przykładem mozaikowości genetycznej jest mozaikowa trisomia chromosomu 9 [1]. Mozaicyzm to obecność w jednym organizmie co najmniej dwóch

linii komórkowych o różnych genotypach. W tym przypadku dodatkowo chromosom 9 występuje w kariotypie, ale nie we wszystkich komórkach organizmu. Pozostałe komórki organizmu mają prawidłowy kariotyp. Trisomia mozaikowa jest spowodowana

wana nieprawidłową mitozą komórek embrionalnych w stadium blastuli lub gastruli. Nadmiar materiału genetycznego zmienia przebieg rozwoju ontogenetycznego. Mozaikowa trisomia chromosomu 9 ma lepsze rokowanie w zakresie przeżycia i oczekiwanej długości życia w porównaniu z prostą trisomią chromosomu 9 [2]. Możliwe, że istnieje korelacja między zmiennością fenotypową a odsetkiem komórek z trisomią 9 [1].

Mozaikowa trisomia chromosomu 9 ma zmienny fenotyp [9]. Charakteryzuje się występowaniem:

- 1) niskiej masy urodzeniowej [1, 3],
- 2) cech dysmorficznych w budowie twarzy [1-5], dłoni i stóp [1, 4-7],
- 3) wad narządów: mózgu [1-3], serca [1-3, 5-7], narządów moczowo-płciowych [1-2, 4, 6-7], szkieletu [1-4], narządów zmysłów: oka [1, 2] i ucha [1, 4],
- 4) problemów zdrowotnych: niepełnosprawności intelektualnej [1, 2] i ruchowej [2], drgawek [4, 6], problemów oddechowo-krażeniowych [4, 8], powikłań podczas intubacji i znieczulenia ogólnego [8], refluksu żołądkowo-przełykowego [4-5], trudności w karmieniu [3], otyłości [8], postępujących deformacji układu kostnego [8] i innych [1, 2],
- 5) w niektórych przypadkach zmian skórnych, jak zmiany barwnikowe mozaikowe skóry wzdłuż linii Blaschki [9] – obecność takich zmian skórnych wskazuje na zjawisko mozaikowości genetycznej [10], a nie na zespół mozaikowej trisomii chromosomu 9 [9].

Metodą diagnostyczną pozwalającą na określenie mozaikowości genetycznej i rodzaju aneuploidii, w tym mozaikowej trisomii 9 chromosomu, jest analiza mikromacierzy chromosomów [3]. Posiada ona wyższą skuteczność diagnostyczną w porównaniu z konwencjonalną analizą kariotypu [3]. W celu określenia stopnia mozaikowości trisomii 9 można zastosować metafazową lub międzyfazową fluorescencyjną hybrydyzację *in situ* [7] lub analizę cytogenetyczną z prążkami G [2].

Prezentacja przypadku klinicznego

Pierwszym etapem postępowania diagnostycznego było uporządkowanie licznych danych zebranych na podstawie wywiadu, powtarzanego badania fizykalnego przeprowadzanego przez różnych specjalistów oraz licznych badań dodatkowych zebranych w trakcie długotrwałej hospitalizacji pacjenta w Wojewódzkim Szpitalu Klinicznym Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie.

Prezentowany pacjent pochodził z trzeciej ciąży, trzeciego porodu, urodził się przez cesarskie cięcie (stan po cesarskim cięciu) w 38. tygodniu ciąży. Poporodowa ocena w skali Apgar wyniosła 9. Wiek

matki w chwili poczęcia wynosił 39 lat. USG prenatalne ujawniło jedynie hipotrofię wewnątrzmaciczną. U dziecka stwierdzono:

- 1) niską masę urodzeniową, która wynosiła 2485 g;
- 2) dysmorficzną budowę twarzy: hipoplazja prawej połowy twarzy, po stronie prawej: mikrocję typu II, małą szparę powiekową, cofniętą żuchwę, gotyckie podniebienie oraz dysmorficzną budowę stóp (stopy piętowo-koślawe);
- 3) wady narządowe: hipotrofia obu płatów czołowych mózgu (tab. 1A), poszerzone komory boczne mózgu z zaokrąglonymi rogami czołowymi, wskaźnik Evansa – 0,33, przetwrały otwór owalny, obustronne wnętrostwo pachwinowe, przedwczesne zarośnięcie prawego szwu wieńcowego, resztkowe żebra przy pierwszym kręgu lędźwiowym – 13 para żeber, zez rozbieżny (tab. 1B), małocze po stronie prawej (tab. 1C, D, E), obustronna hipoplazja ucha zewnętrznego i środkowego z przewagą strony prawej (tab. 1F);
- 4) problemy zdrowotne: opóźniony rozwój psychomotoryczny, niedosłuch, bezdech, powikłania podczas intubacji, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w karmieniu, dysharmonijny rozwój somatyczny, asymetryczne ułożenie ciała mogące predysponować do postępujących deformacji układu szkieletowego i inne.

Po analizie i zestawieniu zebranych danych stwierdzono, że istnieją podstawy do przeprowadzenia diagnostyki genetycznej. Próbkę krwi przesłano do Pracowni Cytogenetyki Zakładu Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie. Na podstawie wyniku testu diagnostycznego przeprowadzonego metodą porównawczej hybrydyzacji genomu z wykorzystaniem mikromacierzy oligonukleotydów całego genomu stwierdzono kariotyp męski oraz brak równowagi genomu w postaci mozaikowej trisomii 9. W celu określenia stopnia mozaikowości trisomii 9 pary zalecono wykonanie badania kariotypu lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Badanie to nie zostało jeszcze przeprowadzone. Podobnie nie wykonano badań genetycznych rodziców, co stanowi pewne ograniczenie diagnostyczne.

W omawianym przypadku, w porównaniu do przypadków opisywanych w literaturze, niska masa urodzeniowa oraz zmiany fenotypowe, takie jak cechy dysmorficzne w budowie twarzy i stóp, wady narządowe i problemy zdrowotne, były podobne, natomiast nie stwierdzono dysmorficznej budowy dłoni i zmian pigmentowych mozaikowych skóry wzdłuż linii Blaschki. Jak dotąd w literaturze nie opisano przedwczesnego zarośnięcia szwu czaszkowego w mozaikowej trisomii chromosomu 9.

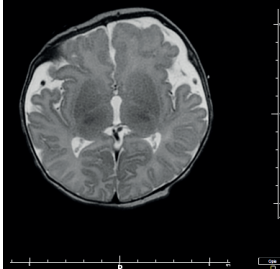
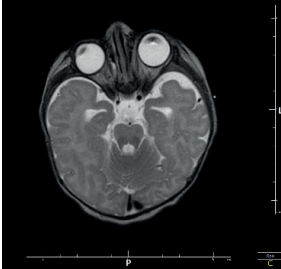
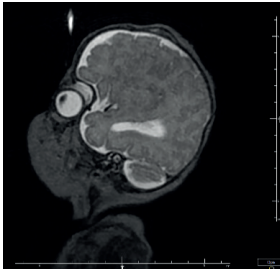
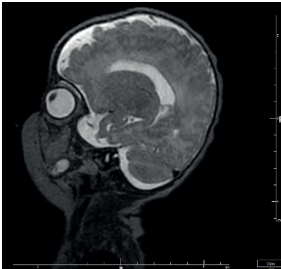
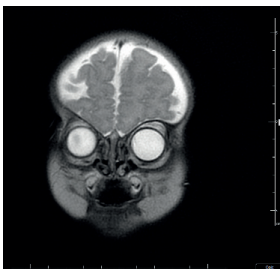
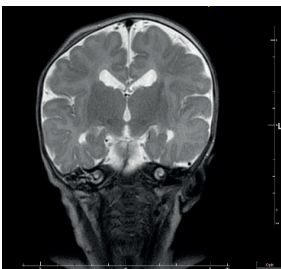
Pacjent od urodzenia znajduje się pod intensywną opieką wielodyscyplinarną, która będzie konty-

nuowana w przyszłości. W najbliższym czasie planowane jest leczenie chirurgiczne przedwczesnego zarośnięcia szwu czaszkowego, aparatowanie słuchu oraz uczestnictwo w zajęciach wczesnego wspomaganie rozwoju. Należy także wspomnieć, że dziecko z mozaikową trisomią chromosomu 9 będzie potrzebowało pomocy doświadczonego zespołu medycznego: chirurga, neurochirurga, ortopedy, kardiologa, neurologa, okulisty, audiologa, otolaryngologa, dietetyka, neurologa, fizjoterapeuty i pielęgniarki.

Wnioski

Aby postawić diagnozę, należy odpowiednio uporządkować dane uzyskane na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych. W przypadku podejrzenia nieprawidłowego genotypu jako czynnika etiologicznego należy wykonać odpowiednie badania genetyczne. Aby potwierdzić związek przyczynowo-skutkowy, warto porównać obraz kliniczny i historię choroby pacjenta z danymi przedstawionymi w literaturze.

Tabela 1. Rezonans magnetyczny wykonany w ósmym tygodniu życia

	A. Asymetria mózgowcaszki z przyplaszczaniem prawej części łuski kości czołowej i prawej kości ciemieniowej, cechy hipotrofii obu płatów czołowych, bardziej nasilone po stronie prawej, poszerzone przestrzenie płynowe przymózgowe.		B. Rozbieżne ustawienie gałek ocznych.
	C. Zmieniona budowa stropu oczodołu prawego, zagłębienie w miejscu, gdzie występuje zarastanie szwu wieńcowego prawego.		D. Dla porównania strona lewa.
	E. Prawa gałka oczna nieznacznie mniejsza w porównaniu do lewej.		F. Po stronie prawej brak prawidłowo wykształconej małżowiny usznej.

Piśmiennictwo

- Tarani L., Colloridi F., Raguso G. et al.: Trisomy 9 mosaicism syndrome. A case report and review of the literature. *Ann Genet* 1994; 37(1): 14–20.
- Miryounesi M., Dianatpour M., Shadmani Z. et al.: Report of a Case with Trisomy 9 Mosaicism. *Iran J Med Sci* 2016; 41(3): 249–252.
- Li M., Glass J., Du X. et al.: Trisomy 9 mosaic syndrome: Sixteen additional patients with new and/or less commonly reported features, literature review, and suggested clinical guidelines. *Am J Med Genet A* 2021; 185(8): 2374–2383.
- Wooldridge J., Zunich J.: Trisomy 9 syndrome: report of a case with Crohn disease and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995; 56(3): 258–264.
- Stoll C., Chognot D., Halb A. et al.: Trisomy 9 mosaicism in two girls with multiple congenital malformations and mental retardation. *J Med Genet* 1993; 30(5): 433–435.
- Pejčić L., Stanković T., Ratković-Janković M. et al.: Clinical manifestations in trisomy 9 mosaicism. *Turk J Pediatr* 2018; 60(6): 729–734.
- Solomon B.D., Turner C.E., Klugman D. et al.: Trisomy 9 mosaicism and XX sex reversal. *Am J Med Genet A* 2007; 143A(22): 2688–2691.

- Riley C.J., Moore T., Egelston L. et al.: Cardiac Failure in a Trisomy 9 Patient Undergoing Anesthesia: A Case Report. *Anesth Prog* 2017; 64(1): 29–32.
- Wang C., Chen Y., Zhao J. et al.: Prenatal diagnosis and genetic counseling of low-level trisomy 9 mosaicism with a favorable outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59(5): 786–787.
- Cohen J. 3rd, Shahrokh K., Cohen B.: Analysis of 36 cases of Blaschkoid dyspigmentation: reading between the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2014; 31(4): 471–476.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres korespondencyjny:

Lidia Perenc
Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Rzeszowski
ul. Warzywna 1a, budynek G5, pokój 105
35-310 Rzeszów
tel.: +48697510252
e-mail: lperenc@ur.edu.pl