

Sy Patau: Trisomija 13

Ajiša Hajrović¹, Ibrahim Preljević², Šefcet Hajrović³, Jasmin Nurković⁴, Nebojša Milosavljević³, Samra Hajrović⁵

¹Opšta bolnica Novi Pazar, Ginekološko Akušersko odeljenje

²Služba za patologija i Sudsku medicinu

³Opšta bolnica Novi Pazar, Hirurško odeljenje

⁴Državni univerzitet u Novom Pazaru, Departman za biomedicinske nauke

⁵Opšta bolnica Novi Pazar, Hirurško odeljenje

⁵Medicinski fakultet Kragujevac

Apstrakt

Trizomija 13 (Patau sindrom) je ozbiljan klinički entitet. 85% pacijenata ne preživi duže od godinu dana, a većina umire pre nego što napuni šest meseci. Mi prikazujemo žensko novorođenče, uzrasta 30 dana, treće dete iz kontrolisane trudnoće, koje je imalo trizomiju 13. hromozoma. Dete je rođeno u terminu, vaginalnim putem, težine 3200 grama. Drugi dan života razvija respiratorni distres, pa je prevedeno u KBC Kragujevac. Na prvom kliničkom pregledu konstatovan je rascep primarnog i sekundarnog nepca, ASD, stenoza rami AP, polidaktilija desnog stopala, microcornea i microftalmia. Posle 27 dana hospitalizacije u KBC Kragujevac, prebačeno je u Institut za majku i dete Novi Beograd, gde je umrlo posle tri dana od dana prijema. Tokom hospitalizacije uzet je uzorak krvi za određivanje kariotipa. Roditeljima je savetovano da u slučaju ponovnih trudnoća dođu u genetičko savetovalište Instituta za prenatalnu dijagnostiku.

Ključne reči: Patau syndrom, trizomija 13, hromozomopatija, novorođenče.

Uvod

Trizomija 13 (takođe poznata kao Patau sindrom) je genetski poremećaj u kome osoba ima tri kopije genetskog materijala na hromosomu 13, umesto uobičajenih dva primerka. Retko, ekstra materijal može biti vezan za drugi hromozom (translokacija)¹.

Sindrom je otkrio i opisao prvi put Klaus Patau (Klaus Patau) 1960. godine. Označava se 47 XX+13 ili 47 XY+13, u zavisnosti od pola¹. Učestalost sindroma je oko 1:8000 -12000 zivorođenčadi. Specifičan etiološki faktora za nastanak ovog sindroma nije nađen, ali postoji značajna povezanost sa starošću porođilja. U normalnim somatskim ćelijama čoveka broj hromozoma je 46, a u malom broju slučajeva, oko 5%, može se javiti i tzv. mozaicizam, pri kome postoje dve ćelijske linije: jedna sa normalnim brojem hromozoma, a druga sa trizomijom hromozoma 13. Obično su ovakve osobe sa blažim simptomima i lakšim oblikom bolesti^{2,3}.

Poremećaj se manifestuje multiplim anomalijama: rascep usne, vilice i nepca (heliognatopalatoshiza), mentalna retardacija, polidaktilija, pupčana i preponska kila, mala glava (mikrocefalija), teške malformacije

Trisomy 13 (Sy Patau)

Ajisa Hajrovic¹, Ibrahim Preljevic², Šefcet Hajrovic³, Jasmin Nurkovic⁴, Nebojsa Milosavljevic³, Samra Hajrovic⁵

¹General Hospital in Novi Pazar, Department of Gynecology and Obstetrics

²Department of Pathology and Forensic Medicine

³General Hospital in Novi Pazar, Surgical Department

⁴State University of Novi Pazar, Department of Biomedical Science

⁵General Hospital in Novi Pazar, Surgical Department

⁵ Medical Faculty Kragujevac

Abstract

Trisomy 13 (Sy Patau) is a clinically severe entity. 85% of the patients do not survive beyond one year, and most children die before completing six months of age. We report a female child, 30 day old, white, the third child of a non-consanguineous couple, who presented trisomy 13. The child was born at term, from a vaginal delivery, weighing 3200 g. The second day of life the development of respiratory distress translated into KBC Kragujevac (release list no.29623). The initial clinical examination detected shisis primariy and secunday palate, ASD, stenosis rami AP, polydactily pedis dextri, microcornea and microftalmia. After 27 days of hospitalization in KBC Kragujevac, transferred to the Institute for mother and child New Belgrade, where he died after three days of receipt. During hospitalization blood samples were taken for determination of kariotip. Parents are advised that in case of subsequent pregnancies occur in the genetic counseling of the Institute for prenatal diagnosis.

Key words: Patau's syndrome or T13, chromosomopathy, newborn.

mozga (arinencefalija), malformacije očiju (mikroftalmija ili anoftalmija), anomalije srca, bubrega (cistični bubrezi, potkovičasti bubrezi) i sistema za varenje, zbog čega samo oko 10% dece preživi prvu godinu života⁴.

Prenatalni skrining testovi, kao što su alphafetoprotein test i ultrazvuk trudnoće mogu otkriti markere mogućih hromozomskih poremećaja, ali ne mogu da postave dijagnozu. Samo genetski testovi kao što je amniocenteza i CVS (ili testove krvi posle rođenja bebe) mogu dati dijagnozu Patau sindroma. Takođe je moguće da će Patau sindrom biti otkriven kao uzrok gubitka trudnoće, ako par traži genetsku kariotipizaciju na bebu posle pobačaja ili prevremenog porođaja. Prognoza. Više od 80% dece sa trizomijom 13 umire u prvoj godini.

Trizomija 13 može se dijagnostikovati putem amniocenteze. Roditelji dece sa trizomijom 13 treba da imaju genetsko savetovalište da bi se izbeglo još jedno dete sa ovim sindromom. Tretman. Tretman varira od deteta do deteta izavisi od specifičnih simptoma.

Prikaz slučaja

Žensko novorođenče u 27–om danu života, treće dete iz treće kontrolisane trudnoće, porođaj u terminu prirodnim putem, TM 3200g, TD 53cm, OG 36cm, AS nepoznat. Po rođenju dijagnostikovao primarni i sekundarni rascep nepca. U drugom danu života zbog razvoja znakova respiratornog distresa prevedeno u Centar za neonatologiju KC Kragujevac. Tokom hospitalizacije je primenjivana oksigenoterapija, antibiotska terapija (Longaceph, amikacin, Vankomycin, Diflucan, na osnovi antibiograma) i antikonvulzivna terapija.

Ultrazvučnim pregledom srca dijagnostikovano je postojanje hemodinamski značajnog atrijsalnog septalnog defekta (ASD). Zbog prisustva pridruženih anomalija urađen je kariotip kojim je utvrđeno postojanje trizomije hromozoma broj 13 - Sy Patau.

Status na prijemu u OIN: Žensko novorođenče u 27–om danu života, TM 2800g, budno, afebrilno, slabog plača i otežanog disanja, sa kompletnim rascepom primarnog i sekundarnog nepca. Grudni koš simetrično respiratorno pokretan. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, šum se ne čuje. Ekstermiteti bez edema. polidaktilija desnog stopala, 6 prstiju. Sindaktilija petog i šestog prsta desnog stopala. Neurološki status: prisutna spontana motorika, tonus muskulature ekstremiteta uredan.

Laboratorijske i druge analize: Krvna grupa AB Rh pozitivna; Coombs negativan. Hgb 109; Er 3,23; Le 20,5; Tr 232; proteini 55; albumini 39; glikemija 3,8; urea; kreatinin 62; tCO₂ 24; K 4,7; Na 147; Cl 108; Ca 2,76; Mg 0,89; P 2,31; SGOT 37; SGPT 24; CRP: 2,1mg/l. Gasne analize: pH 7,253; pCO₂ 37,7; pO₂ 70,0; HCO₃ 16,1; ABE-10,1. Kariotip: u radu. Hemokultura i urinokultura: u radu.

Radiografija srca i pluća: prozračnost pluća normalna, srčana senka normalnog položaja, oblika i veličine.

UZ CNS-a: moždani parenhim se diferencira dobro. Znaci IVH i PVH se ne vide. Komorni sistem regularnog položaja i lumena.

UZ abdomena: ehosonografski nalaz na parenhimatoznim organima, na bubrezima u fiziološkim granicama.

Ehokardiografski nalaz: situs solitus. Adekvatne venske drenaže. Atrioventrikularni sklad: leva polovina veća od desne.

Zaključak: ASD, Stenosis rami AP, Sy Patau.

Na dan prevoda iz intenzivne nege na Hiruršku kliniku KC Kragujevac, 26.08.2011. godine u 09h, održan je konzilijum kome su prisustvovali otac i deda novorođenčeta, kojima je objašnjena priroda genetskog poremećaja koje dete ima, kao i klinički tok i prognoza pacijenta. Postignut je dogovor da se kod deteta primene samo palijativne mere lečenja. U slučaju naredne trudnoće potrebno je da se roditelji jave u genetsko savetovalište Instituta za neonatologiju, radi prenatalne dijagnostike. Istog dana je dete preminulo na Hirurškoj klinici KC Kragujevac.

Diskusija

Gotovo sve bebe sa trizomijom 13 imaju uočljive dismorfične karakteristike, kao i anomalije unutrašnjih organa. Klinički se ovaj sindrom karakteriše vrlo teškim malformacijama mozga (arinencefalija), očiju (mikroftalmija ili anoftalmija), rascepima usne, vilice i nepca (heliognatopalatoshiza), polidaktilijom (veći broj prstiju), anomalijama srca (defekti septuma), bubrega (cistični bubrezi, potkovičasti bubrezi) i digestivnog

trakta (malrotacije creva)^{4,5,6}. Preživljavanje preko nekoliko nedelja je veoma retko, a 50% dece umire u prva tri dana života. Naš pacijent imao je rascep usne i nepca (koji je prisutan u 80% odsto nosilaca ovog sindroma), polidaktiliju, mikroftalmiju i mikrokorneu. Nalaz ultrazvuka na CNS i abdomenu je bio uredan. Na ehokardiografiji se konstatovalo prisustvo velikog ASD defekta, stenoza grane a.pulmonalis i polidaktilija desnog stopala.

Genetički savet

Rizik za ponovno rađanje deteta sa Patau sindromom ili nekom drugom aneuploidijom je 1%. U svakoj sledećoj trudnoći bračnom paru treba savetovati prenatalnu citogenetičku analizu ploda. UZ pregled drugog trimestra detektuje dva tipa markera koji ukazuju na aneuploidije^{7,8}. Markeri krupnih strukturnih anomalija i „soft“ markeri za aneuploidije. U otkrivanju trizomija u ranom II trimestru trudnoće pomoću 2D i 3D ultrazvuka. Ovo su nespecifični markeri, tranzitni i mogu se detektovati u drugom trimestru (16 nedelja gestacije), a u njih spadaju: zadebljanje vratne brazde; skraćanje femura i humerusa; blaga hidronefroza; pojačana ehogenost crevnih vijuga; ehogeni intrakardijalni fokus i ciste pleksusa horioideusa^{8,9,10}.

Zaključak

Detekcija bilo kakvog abnormalnog nalaza tokom ultrazvučnog pregleda trudnice zahteva detaljan pregled iskusnog ultrasoničara (na adekvatnoj opremi). Ukoliko se radi o trudnici starijoj od 40 godina i ima više od jednog „soft“ markera, kao i u slučaju multiplih markera na ultrasonografskom pregledu neophodno je uraditi genetsku amniocentezu radi isključenja hromozomskih anomalija.

Literatura

1. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. Trisomy 13. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/trisomy-13>. Accessed July 12, 2012.
2. <http://carta.anthropogeny.org/moca/topics/sex-chromosome-aneuploidies>. Accessed 21, 2013
3. Di Giacomo MC, Susca FC, Resta N, Bukvic N, Vimercati A, Guanti G. Trisomy 13 mosaicism in a phenotypically normal child: description of cytogenetic and clinical findings from early pregnancy beyond 2 years of age. *Am J Med Genet A*. 2007 Mar 1;143(5):518-20.
4. Patau Syndrome. National Library for Health. Genetic Conditions Specialist Library. Accessed: March 2, 2009. <http://www.library.nhs.uk/geneticconditions/viewresource.aspx?resID=93804>
5. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet A*. 2008;146(7):820-6.
6. Hall HE, Chan ER, Collins A, Judis L, Shirley S, Surti U, Hoffner L, Cockwell AE, Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of trisomy 13. *Am J Med Genet A*. 2007 Oct 1;143A(19):2242-8.
7. Ashoor G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method, *ULTRASOUND Obstet Gynecol*. (2012), DOI: 10.1002/uog.12299.
8. Cirigliano V, Voglino G, Canadas MP. Rapid Prenatal Diagnosis of Common Chromosome Aneuploidies by QF-PCR. Assessment on 18,000 Consecutive Clinical Samples. *Molecular Human Reproduction* 2004;10:839-46.
9. Watson WJ, Miller RC, Wax JR. Sonographic detection of trisomy 13 in the first and second trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2007;26 (9): 1209-14.
10. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:374.e1-6. Louvanto K, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S: Incident cervical infections with high- and low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2011;11:179.
11. Louvanto K, Rintala M, Syrjänen K, Grenman S, Syrjänen S: Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV) infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2010;202:436-44.

12. Gonzalez-Bosquet E, Selva L, Sabria J, Pallares L, Almeida I, Muñoz-Almagro C. Predictive factors for the detection of CIN II-III in follow up of women with CIN I. *Eur J Gynecol Oncol* 2010;4:369.
13. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arsian A, et al. Determination of clearance of Human Papillomavirus Infection in Colombian Women with normal cytology: A population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003;158:486.
14. Reich O, Ballon M. DNA cytometry as a first line method for diagnosis of cervical with respect to clinical behavior. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;4:372.
15. Yoon JH, Yoo SC, Kim WY, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Role of HPV DNA testing for detection of High grade cervical lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance: A prospective study in Korean population. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;3:271.
16. Kjaer S, Van den Brule A, Paull G, Svare R, Sherman M, Thomsen B, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002;325:572.
17. Syrjanen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Konzachenco V, Zakharova T, et al. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:114.
18. P.J. DiSaia, W.T. Creasman *Clinical Gynecologic Oncology* (5th ed.) Mosby Year Book, St. Louis 1997

Corresponding autor:

Šefčet Hajrović,

Opšta bolnica Novi Pazar, Hirurško odeljenje;

Generala Živkovića bb. Kućna

Tel : 020/311224; 063658538

E- mail sefcet2@gmail.com