



Aberacije hromozoma kao etiološki faktori intrauterusnog zaostajanja u rastu fetusa

Chromosomal aberrations as etiological factors of intrauterine growth retardation

Bojana Petrović, Aleksandar Ljubić, Ljubinka Nikolić

Klinički centar Srbije, Institut za ginekologiju i akušerstvo,
Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Intrauterusno zaostajanje u rastu (IUZR) fetusa patološko je stanje u trudnoći koje dovodi do toga da dete na rođenju ima telesnu masu ispod 10. percentila od očekivane za gestacijsku starost. Brojni uzroci, fetalni, placentalni i maternalni, mogu dovesti do IUZR, mada, u većini slučajeva, specifičan uzrok IUZR ostaje nerazjašnjen. Cilj rada bio je da se utvrdi udeo hromozomskih aberacija u etiologiji IUZR. **Metode.** Analiziran je kariotip fetalne krvi dobijene kordocentezom kod 168 fetusa sa dijagnozom IUZR. **Rezultati.** Hromozomski rearanžmani, numerički i strukturni, detektovani su kod 14 (12,2%) fetusa sa simetričnim IUZR. Kod dva fetusa bila je prisutna triploidija. Patau sindrom, Edwards sindrom i Down sindrom ustanovljeni su u po dva slučaja. Otkriveni su: jedna trizomija 7 (47, XY, +7), jedna trizomija 16 (47, XX, +16), zatim jedna translokacija, 46, XY, t (2; 14)(q23; q32) i delecija 46, XYdel (12) (p12), kao i u dva slučaja aberacije polnih hromozoma, 45, X (Turner sindrom) i 47, XYY. **Zaključak.** Rezultati dobijeni u ovoj studiji pokazuju da su kod približno 12% slučajeva hromozomske aberacije uzrok simetričnog IUZR i da su hromozomske aberacije heterogene, a aneuploidije, većinom trizomije autozoma, najčešće zastupljene.

Cljučne reči:

fetus, zaostajanje u rastu; hromosomi, aberacije; trizomija.

Abstract

Background/Aim. Intrauterine growth retardation (IUGR) is a pathological condition of pregnancy characterised by birth weight below the 10th centile. A number of fetal, placental and maternal causes can lead to IUGR; although, in most cases no specific causes can be identified. The aim of this study was to determine the part of chromosomal abnormalities in IUGR etiology. **Methods.** Fetal blood karyotype taken by cordocentesis from 168 fetuses with diagnosed IUGR was analyzed. **Results.** Chromosomal rearrangements both numerical and structural were detected in 14 cases (12.2%). Two cases were triploid. Patau syndrome, Edwards syndrome and Down syndrome were found in two cases each. There was one case of trisomy 7 (47, XY, +7) and one case of trisomy 16 (47, XX, +16); one translocation, 46, XY, t (2; 14)(q23; q32) and a deletion 46, XYdel (12) (p12) as well as two cases of sex chromosomes abnormalities, 45, X (Turner syndrome) and 47, XYY. **Conclusion.** These findings suggest that a consistent number of symmetrical IUGR cases (about 12%) can be associated with chromosomal rearrangements. Chromosomal aberrations that cause IUGR are heterogeneous, aberration of autosomes, mostly autosomal trisomies, being the most common.

Key words:

fetal growth retardation; chromosome aberrations; trisomy.

Uvod

Intrauterusni zastoj u rastu (IUZR) fetusa patološko je stanje koje dovodi do toga da dete na rođenju ima telesnu masu ispod 10. percentila od one koja se smatra normalnom za njegovu gestacijsku starost¹.

Tako, IUZR javlja se kod 3–10% trudnoća, dok se kod 20% mrtvorodenih neonatusa otkriva zastoj u rastu. Stopa perinatalnog mortaliteta je 4–8 puta veća kod novorođenih sa zastojem u rastu, a morbiditet je prisutan kod 50% novorođenih².

Najčešće, IUZR klasifikuje se u dva tipa. Prvi tip, simetričan, podrazumeva opadanje ukupnog potencijala fetalnog rasta. U ovom slučaju faktori odgovorni za zastoj u rastu deluju od trenutka koncepcije ili bar od stadijuma embriona. Imajući u vidu rani početak procesa, tri glavna parametra za određivanje IUZR su telesna masa, dužina i obim glave fetusa. Novorođenčad su hipoplastična, ali je njihova pojava simetrična. Približno 20–30% slučajeva IUZR ovog je tipa³.

Drugi tip, asimetričan, podrazumeva uteroplacentalnu insuficijenciju kao najčešći etiopatogenetski mehanizam. S

obzirom da su faktori uključeni u uteroplacentnu insuficijenciju posebno izraženi tokom poslednjeg trimestra trudnoće, pogođena je samo telesna masa fetusa, dok nema očiglednog efekta na dužinu i obim glave fetusa. Fizički izgled neonatusa je karakterističan, sa disproporcionalno velikom glavom i distrofičnim, neuhranjenim telom. Smatra se da približno 70–80% slučajeva IUZR pripada ovoj grupi³.

Brojni faktori mogu uticati na rast fetusa i prouzrokovati IUZR. Dele se na maternalne (genetski faktori, nutritivni status, hronične bolesti sa posledničnom ishemijom ili hipoksijom uterusu), placentalne (horioagiom, vilitis, ishemijska nekroza vilusa) i fetalne (hromozomske anomalije, kongenitalne infekcije)⁴.

Među etiološkim faktorima odgovornim za IUZR, jedna trećina varijacija u težini novorođenčadi određena je genetskim faktorima¹.

telećeg seruma (*Foetal bovine serum*, Gibco) i fitohemaglutinina u koncentraciji 10 µg/ml (Phytohaemagglutinin, PAA). Vinblastin koncentracije 10 µg/ml dodavan je 1 h pre preparacije. Preparacija hromozoma vršena je standardnim tehnikama, a preparati su pripremani za analizu klasičnim bojenjem gimzom (Giemsa) i tehnikom G traka.

U svakom uzorku analizirano je po 16 ćelija u metafazi.

Rezultati

Od 168 fetusa čiji je kariotip analiziran, 115 je imalo simetričan, a 53 asimetričan IUZR. Kod fetusa sa asimetričnim IUZR hromozomski rearanžmani nisu ustanovljeni. Od 115 fetusa sa simetričnim IUZR, 14 (12,2%) fetusa imalo je aberantan kariotip.

Prikaz otkrivenih hromozomskih aberacija u slučajevima simetričnog IUZR dat je u tabeli 1 i na slici 1.

Tabela 1
Prikaz detektovanih hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Numeričke hromozomske aberacije	Broj	Strukturalne hromozomske aberacije	Broj
69, XXX	1	46, XY, del (12) (p12)	1
69, XXY	1	46, XYt (2; 14) (q23; q32)	1
45, X	1		
47, XYY	1		
47, XY + 7	1		
47, XY + 13	1		
47, XX + 13	1		
47, XX + 16	1		
47, XY + 18	2		
47, XX + 21	2		

Hromozomski i genski poremećaji odgovorni su za pojavu 5–15% IUZR fetusa i mnogo se češće sreću kod simetričnog nego kod asimetričnog tipa⁵. Aneuploidije su uzročnik pojave 25% teških IUZR u ranim stadijumima gestacije³.

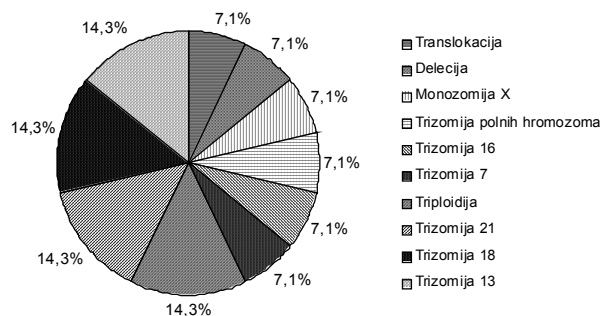
Ukoliko je IUZR povezan sa nekim genetskim poremećajem, budućnost takvog deteta zavisice od prirode i težine tog poremećaja. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi zastupljenost hromozomskih aberacija u etiologiji IUZR fetusa.

Metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 168 žena čija je trudnoća kontrolisana u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u periodu od 2000. do 2005. godine, a kod kojih je primenom ultrazvuka dijagnostikovano IUZR fetusa. Opseg godina žena uključenih u istraživanje bio je od 19–40.

Kriterijum za postavljanje dijagnoze IUZR fetusa bio je da procenjena telesna masa fetusa bude ispod 10. percentila od očekivane za gestacijsku starost. Za procenu IUZR korišćene su krive intrauterusnog rasta po Fanarofu⁶.

Analiza kariotipa fetusa rađena je iz uzoraka krvi fetusa, koji su dobijeni kordocentezom. Uzorci su kultivisani 72 h na 37 °C u Parker medijumu (Torlak), sa 20% fetalnog

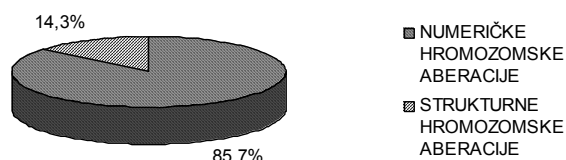


Sl. 1 – Distribucija hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Četiri od 14 (28,6%) aberantnih fetusa bilo je ženskog pola, a šest (42,9%) muškog pola, dok je kod jednog detektovana trizomija polnih hromozoma, kod jednog monozomija X, a kod dva triploidija.

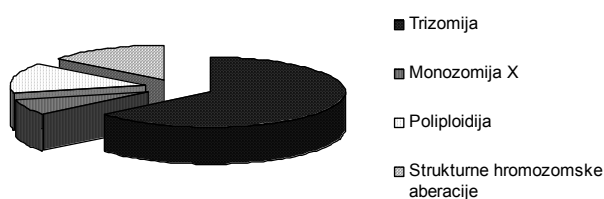
Kod 85,7% aberantnih uzoraka ustanovljena je numerička hromozomska aberacija, dok je kod 14,3% ustanovljena strukturalna hromozomska aberacija (slika 2).

Poliploidija je nađena kod 14,3% svih aberantnih uzoraka. Trizomija polnih hromozoma i monozomija X nađene su kod po 7,1% uzoraka sa aberacijom.



Sl. 2 – Odnos numeričkih i strukturnih hromozomskih aberacija kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Među numeričkim hromozomskim aberacijama najzastupljenije bile su trizomije, sa učestalošću od 75% i ujedno su činile 64,3% svih otkrivenih rearanžmana (slika 3).



Sl. 3 – Zastupljenost trizomija u detektovanim hromozomskim aberacijama kod slučajeva simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu

Trizomije autozoma nađene su kod 57% svih uzoraka sa aberacijom i činile su 66,6% svih numeričkih aberacija.

Diskusija

Hromozomske aberacije kod 5–15% slučajeva uzrokuju IUZR, mnogo češće kod simetričnog nego kod asimetričnog tipa⁵.

U radu Anandakumara i sar.⁷ incidencija aneuploidija kod fetusa sa asimetričnim IUZR bila je 20%. U našem istraživanju hromozomski rearanžmani kod asimetričnog IUZR nisu nađeni.

Incidencija hromozomskih aberacija kod simetričnog IUZR u ovoj studiji bila je 12,2%. Zastupljenost trizomija bila je čak 64,3%.

Najčešća fenotipska karakteristika fetusa sa triploidijom, Edwardovim i Turnerovim sindromom je IUZR^{5,8}.

Prenatalne studije 2. i 3. trimestra pokazale su visoku prevalenciju aneuploidija u teškim slučajevima IUZR. Triploidija i trizomija 18 udružene su sa teškim, a trizomija 13 i

monozomija X sa blagim zastojem u rastu. Trizomija 21, u većini slučajeva, ne utiče na rast fetusa⁸.

Našim istraživanjem ustanovljena je jednaka zastupljenost triploidije i trizomije 13, 18 i 21 kod IUZR.

Istraživanje Yeagashia i sar.⁹ pokazalo je da gubitak SHOX gena, lociranog na terminalnom segmentu kratkog kraka X hromozoma, utiče na rast *in utero* kod Turnerovog sindroma. U našoj studiji monozomija X hromozoma nađena je samo u jednom slučaju.

Najveći broj aneuploidija nastaje kao posledica nerazdvajanja hromozoma (*nondisjunction*) u mejozi jednog od roditelja. Nerazdvajanje hromozoma se, prema podacima iz literature, kod 62% aneuploidija dešava u prvoj, a kod 15% u drugoj mejotičkoj deobi majke. Kod 12% slučajeva, prema istim podacima, aneuploidija nastaje zbog nerazdvajanja hromozoma u prvoj mejotskoj deobi, a kod 11% slučajeva drugoj mejotskoj deobi kod oca¹⁰.

Nerazdvajanje u mejozi majke uzrok je 90% slučajeva trizomije 21, 100% slučajeva trizomije 16, ali samo 20–30% slučajeva monozomije X¹¹. Triploidije, takođe, u najvećem broju slučajeva nastaju kao posledica nerazdvajanja u mejozi majke.

Grati i sar.¹² otkrili su da su mozaične trizomije hromozoma 2, 7 i 14, sa čak manje od 5% trizomičnih ćelija, uzrok teških IUZR fetusa i pokazali da nebalansiran kariotip tokom razvoja embriona može dovesti do ranih poremećaja funkcije placente, a samim tim i do IUZR.

U radu Odibo i sar.¹³ pokazano je da su godine majke nezavisan faktor rizika za pojavu IUZR. U našem radu prosečna starost trudnica iznosila je 27,5 godina. Ovo se može objasniti činjenicom da su trudnice starije od 35 godina uključene u skrining hromozomskih aberacija ploda, najčešće iz uzoraka amnijske tečnosti.

Zastupljenost hromozomskih rearanžmana bila je približno jednaka među fetusima oba pola.

Zaključak

Dobijeni podaci ukazuju na to da je kod približno 12% slučajeva hromozomska aberacija uzrok pojave IUZR fetusa, isključivo kod simetričnog IUZR, da su hromozomski rearanžmani koji uzrokuju IUZR heterogeni i da su aberacije autozoma, većinom trizomije autozoma, najčešće hromozomske aberacije koje uzrokuju IUZR. Potrebno je ukazati i na neophodnost prenatalne dijagnostike hromozomskih aberacija kod svakog slučaja ultrazvučne dijagnoze simetričnog intrauterusnog zastoja u rastu.

L I T E R A T U R A

1. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2: 1–6.
2. Intensive Care Nursery House Staff Manual. Intrauterine Growth Retardation. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center 2004. Available from: http://www.ucsfhealth.org/childrens/health_professionals/manuals/21_IUG.pdf
3. Carrera JM. Ultrasonographic diagnosis of intrauterine growth restriction. In: Kurjak A, Chervenak FA, editors. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology. 1st ed. New Delhi: Jaypee; Medical Publishers; 2004. p. 224–44.
4. Kliegman RM. Intrauterine growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the

- fetus and newborn infant. Volume II. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
5. Kay H. Fetal Intrauterine Growth Restriction (IUGR). GE Healthcare 2001. Available from: <http://www.iame.com/learning/inar/ingr.html>
 6. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992.
 7. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisly G, Po LU, Ratnam SS. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. J Obstet Gynaecol Res 1996; 22(4): 365–70.
 8. Virmani M. Chromosomal anomalies first and second trimester ultrasound. Int J Hum Genet 2006; Suppl 2/2006: 6–43.
 9. Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, et al. Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. Gynecol Obstet Invest 2000; 50(4): 237–41.
 10. Daniely M, Aviram A, Carp HJ, Shaki R, Barkai G. The association between sporadic somatic parental aneuploidy and chromosomally abnormal placentae in habitual abortions. Early Pregnancy 2001; 5(3): 153–63.
 11. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.
 12. Grati FR, Miozzo M, Cussani B, Rossella F, Antonazzo P, Gentilin B, et al. Fetal and placental chromosomal mosaicism revealed by QF-PCR in severe IUGR pregnancies. Placenta 2005; 26(1): 10–8.
 13. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sebdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. Am J Perinatol 2006; 23(5): 325–8.

Rad je primljen 7. V 2007.