

# ANOMALII CROMOSOMIALE LA CUPLURILE CU NOU-NĂSCUȚI MORȚI SAU FEȚI PLURIMALFORMAȚI DECEDAȚI ÎN PERIOADA NEO-NATALĂ

ANCA MITROI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

**Cuvinte cheie:** anomalii cromosomiale echilibrate, translocație reciprocă, translocație Robertsoniană

**Rezumat:** Lucrarea își propune identificarea tipului și frecvenței anomaliilor cromosomiale la cuplurile cu nou-născuți morți sau feți plurimalformați decedați în perioada neo-natală, precum și identificarea unor particularități ale acestor cupluri. Studiul a fost realizat pe 32 de cupluri care au prezentat în antecedente nou-născuți morți sau feți decedați neo-natal plurimalformați. Cuplurile au fost investigate prin efectuarea anamnezei medicale personale și familiale și efectuarea cariotipului constituțional pentru ambii membri. Pentru a identifica caracteristicile cuplurilor cu anomalii cromosomiale a fost realizată analiza bivariată. Pe acest lot au fost identificate anomalii cromosomiale cu o frecvență generală de 4,68%. Anomaliile cromosomiale de structură echilibrate identificate au fost reprezentate de translocații reciproce (n=2) și translocații Robertsoniene (n=1). Analiza bivariată a relevat diferențe semnificative statistic la cuplurile cu anomalii cromosomiale în ceea ce privește vârsta medie a consultanților, prezența avorturilor spontane în antecedente și anamneza familială pozitivă pentru tulburări ale funcției de reproducere.

**Keywords:** chromosomal abnormalities, reciprocal translocation, Robertsonian translocation

**Abstract:** The paper aims to identify the type and frequency of chromosomal abnormalities in couples with malformed stillbirths or infants deceased, as well as to identify the particularities in such couples. The study was accomplished on 32 couples who had malformed stillbirths or infants deceased. Both members of the couples were investigated through medical and familial anamnesis and conventional cytogenetic analyses. For the identification of couple's characteristics with chromosomal abnormalities, bivariate analysis was realized. In this group of patients, the overall frequency of chromosomal abnormalities was of 4.68%. The balanced chromosomal abnormalities identified were: reciprocal (n=2) and Robertsonian translocations (n=1). Bivariate analyzes revealed the statistical significant differences in male and female age, presence of spontaneous abortion and familial anamnesis positive for reproduction failure in the couples with chromosomal abnormalities.

## INTRODUCERE

Nou-născuții morți (după vârsta de 25 de săptămâni de vârstă gestațională) sunt rezultatul unor cauze multiple și variate, între 5-10% din cazuri fiind datorate prezenței anomaliilor cromosomiale.(1)

Decesele neonatale (0-4 săptămâni după naștere) sunt determinate de cauze prenatale, anomaliile cromosomiale înregistrându-se la 2-5% din cazuri.(1) O parte din sindroamele plurimalformative de cauză cromosomală din rândul nou-născuților morți sau deceselor neo-natale se datorează prezenței la unul din părinți a unei anomalii cromosomiale echilibrate. Astfel purtătorii de translocații reciproce echilibrate au un risc variabil cuprins între 1-20% de a avea un copil cu sindrom plurimalformativ datorat unei aneusomii segmentare, risc dependent de tipul translocației și sexul părintelui purtător.(1,2) La purtătorii de translocații Robertsoniene riscul de apariție al unor descendenți anormali diferă în funcție de tipul cromosomilor implicați în translocație (omologi sau neomolgi) și de sexul părintelui purtător.(1,2) În cazul inversiilor pericentrice, alte anomalii cromosomiale echilibrate, prezente la unul din membrii cuplului, aceștia au risc cuprins între 5-10% în funcție de mărimea și poziția inversiei, precum și de cromosomul implicat.(2)

## SCOP

Dat fiind rolul anomaliilor cromosomiale echilibrate la unul din membrii cuplului implicate în etiologia apariției nou-născuților morți sau feților plurimalformați decedați în perioada neo-natală, lucrarea își propune identificarea tipului și frecvenței anomaliilor cromosomiale implicate în etiologia acestei tulburări a funcției de reproducere, precum și identificarea unor caracteristici specifice la cuplurile cu nou-născuți morți sau feți plurimalformați decedați în perioada neo-natală.

## MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Studiul observațional retrospectiv a fost efectuat pe un număr de 32 de cupluri. Criteriile de includere în studiu au fost reprezentate de existența în antecedente a nou-născuților morți sau a copiilor decedați în perioada neo-natală la care examenul necroptic a relevat prezența sindroamelor plurimalformative sau a anomaliilor congenitale multiple.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de existența sindroamelor plurimalformative sau a anomaliilor congenitale determinate de expunerea maternă la agenți teratogeni în timpul sarcinii (agenți biologici, agenți chimici, agenți fizici) sau de starea patologică a mamei (diabetul zaharat, fenilcetonuria maternă, lupus eritematos sistemic, boala Graves).

<sup>1</sup>Autor corespondent: Anca Mitroi, Blv. Tomis, Nr. 145, Constanța, România, E-mail: ank\_mitroi@yahoo.com, Tel: +40723 398798  
Articol intrat în redacție în 24.09.2012 și acceptat spre publicare în 06.11.2012  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2012;2(4):100-102

## ASPECTE CLINICE

Cuplurile care au îndeplinit criteriile mai sus menționate au fost investigate prin completarea unei fișe tip de investigație care a conținut date despre anamneza medicală personală și familială, date despre examenul clinic și investigații paraclinice pentru ambii membrii.

Ambii membrii ai cuplului au fost investigați citogenetic prin analiza cromozomilor efectuată prin tehnica standard a culturii limfocitelor din sângele periferic, urmate de bandare G conform protocoalelor standard.(3) Pentru obținerea unui nivel crescut de rezoluție a bandării s-a realizat sincronizarea ciclului celular cu 5-fluorodeoxiuridină și timidină. Metafazele bandate care au conținut cromozomi nesuprapuși au fost analizate cu ajutorul unui microscop Zeiss Axioskope 4, folosind obiectivul 100X, iar cariotiparea s-a realizat cu ajutorul software-ului Ikaros de la MetaSystems. Pentru fiecare caz luat în studiu au fost evaluate 30-50 de metafaze și cariotipate minim 5 celule.

Pentru a stabili semnificația dintre diferitele variabile care au caracterizat cuplurile cu anomalii cromosomiale și cele fără anomalii cromosomiale am realizat analiza bivariată, folosind testul t-student sau  $\chi^2$ . Am considerat valorile lui p ca fiind semnificative statistic pentru  $p < 0,05$ .

### REZULTATE

Din cele 32 de cupluri, 15 au prezentat în antecedentele reproductive nou-născuți morți plurimalformați, iar 17 cupluri au prezentat feți plurimalformați care au decedat în prima lună de viață.

Cuplurile introduse în studiu au prezentat următoarele caracteristici:

- vârsta maternă a variat între 20 și 38 de ani, cu o vârstă medie de 28,88 de ani;
- vârsta paternă a variat între 23 și 38 de ani, vârsta medie paternă fiind de 30,38 de ani;
- antecedentele reproductive au relevat prezența avorturilor spontane la 47% din cupluri al căror număr a variat între 1-5 avorturi spontane. Numai 20% din cupluri au prezentat avorturi spontane recurente în primul trimestru al sarcinii.
- anamneza familială a fost pozitivă pentru 31% din cupluri pentru tulburări ale funcției de reproducere (avorturi spontane 19%, copii cu sindroame plurimalformative 9%, sterilitate primară 3%);
- nou-născuții morți plurimalformați și feți plurimalformați decedați în perioada neo-natală au fost diagnosticați cu sindrom Down (25%), sindrom Patau (19%), sindrom Edwards (6%), asociație malformativă VACTER (9%) și alte sindroame plurimalformative (41%). Confirmarea citogenetică a sindromului a fost realizată pentru 56% din cazuri;
- examenul clinic efectuat la ambii membrii ai cuplului nu a relevat particularități. Indicele de masă corporal matern a variat între 18,37 – 27,89 kg/m<sup>2</sup>, cu o valoare medie de 21,94 kg/m<sup>2</sup> și o deviație standard de 2,30 kg/m<sup>2</sup>. Marea majoritate a consultanțelor (91%) au prezentat un indice de masă corporală corespunzător unei greutate normale (18,50 – 24,99 kg/m<sup>2</sup>), 6% din consultanțele au avut un indice de masă corporală corespunzător pentru supraponderabilitate (25 – 29,99 kg/m<sup>2</sup>), iar 3% din consultanțele au fost subponderale (indice de masă corporală <18,50 kg/m<sup>2</sup>). Indicele de masă corporală paternă a variat între 15,23 – 21,63 kg/m<sup>2</sup>, cu o valoare medie de 18,35 kg/m<sup>2</sup>.

Efectuarea analizei citogenetice la ambii membrii ai cuplului a relevat prezența de anomalii cromosomiale

echilibrate cu o incidență generală de 4,68% din cazuri. Frecvența anomaliilor cromosomiale pentru sexul feminin a fost 6,24%, iar pentru sexul masculin a fost 3,12%, cu un sex ratio femin la masculin de 2:1. Anomaliile cromosomiale identificate au fost reprezentate de două translocații reciproce și o translocație Robertsoniană (tabelul nr. 1).

**Tabelul nr. 1. Anomaliile cromosomiale identificate pe lotul nostru**

Anomalia cromosomială	Sex feminin cu anomalii cromosomiale (n=2)	Sex masculin cu anomalii cromosomiale (n=1)
Translocații reciproce ale autosomilor	46,XX,t(4;8)(p16;p23)	46,XY,t(11;18)(p15;p11.1)
Translocații Robertsoniane	45,XX,rob(13q;21q)	-

Translocația t(4;8)(p16;p23) a fost identificată la sexul feminin la un cuplu care a prezentat 4 avorturi spontane precoce și un nou-născut mort cu fenotip sugestiv pentru sindromul Wolf-Hirschhorn, datorită segregării adiacente 1 a translocației (del 4/dup 8).

Translocația t(11;18)(p15;p11) a fost identificată la sexul masculin, un cuplu care a prezentat două avorturi spontane în primul trimestru al sarcinii și un nou-născut mort de sex feminin cu fenotip sugestiv pentru trisomia 18, datorită probabil segregării 3:1 a translocației.

Translocația t(13q;21q) a fost identificată la sexul feminin la un cuplu cu două avorturi spontane și făt cu fenotip de sindrom Down.

Efectuarea analizei bivariante între cuplurile cu anomalii cromosomiale și cele fără anomalii cromosomiale (tabelul nr. 2) a relevat prezența de diferențe semnificative statistice pentru următoarele variabile:

- vârsta consultanțelor a fost mai mică la cuplurile cu anomalii cromosomiale;
- numărul mediu de avorturi spontane recurente a prezentat o creștere semnificativă statistic la cuplurile cu anomalii cromosomiale față de cele fără anomalii cromosomiale;
- anamneza familială a relevat prezența tulburărilor funcției de reproducere în familiile consultanțelor în proporție de 100% la cuplurile cu anomalii cromosomiale față de 24% la cuplurile fără anomalii cromosomiale.

**Tabelul nr. 2. Analiza bivariată a cuplurilor cu nou-născuți morți plurimalformați sau cu decese neo-natale de feți plurimalformați, cu și fără anomalii cromosomiale**

	Anomaliile cromosomiale la cuplurile cu nou-născuți morți plurimalformați sau cu decese neo-natale de feți plurimalformați		
	Nu N=29	Da N=3	P
Vârsta maternă (ani)	29,31±3,86	24,67±0,58	0,049
Vârsta paternă (ani)	30,79±3,65	26,33±1,53	0,047
Nr. mediu avorturi spontane	0,79±1,29	2,67±1,25	0,022
Greutatea mamei (kg)	59,17±4,92	55,33±5,83	0,214
Înălțimea mamei (m)	1,64±0,05	1,68±0,04	0,119

## ASPECTE CLINICE

IMC mamă (kg/m <sup>2</sup> )	22,18±2,26	19,56±1,21	0,06
Înălțimea tatălui (m)	1,79±0,05	1,81±0,02	0,601
Greutatea tatălui (kg)	86,90±18,6	82±5,29	0,657
IMC tată (kg/m <sup>2</sup> )	18,49±1,84	16,98±2,13	0,190
Anamneza familială pozitivă	24% (29)	100% (3)	0,040
Contraceptive orale	31% (9)	33% (1)	0,560
Copii sănătoși	38% (11)	0	0,496
Vârsta gestațională (săptămâni)	35,52±3,43	38±2	0,232

### DISCUȚII

Datele din literatură semnalează faptul că obezitatea maternă din timpul sarcinii este unul din factorii cel mai frecvent implicați în etiologia morții intrauterine a fătului. Pe lotul nostru am exclus implicarea acestui factor în etiologia deceselor perinatale deoarece, în urma calculării indicelui de masă corporală în funcție de greutate și înălțime, majoritatea consultanților (91%) au prezentat valori normale, 6% au fost supraponderale, iar 3% subponderale.

Efectuarea analizei citogenetice la ambii membrii ai cuplului a relevat prezența anomaliilor cromosomiale echilibrate la unul din membrii cuplului a prezentat o frecvență generală de 4,68%, frecvența fiind asemănătoare cu cea depistată în alte studii.(4,5)

Frecvența pe sexe a anomaliilor cromosomiale, împreună cu raportul feminin:masculin sunt de asemenea similare cu cele depistate în alte studii.(4,5) Predominanța la sexul feminin a anomaliilor cromosomiale echilibrate se datorează faptului că anomaliile cromosomiale care sunt asociate cu fertilitatea la sexul feminin determină sterilitate la sexul masculin.

Tipul anomaliilor cromosomiale depistate pe lotul nostru este similar cu cel depistat în alte studii.(4,5)

Diferența semnificativă statistic în ceea ce privește vârstele consultanților subliniază rolul anomaliilor cromosomiale echilibrate în producerea gameților anormali din punct de vedere genetic de la vârste relativ tinere ale consultanților, care conduc la nașterea unor feți cu sindroame plurimalformative de etiologie cromosomală. În funcție de modalitatea de segregare a anomaliilor cromosomiale, anomalia la produsul de concepție fie este compatibilă cu supraviețuirea, sarcina evoluând până la termen, când, datorită unei complicații a malformațiilor asociate, determină decesul fătului plurimalformat, fie este incompatibilă cu supraviețuirea, produsul de concepție fiind avortat spontan, explicându-se astfel și diferența semnificativă statistic a avorturilor spontane recurente.

Anamneza familială pozitivă pentru tulburări ale funcției de reproducere în familiile cuplurilor cu anomalii cromosomiale poate semnifica transmiterea în familie a cromosomilor derivativi în varianta echilibrată, sugerând necesitatea investigării citogenetice a familiei.

### CONCLUZII

Anomaliile cromosomiale echilibrate prezente la unul din membrii cuplului reprezintă factori importanți în etiologia nou-născuților morți sau deceselor neo-natale de feți plurimalformați. La cuplurile cu nou-născuți morți plurimalformați, probabilitatea depistării unei anomalii cromosomiale echilibrate la unul din membrii este crescută

dacă sunt prezente asociat și avorturi recurente, vârsta membrilor cuplurilor este sub 30 de ani, iar anamneza familială semnalează prezența altor cazuri de tulburări ale funcției de reproducere.

### REFERINȚE

1. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;81:171-176.
2. Schreck R, Silverman N. Fetal loss. In Emery and Rimoin's *Principles and Practice of Medical Genetics*, ed. V, Churchill Livingstone; 2007. p. 106-128.
3. Dracopli DJ, Haines JL, Korf BR, et al. Short protocols in human genetics – a compendium from current protocols in human genetics, Wiley; 2004. p. 4.2,4.4,4.14-4.17.
4. Dubey S, Chowdhury MR, Prahlad B, Kumar V, Mathur R, Hamilton S, Kabra M, Menon PS, Verma IC. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions-an experience of 742 couples (1484 cases), *Indian J Hum Genet.* 2005;11(2):94-98.
5. Meza-Espinoza JP, Anquiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders, *Gynecol Obstet Invest.* 2008;66(4):237-240.