

Д.О. Микитенко¹, Н.М. Микитенко²,
М.С. Садовська¹, М.В. Томяк¹,
О.А. Фесай¹

¹Клініка репродуктивної медицини
«Надія», м. Київ, Україна

²Пологовий будинок «Лелека», м. Київ,
Україна

ПЛАЦЕНТАРНИЙ МОЗАЇЦИЗМ: ПОВНА ДИСКОРДАНТНІСТЬ ПЛАЦЕНТИ І ПЛОДА (клінічний випадок)

Резюме. Мета. Описати діагностичний алгоритм клінічного випадку повної дискордантності плаценти і плода, виявленої пренатально.

Матеріал і методи дослідження. Неінвазивне тестування хромосомних аномалій плода по крові вагітної (НІПТ), каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз (aCGH+SNP), повноекзомне секвенування (WES NGS).

Результати. Виявлено повну фетоплацентарну дискордантність у вигляді трисомії хромосоми 16 (плацента) та фрагментарної однобатьківської дисомії за хромосомою 16 (плід) і носійство мутації в гені синдрому Корнелії де Ланге з невстановленою клінічною значущістю. Розроблено алгоритм планування подальшої вагітності, спрямований на мінімізацію повторних генетичних ризиків.

Висновок. При підозрі на плацентарний мозаїцизм оптимальною тактикою є проведення амніоцентезу та плацентоцентезу одночасно з повним генетичним обстеженням отриманого матеріалу.

Ключові слова: плацентарний мозаїцизм, вроджені вади, НІПТ, каріотипування, хромосомний мікроматричний аналіз, планування вагітності.

Хромосомний мозаїцизм — наявність в організмі, який розвинувся з однієї зиготи, двох чи більше клітинних ліній із різним каріотипом. Він може поширюватися на усі тканини організму (істинний фетальний) чи бути обмеженим лише деякими з них (обмежений). У випадку, коли каріотип самого ембріона нормальний, а хромосомні аномалії виявляються лише в провізорних тканинах зародку (хоріон, плацента), говорять про обмежений плацентарний мозаїцизм. Хромосомні аномалії плаценти по-різному можуть впливати на ембріогенез: від повної відсутності впливу до затримки внутрішньоутробного розвитку та загибелі плода, що залежить від типу хромосомної аномалії, її поширення в екстраембріональних тканинах, кількісного співвідношення нормального й аномального клонів, пов'язаними епігенетичними ефектами [2, 4, 7].

Найбільш частим явищем є обмежений фетальний мозаїцизм (табл. 1), кумулятивна питома вага в загальній структурі сягає 87,3%. При цьому найчастіше до мозаїцизму залучаються маркерні хромосоми (31,6%), найбільш рідкісно — аномалії хромосом, за винятком вітальних та статевих (2,8%) — див. табл. 2 [3].

При цьому відомо, що саме мозаїцизм III типу найбільш значуще впливає на перебіг та наслідки вагітності, знаходячи прояв у «хибнопозитивних»

неспецифічних результатах скринінгових досліджень із розрахунком індивідуальних ризиків, зниженні рівня PAPP-A білка, плацентарній дисфункції, передчасних пологах, затримці розвитку

Таблиця 1. Питома вага типів мозаїцизму в загальній його структурі (за даними [3])

Тип мозаїцизму	Група	Каріотип			Питома вага
		Трофобласту	Мезенхіми	Амніоцитів	
I	ОПМ	Аномальний	Нормальний	Нормальний	34,80%
II	ОПМ	Нормальний	Аномальний	Нормальний	42,30%
III	ОПМ	Аномальний	Аномальний	Нормальний	10,20%
IV	ІФМ	Аномальний	Нормальний	Аномальний	1,60%
V	ІФМ	Нормальний	Аномальний	Аномальний	5,80%
VI	ІФМ	Аномальний	Аномальний	Аномальний	5,40%

Примітка. ОПМ — обмежений плацентарний мозаїцизм; ІФМ — істинний фетальний мозаїцизм.

Таблиця 2. Питома вага мозаїчних аномалій у загальній структурі мозаїцизму (за даними [3])

Аберация	Питома вага
47,+mar	31,60%
Анеуплоїдії статевих хромосом	26,00%
Часті (вітальні) трисомії (13, 18, 21)	20,00%
Структурні перебудови	9,90%
Поліплоїдія	3,30%
Рідкісні трисомії автосом	2,80%

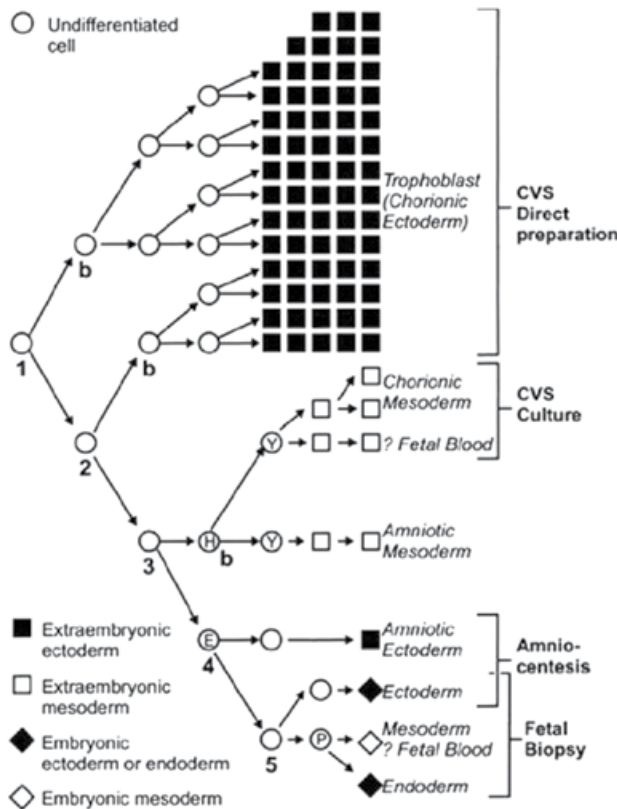


Рис. 1. Діаграма клітинних ліній, що диференціюються на ранніх етапах ембріонального розвитку [3]

плода, завмерлій вагітності, вадах розвитку плода та інших несприятливих наслідках вагітності [1, 6].

Діагностика ж плацентарного мозаїцизму являє собою складну практично-методичну проблему, що потребує чіткого розуміння як можливостей кожного окремого аналітичного методу, так і особливостей гістогенезу ранніх етапів ембріонального розвитку, оскільки універсального методу діагностики, зокрема й для плацентарного мозаїцизму, не існує [3].

Опис клінічного випадку. Пацієнтка К., 31 рік, 16 тижнів вагітності (т.в.), за власною ініціативою звернулася до Клініки репродуктивної медицини «Надія» з метою проведення неінвазивного пренатального генетичного ДНК-тестування (НІПТ) на хромосомні аномалії плода NIPT Verify, Illumina (по всіх хромосомах). Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження було схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. На проведення дослідження було отримано інформовану згоду пацієнтки.

Отриманий результат: трисомія хромосоми 16. Запропоновано медико-генетичне консультування.

Анамнез: страждала на первинне безпліддя протягом 3 років.

Діагноз: вагітність перша, вилікуване шляхом допоміжних репродуктивних технологій

первинне безпліддя (внутрішньоматкова інсемінація на тлі контрольованої стимуляції овуляції). Передлежання плаценти.

Сімейний анамнез необтяжений. Професійні шкідливості не визначаються. Загострення HSV та гострий фарингіт у 9 т.в., ГРВІ — у 13-14 т.в. (без серологічної діагностики).

Скринінгові дослідження першого триместру вагітності: 12 тижнів 4 дні: КТР — 61,6 мм, комірцевий простір — 1,4 мм, бета-ХГЛ — 1,017 МОМ, PAPP-A — 0,177 МОМ, PIGF — 0,329 МОМ.

Індивідуальний розрахунковий комбінований ризик:

- трисомія 21: 1/50;
- трисомія 18: 1/1022;
- трисомія 13: 1/1220;
- затримка внутрішньоутробного розвитку: 1/8.

Пацієнтка була поінформована, що з більшою ймовірністю результат зумовлений обмеженим плацентарним мозаїцизмом, існує високий ризик внутрішньоутробної затримки чи загибелі плода.

Рекомендовано:

- ультразвукове дослідження (УЗД) плода;
- інвазивна генетична діагностика (плацентоцентез та амніоцентез із каріотипуванням);
- безоплатна верифікація результатів NIPT Verify за допомогою власного NIPT SAGE-Nadiya.

Результати досліджень 18-19 т.в.: NIPT SAGE-Nadiya: трисомія 16 (z-score 13,75 (N -6...+6)).

Плацентоцентез: 47,XX,+16.nuc ish(D16Z3x3). Жіночий каріотип із регулярною трисомією хромосоми 16. Верифіковано FISH: 3 сигнали, що відповідають хромосомі 16, 100%.

Амніоцентез: 46,XX.nuc ish(D16Z3x2). Нормальний жіночий каріотип. Верифіковано FISH: 2 сигнали, що відповідають хромосомі 16, 100%. УЗД:

- юнілатеральна аплазія променевої кістки (НР:0011908);
- юнілатеральна агенезія нирки (НР:0000122);
- затримка внутрішньоутробного розвитку плода (НР:0001511).

Вагітність перервана через наявність медичних підстав.

Результати каріотипування фібробластів плода: 46,XX.nuc ish(D16Z3x2). Нормальний жіночий каріотип.

З метою виключення генетичних чинників патології плода, а також вирішення тактики планування вагітності, розрахунку апостеріорних генетичних ризиків зразок фібробластів плода було скеровано на хромосомний мікроматричний аналіз (методом порівняльної геномної гібридизації) та повноекзомне секвенування.

Хромосомним мікроматричним аналізом було виявлено часткову однобатьківську дисомію

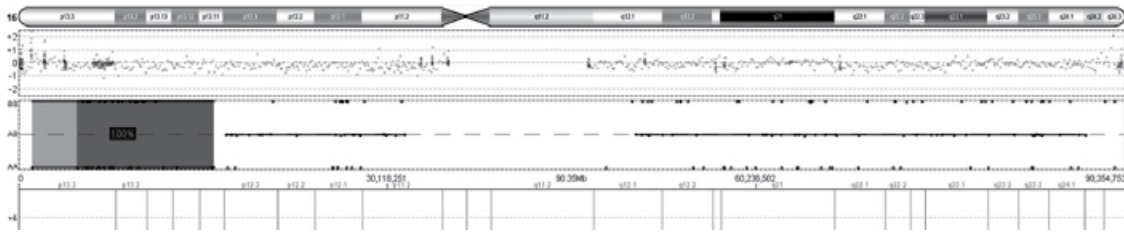


Рис. 2. Часткова однобатьківська дисомія короткого плеча хромосоми 16 (бенди 16p13.3-16p13.11)

короткого плеча хромосоми 16: arr[hg19] 16p13.3p13.11(4,781,662-15,965,258)x2 hmz (11,18 Mb) (рис. 2).

У регіон однобатьківської дисомії входить 103 OMIM гена, з яких феномен геплонедостатності призводить до підтвердженої патогенності: 13, а саме: *ABAT*, *ALG1*, *CIITA*, *EMP2*, *ERCC4*, *GRIN2A*, *LITAF*, *MYH11*, *NDE1*, *PARN*, *PMM2*, *ROGDI* та *SETP12*.

Окрім цього, для даного регіону описано 2 мікроструктурні синдроми схильності до нейрокогнітивних розладів: синдром зворотної мікроделеції 16p13.11 та синдром зворотної мікродуплікації 16p13.11. Зазначені синдроми утворюються в статевих клітинах реципрокно, тобто дуплікація в одній буде супроводжуватися делецією в іншій і навпаки через наявність високогомологічних повторюваних фрагментів ДНК (LCR16's), та проявляються у вигляді затримки психоінтелектуального розвитку й певних вроджених вад. Тобто, молекулярна структура локусу 16p13 передбачає основу для генетичної нестабільності та підвищених ризиків клінічно значущих мікроструктурних порушень.

Також Schulze та співавт. [5] підтверджують наявність у хромосомі 16 локусів із диференційним метилуванням, порушення карти якого призводить до розвитку картини вродженої генетичної патології, підтвердженням чого є випадки діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода та/або вроджених генетичних станів, що асоціювались із частковими однобатьківськими дисоміями й порушенням карти метилування ДНК різних локусів хромосоми 16 при нормальному каріотипі плода/дитини [8].

Повноекзомне секвенування. За результатами ідентифіковано мутацію в гетерозиготному статусі з невстановленою клінічною значущістю, що, імовірно, може мати клінічне значення у вигляді наведеної вище клінічної картини. Ген: *NIPBL*. Мутація: с.4332A>C (р.Arg1444Ser). Мутація знаходиться в гені, з яким пов'язано виникнення синдрому Корнелії де Ланге, тип 1 (автосомне домінантне успадкування). Більшість випадків захворювання є спорадичними, виникаючи de novo. Для синдрому Корнелії де Ланге типу 1 характерна виражена пренатальна

гіпоплазія, значна затримка фізичного та інтелектуального розвитку, значні вади розвитку.

Враховуючи, що клінічне значення мутації не ідентифіковане, рекомендовано дослідження генетичних батьків на носійство мутації с.4332A>C гена *NIPBL* із метою визначення її каузативності.

Випадкові знахідки повноекзомного секвенування містили: гетерозиготне носійство мутації автономно-рецесивної патології:

- ген спастичної параплегії типу 47 *AP4B1*, мутація с.1160_1161del (p.Thr387Argfs*30) (патогенна);
- ген дефіциту біотинідази *BTD*, мутація с.1336G>C (р.Asp446His) (патогенна) та автосомно-домінантної патології;
- гена Шарко — Марі — Тута типу 2Q *DHTKD1*, мутація сайту сплайсингу с.1897-1G>A (імовірно патогенна).

Із наведеного вище можна зробити висновок про доцільність обстеження подружньої пари на приховане носійство рецесивної патології (Carrier Screening) з метою мінімізації ризиків народження в них дитини з рецесивною генною патологією.

Дообстеження подружньої пари на носійство мутації с.4332A>C гена *NIPBL*, імовірно, дозволить прояснити походження описаної патології. Якщо мутація буде виявлена в одного з генетичних батьків, це слугуватиме підставою для виключення каузативності мутації та висновку про те, що мутація непатогенна, а отже, єдиним чинником вад розвитку плода може бути фрагментарна однобатьківська дисомія короткого плеча хромосоми 16. Остання, імовірно, трапилася після мейотичного нерозходження хромосом у гаметогенезі одного з батьків із подальшою самокорекцією ембріона, під час якої відбувся каскад процесів «розриву-збирання» хромосом (хромотрипсис) та утворення фрагментарної однобатьківської дисомії. Априорний повторний генетичний ризик для подружньої пари є низьким за однобатьківською дисомією та підвищеним стосовно можливих хромосомних аномалій (загальний — 8%, трисомія хромосоми 16 — 2%). У такому випадку подружній парі доцільно запропонувати в подальшому цикл ДРТ із проведенням преімплантаційного генетичного тестування з метою виключення переносу анеуплоїдного ембріона, а також хромосомний мікроматричний аналіз

на етапі пренатального обстеження з метою виключення однобатьківської дисомії.

Якщо мутація буде не ідентифікована в подружжя, це буде слугувати підставою для визнання можливої каузативності мутації. Більшість випадків синдрому Корнелії де Ланге виникають як *de novo* форми. Враховуючи можливість гонадного мозаїцизму батьків (мозаїцизму зародкової лінії батьків), повторний ризик становить 1,5%. Повторний ризик для хромосомних аномалій лишається, як наведено вище. У такому випадку доцільно буде доповнити діагностичну програму преімплантаційним генетичним тестуванням ембріонів на мутацію с.4332A>C гена *NIPBL*.

У результаті проведеного прекоцепційного генетичного дослідження виявлено, що чоловік є носієм мутації с.4332A>C гена *NIPBL*. Після проведення подружній парі аналізу на приховане носійство рецесивної патології (Carrier Screening) додаткових генетичних ризиків не виявлено. Пара

планує вагітність методами ДРТ із проведенням преімплантаційного генетичного тестування.

Висновки

Проведення НІПТ з аналізом усіх хромосом є потужним інструментом, що дозволяє ідентифікувати плацентарний мозаїцизм, який, у свою чергу, може проявлятися як неспецифічне відхилення біохімічних маркерів, плацентарна дисфункція, затримка розвитку, вади розвитку плода, передчасні пологи тощо. При підозрі на плацентарний мозаїцизм найбільш оптимальною клінічною тактикою є проведення амніоцентезу та плацентоцентезу одночасно з повним генетичним обстеженням отриманого матеріалу. Тісна співпраця генетика та пацієнтів на етапі обстеження є запорукою точної генетичної діагностики й розробки програми планування вагітності за мінімізації генетичного ризику.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Grati FR. Chromosomal Mosaicism in Human Feto-Placental Development: Implications for Prenatal Diagnosis / FR Grati. *J Clin Med*. 2014.3(3):809-837.
2. Kalousek DK. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions / DK Kalousek, FJ Dill. *Science*. 1983. 221(4611):665-667.
3. McKinlay Gardner RJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling / RJ McKinlay Gardner, DJ Amor. *Oxford Monographs on Medical Genetics*. 5th Edition Oxford. New York: Oxford University Press, 2018:728.
4. Placental mosaicism: a new look at an old problem in the era of NIPT and PGT-A. [Електронний ресурс] / D Mykytenko, O Fesay, O Ryabenko, V Zukin. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine*. 2020;2. — Режим доступу: <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/2054-ua-platsentarnyi-mozaityzm-novy-pohliad-na-staru-problemu-u-epokhu-nipt-ta-pgt-a-2.html?Itemid=357>
5. Novel parent-of-origin-specific differentially methylated loci on chromosome 16 / KV Schulze, P Szafranski, H Lesmana et al. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):60:1-10.
6. Toutain J. Confined placental mosaicism revisited: Impact on pregnancy characteristics and outcome / J Toutain, D Goutte-Gattat, J Horowitz, R Saura. *PLoS One*. 2018;13(4):1-11.
7. Warburton D. Mosaic autosomal trisomy in cultures from spontaneous abortions / D Warburton, CY Yu, J Kline, Z Stein. *Am J Hum Genet*. 1978;30(6):609-617.
8. Yingjun X. Chromosomal uniparental disomy 16 and fetal intrauterine growth restriction / X Yingjun, H Zhiyang, L Linhua et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;9:1-7.

Надійшла до редакції 20.01.2022

PLACENTAL MOSAICISM: COMPLETE DISCORDANCE BETWEEN THE PLACENTA AND THE FETUS (CLINICAL CASE RECORD)

D.O. Mykytenko, N.M. Mykytenko, M.S. Sadovska, M.V. Tomiak, O.A. Fesai

Abstract

Goal. To describe the diagnostic algorithm of a clinical case of complete fetoplacental discordance detected prenatally.

Material and methods of research. Non-invasive testing of fetal chromosomal abnormalities by the blood of pregnant woman (NIPT), karyotyping, chromosomal microarray analysis (aCGH + SNP), whole exome sequencing (WES NGS).

Results. Complete fetoplacental discordance was detected as the form of chromosome 16 trisomy (placenta) and fragmentary uniparental disomy on chromosome 16 (fetus) and carrying a mutation in the gene of Cornelia de Lange syndrome with unknown clinical significance. Developed algorithm for planning further pregnancies is aimed to minimization of recurrent genetic risks.

Conclusion. If placental mosaicism is suspected, the clinical tactic should include amniocentesis and placentocentesis simultaneously with a complete genetic examination of the obtained material.

Keywords: placental mosaicism, congenital malformations, NIPT, karyotyping, chromosomal microarray analysis, pregnancy planning.