



DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.010>
УДК 618.252:[616.714-007.125+617.7-07:575]



Прибушеня О.В.¹ ✉, Зобикова О.Л.¹, Главацкая Е.Н.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно, Беларусь

Дихориальная диамниотическая двойня с синдромом Дауна и анофтальмом у обоих плодов

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, ультразвуковое исследование плодов – Прибушеня О.В.; медико-генетическое консультирование детей, редактирование – Зобикова О.Л., Главацкая Е.Н.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Представлено клиническое наблюдение дихориальной диамниотической (ДХДА) монозиготной (МЗ) двойни, завершившейся рождением двух девочек с двусторонним анофтальмом и трисомией 21. В семье имеется ребенок с односторонним микрофтальмом. Обсуждаются характер заболевания близнецов, природа происхождения двойни, генетический риск и ошибки, допущенные на этапе пренатальной диагностики. Диагностика синдрома Дауна у близнецов вызвала затруднения в связи с измененным фенотипом, связанным с двусторонним анофтальмом.

Ключевые слова: дихориальная двойня, монозиготная двойня, анофтальм, микрофтальм, синдром Дауна, зиготность, кариотип, фенотип, медико-генетическое консультирование

Pribushenya O.¹ ✉, Zobikova O.¹, Glavatskaya E.²

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Belarus

Dichorionic Diamniotic Twin with Down Syndrome and Anoftalm in Both Fetuses

Authors' contribution: research concept and design an article, text writing, ultrasound examination of the fetuses – Pribushenya O.; genetic counseling, editing an article – Zobikova O., Glavatskaya E.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

We present a clinical observation of dichorionic diamniotic (DHDA) monozygotic (MZ) twins resulting in the birth of two girls with bilateral anophthalmus and trisomy 21. The family has a child with unilateral microphthalmus. The type of the twin disease, the nature

of the origin of twins, genetic risk and errors made during the prenatal diagnosis are discussed. Diagnosis of Down's syndrome in twins caused difficulties due to an altered phenotype associated with bilateral anophthalmos.

Keywords: dichorionic twins, monozygotic twins, anophthalmos, microphthalmos, Down Syndrome, zygoty, karyotype, phenotype, genetic counseling

■ ВВЕДЕНИЕ

Формирование зрительного анализатора начинается с 4-й недели эмбрионального развития. Наиболее тяжелой врожденной патологией является анофтальмия/микрофтальмия (АМ). Частота АМ составляет 1–3 на 10 000 рождений [1]. АМ чаще является двусторонним процессом, за исключением изолированной микрофтальмии, которая обычно бывает односторонней. АМ в 32–39% случаев сочетается с другими аномалиями развития. В 20% случаев дети с АМ имеют колобому и задержку психического развития [2–5]. Этиологически АМ может быть связана с генетическими факторами или может быть следствием тератогенного воздействия неблагоприятных факторов. Тератогенные причины возникновения АМ составляют незначительную часть среди всех причин возникновения данной патологии. Наиболее доказанным фактором является воздействие инфекционных агентов: краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмы. Кроме того, описан тератогенный эффект алкоголя, лекарственных средств (ретиноиды, талидомид). АМ часто входит в состав генетических синдромов. Наследственные причины, приводящие к развитию АМ, разнообразны и могут быть связаны с хромосомным дисбалансом или мутациями многочисленных генов. Синдром Патау является самым частым хромосомным заболеванием, при котором встречается АМ. До 20% случаев трисомии 13 сопровождаются АМ [1]. Описаны микроделеционные и микродупликационные синдромы, такие как 4p-синдром (OMIM 194190) или дупликации 3q, 4p, 10q регионов. Применение аCGH позволяет установить причины у 10–15% пациентов с хромосомной природой данного заболевания. При изолированной форме АМ хромосомные аномалии устанавливаются достаточно редко [6].

Согласно опубликованным данным, генная природа АМ очень гетерогенна. Сотни генов вовлечены в формирование и развитие зрительного анализатора. Около 30 генов описано в семьях с повторными случаями изолированной АМ. Очень незначительное количество генов имеет корреляцию с фенотипом [7]. Так, ген SOX2 коррелирует с тяжелым проявлением АМ и встречается у 10–15% пораженных индивидов. Следующими по частоте являются гены OTX2 (2–5% случаев АМ), RAX (3%), FOXE3 (2,5%), PAX6 (2%). Ряд авторов считают, что проводить поиск мутации следует у пациентов с тяжелым и/или двусторонним проявлением аномалии и это позволит установить причину заболеваний у 20% пробандов [8]. Причем при тестировании двусторонней, тяжелой анофтальмии удастся установить генный дефект в 50% случаев, а при односторонней микрофтальмии – только у 10%. Сочетание микроматричного анализа и тестирования частых генов позволяет установить этиологию в 75% случаев тяжелой, двусторонней АМ и только в 20% – при менее тяжелой и односторонней АМ [9]. В литературных источниках не так много массивных исследований, посвященных применению высокопроизводительного секвенирования (NGS) при

AM. Так, в исследовании Slavotinek et al. (2015) применение NGS у пациентов с AM позволило установить диагноз лишь в 14% случаев (4/28) [10].

Синдром Дауна (СД) – наиболее частая форма трисомии хромосом человека, выделенная в самостоятельную нозологическую единицу английским врачом John Langdon Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия», представляет собой комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР) с характерными аномалиями черепа и лица. СД относится к группе нелетальных состояний, что делает актуальными профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с этой патологией.

Многоплодная беременность встречается с частотой 1:100 рождений. Две трети всех многоплодных беременностей являются дизиготными (ДЗ). Известно, что ДЗ-двойни всегда имеют две плаценты и два амниотических мешка, то есть двойня является дихориальной (ДХ) диамниотической (ДА). При ДХ-двойне плаценты могут быть как раздельными, так и сросшимися. При раздельном положении и амниотические оболочки, и сами плаценты представляют собой независимые и несвязанные анатомические структуры. Сросшиеся ДХ-последы могут выглядеть по-разному. При полном слиянии плаценты срастаются между собой и разделены только общей амниотической перегородкой, которая при воздействии смещается труднее по сравнению с монохориальной (МХ) [11–13]. При ДХ перегородка состоит из двух слоев амниотических оболочек и париетального трофобласта, располагающегося между ними. В каждом седьмом случае ДХДА-двойни при одинаковом поле плодов двойня является монозиготной (МЗ). Две плаценты при МЗ-происхождении близнецов формируются при делении зиготы в первые 3 суток.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клиническое наблюдение ДХДА МЗ двойни, завершившейся рождением двух девочек с двусторонним анофтальмом и трисомией 21.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Voluson 730 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) датчика.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя», г. Минск. Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка А. 21 года была проконсультирована в РНПЦ «Мать и дитя» в связи с рождением ребенка с односторонним микрофтальмом. Ребенок родился от второй беременности, осложненной преэклампсией легкой степени и анемией средней степени. Мальчик родился доношенным с массой 3050 г, длиной тела 50 см, окружностью головы 34 см, оценкой по шкале Апгар 8/9. В неонатальном периоде проходил стационарное лечение в связи с внутриутробной инфекцией (ВУИ). С рождения у ребенка наблюдался микрофтальм справа. При осмотре мальчика в возрасте 2 лет показатели физического развития соответствовали возрастной норме и составляли

25–50 р.с. [14]. Задержки психоречевого развития не отмечалось. Определялись лицевые дисморфии: короткая глазная щель справа, широкая переносица. По данным УЗИ структур зрительного анализатора установлено уменьшение объема глазного яблока справа. Девочка от первой беременности здорова.

Учитывая то, что семейный анамнез не отягощен, а мальчик имел односторонний микрофтальм, риск повторного рождения ребенка с микрофтальмом в семье оценен в 4,5% (низкий), поскольку аномалия рассматривалась как спорадическая или же возникшая в результате тератогенного воздействия (ВУИ). Тем не менее семье рекомендовано при следующей беременности наблюдение в РНПЦ «Мать и дитя».

Третья беременность наступила через год. При УЗИ установлена ДХДА-двойня. В ходе УЗ-осмотра четко определялись два хориона, расположенные раздельно. Межамниотическая перегородка толстая, λ -признак положительный. Копчиково-тазовой размер (КТР) первого плода был 53,8 мм, толщина воротникового пространства (ТВП, NT) – 1,6 мм, КТР второго плода – 49,5 мм, ТВП – 1,2 мм. Проведен комбинированный скрининг на выявление группы риска по СД: 1-й плод – АФП 0,68 Мом, ХГ 1,14 Мом, РАРРА 0,12 Мом, риск 1:1682; 2-й плод – АФП 0,70 Мом, ХГ 1,26 Мом, РАРРА 0,13 Мом, риск 1:4862. При УЗИ в 20 недель беременности врожденной патологии развития не выявлено. Из протокола осмотра следует, что хрусталики визуализированы у обоих плодов. В 26 недель гестации при УЗИ у одного из плодов диагностирована вентрикуломегалия. В обоих случаях двойня описана как ДХДА. Беременность осложнилась эндоцервицитом, истмико-цервикальной недостаточностью, острой респираторной инфекцией в 33 недели гестации. Беременность протекала с угрозой выкидыша и преждевременных родов. Пациентка четыре раза госпитализировалась в отделения патологии беременности.

Роды произошли в 37–38 недель гестации (260 дней) девочками массой 2680 г (рост 46 см, окружность головы 33 см) и 2260 г (рост 45 см, окружность головы 33 см). Обе девочки имели оценку по шкале Апгар 8/8 баллов. Показатели физического развития первого ребенка из двойни при рождении соответствовали 25–50 р.с., второго – 10 р.с. с учетом гестационного возраста [15]. У обеих девочек с рождения диагностирован двусторонний анофтальм, в связи с чем проведен первичный осмотр врачом-генетиком в возрасте 10 суток.

Повторный осмотр второго ребенка из двойни выполнен в 6 месяцев. Ребенок находился в стационаре, и к нему был приглашен генетик. Отмечались множественные черепно-лицевые дисморфии: брахицефалия с выступающими лобными буграми и плоским затылком, сглаженные орбиты, резко укороченные глазные щели, плоский лицевой профиль, широкая спинка носа, сглаженный длинный фильтр, диспластичные ушные раковины с упрощенным рисунком, также определялись мышечная гипотония, брахидактилия кистей и стоп, клинодактилия V пальцев кистей. По данным компьютерной томографии головного мозга и лицевых структур установлено, что глазные яблоки резко уменьшены в объеме, без структурной дифференцировки тканей (рудиментарны). По результатам эхокардиографии установлен ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, высокая легочная гипертензия, потребовавшие оперативного лечения. С учетом множественных пороков развития выполнено цитогенетическое исследование лимфоцитов крови, позволившее установить хромосомное заболевание – трисомию 21.

После получения результатов кариотипирования для осмотра и дообследования был приглашен другой близнец (первый из двойни). Его фенотип был идентичен. Проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов, и установлен кариотип – 47,XX+21. Таким образом, у второго ребенка также диагностирован СД.

В нашем наблюдении наличие тяжелого двустороннего поражения зрительного анализатора значительно видоизменило клинический фенотип, что затруднило для педиатров клиническую диагностику трисомии 21 в период новорожденности. Это связано с тем, что АМ не является патогномоничным клиническим признаком СД. Кроме того, задержку психоречевого развития у обоих детей специалисты связывали с тяжелым поражением глазного анализатора. Наличие мышечной гипотонии, брахидактилии, ВПС в сочетании с лицевыми дисморфиями позволило предположить хромосомную патологию только в возрасте 6 месяцев. С учетом старшего sibса с микрофтальмом в семье мы считаем, что девочки имеют «двойную» не связанную друг с другом патологию – хромосомное заболевание и моногенную болезнь с ауто-сомно-рецессивным типом наследования.

Пrenатальная диагностика ВПР зрительного анализатора не так проста. Как правило, при УЗИ оцениваются глазницы, их размер и форма, что позволяет заподозрить гипо- или гипертелоризм. О размере глазного яблока и его наличии судить сложно, и чаще всего диагностическим маркером является визуализация хрусталика. Кучева Е.Л. с соавторами в 2019 г. описали успешную пренатальную диагностику двустороннего АМ в семье, имеющей ребенка с односторонним микрофтальмом. При УЗИ в сроке гестации 19–20 недель не были визуализированы хрусталики, что позволило диагностировать двусторонний анофтальм, который затем подтвердился морфологически [16]. К сожалению, в представленном нами клиническом наблюдении, несмотря на настороженность в отношении АМ, сознательную оценку хрусталиков, мы не смогли диагностировать АМ пренатально.

Частота диагностики СД у одного плода из двойни составляет 0,2%. МЗ-двойни являются результатом оплодотворения единственной яйцеклетки. Описано сочетание СД с агенезией мозолистого тела у двух детей из МЗ-двойни [17]. Однако часто МЗ-близнецы различаются по массе на момент рождения, по генетическим заболеваниям и врожденным аномалиям. Фенотипические различия не всегда видны и могут быть едва уловимы. В литературе отмечены наблюдения СД у обоих МЗ-близнецов с различными клиническими проявлениями. В нашем клиническом наблюдении диагноз СД не был поставлен новорожденным, несмотря на то что это один из наиболее знакомых для врачей-педиатров и неонатологов генетических диагнозов. Фенотип СД характерный, и антимонголоидный разрез глаз является одним из мажорных признаков. АМ у обоих детей изменила фенотип, что повлекло за собой несвоевременную постановку диагноза, и только сочетание гипотонии, ВПС и брахидактилии навело врача-генетика на мысль о возможности хромосомной болезни. Поскольку беременность была ДХДА, двойня рассматривалась как ДЗ. Учитывая ауто-сомно-рецессивный вариант наследования, АМ у обеих девочек при ДЗ-тройне нами первоначально объяснялась высоким 25% риском. Даже получив результат трисомии 21 у одного ребенка, мы по-прежнему предполагали ДЗ-двойню. Тем не менее наш предыдущий опыт работы показал необходимость проведения унифицированного обследования всех детей от многоплодной беременности. Поэтому было назначено кариотипирование sibсу с более мягкими клиническими проявлениями (отсутствие

ВПС и менее выраженная гипотония). Кариотип оказался 47,XX+21. Таким образом, МЗ-двойня изначально была анеуплоидной по 21-й хромосоме и, вероятно, имела рецессивную мутацию АМ в гомозиготном состоянии. Затем в течение первых 3 суток произошло деление с формированием ДХДА-двойни с СД и АМ у обоих плодов. В настоящее время планируется проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований для уточнения мутации, обуславливающей АМ в данной семье.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение показывает возможность сочетанной генетической патологии, не связанной друг с другом. Наличие АМ у обоих плодов затруднило своевременную постановку диагноза СД. Многоплодная беременность всегда осложняет проведение пренатального скрининга хромосомных болезней, в частности СД. УЗ-маркеры хромосомных болезней у плодов не сработали, данные биохимического скрининга нивелировались двойней. Односторонний микрофтальм у первого ребенка и данные акушерского анамнеза говорили в пользу тератогенной природы ВПР. Однако по факту рождения двух МЗ-сибсов с двусторонним АМ можно говорить о моногенном наследовании данного заболевания в семье, что необходимо учитывать при проведении подготовки к следующей беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chambers T.M., Agopian A.J., Lewis R.A., Langlois P.H., Danysh H.E., Weber K.A., Shaw G.M., Mitchell L.E., Lupo P.J. (2018) Epidemiology of anophthalmia and microphthalmia: Prevalence and patterns in Texas 1999–2009. *American journal of medical genetics Part A*, vol. 176, pp. 1810–1818.
2. Kallen B., Tornqvist K. (2005) The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *European journal of epidemiology*, vol. 20, pp. 345–350.
3. Kallen B., Robert E., Harris J. (1996) The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *International journal of epidemiology*, vol. 25, pp. 1009–1016.
4. Morrison D., FitzPatrick D., Hanson I., Williamson K., van Heyningen V., Fleck B., Jones I., Chalmers J., Campbell H. (2002) National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (mac) in Scotland: Investigation of genetic aetiology. *Journal of medical genetics*, vol. 39, pp. 16–22.
5. Shaw G.M., Carmichael S.L., Yang W., Harris J.A., Finnell R.H., Lammer E.J. (2005) Epidemiologic characteristics of anophthalmia and bilateral microphthalmia among 2.5 million births in California, 1989–1997. *American journal of medical genetics Part A*, vol. 37, pp. 36–40.
6. Brooks B.P., El T. (2005) *Congenital malformations of the eye*. Philadelphia Lippincott.
7. Slavotinek A. (2019) Genetics of anophthalmia and microphthalmia. Part 2: Syndromes associated with anophthalmia-microphthalmia. *Human genetics*, vol. 138, pp. 31–846.
8. Chassaing N., Causse A., Vigouroux A., Delahaye A., Alessandri J.L., Boespflug-Tanguy O., Boute-Benejean O., Dollfus H., Duban-Bedu B., Gilbert-Dussardier B., Giuliano F., Gonzales M., Holder-Espinasse M., Isidor B., Jacquemont M.L., Lacombe D., Martin-Coignard D., Mathieu-Dramard M., Odent S., Picone O., Pinson L., Quelin C., Sigaudy S., Toutain A., Thauvin-Robinet C., Kaplan J., Calvas P. (2014) Molecular findings and clinical data in a cohort of 150 patients with anophthalmia/microphthalmia. *Clinical genetics*, vol. 86, pp. 326–334.
9. Gerth-Kahlert C., Williamson K., Ansari M., Rieger J.K., Hingst V., Zimmermann T., Tech S., Guthoff R.F., van Heyningen V., Fitzpatrick D.R. (2013) Clinical and mutation analysis of 51 probands with anophthalmia and/or severe microphthalmia from a single center. *Molecular genetics & genomic medicine*, vol. 1, pp. 15–31.
10. Slavotinek A.M., Garcia S.T., Chandratillake G., Bardakjian T., Ullah E., Wu D., Umeda K., Lao R., Tang P.L., Wan E., Madiredy L., Lyalina S., Mendelsohn B.A., Dugan S., Tirsch J., Tischler R., Harris J., Clark M.J., Chervitz S., Patwardhan A., West J.M., Ursell P., de Alba Campomanes A., Schneider A., Kwok P.Y., Baranzini S., Chen R.O. (2015) Exome sequencing in 32 patients with anophthalmia/microphthalmia and developmental eye defects. *Clinical genetics*, vol. 88, pp. 68–73.
11. Harkevich O.N., Semenchuk V.L., Kleckij S.K., Saharov I.V. (2011) Anatomical and histological structure of the monochorionic and bichorionic placenta in biparous. *Vesci nac akademii navuk Belarusi*, vol. 3, pp. 35–43. (in Russian)
12. Benirschke K. (1995) The biology of the twinning process: How placentation influences outcome. *Seminars in perinatology*, vol. 19, pp. 342–350.
13. Gluhovec B.I., Gluhovec N.G. (2002) *Placenta pathology*. SPb.: Graal' (in Russian)
14. (2006) Who child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr.*, vol. 450, pp. 76–85.
15. Fenton T.R., Nasser R., Eliasziw M., Kim J.H., Bilan D., Sauve R. (2013) Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC pediatrics*, vol. 13, p. 92.
16. Kucheva E.L., Potolova E.V., Kopytova E.I. (2019). *Prenatal'naya diagnostika*, vol. 18, pp. 368–362. (in Russian)
17. Jacob F.D., Dobson L.J., Estroff J.A., Khwaja O.S. (2013) Monozygotic twins with trisomy 21 and partial agenesis of the corpus callosum. *Pediatric neurology*, vol. 48, pp. 314–316.