ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С Х/ХУ МОЗАИЦИЗМОМ

¹ Черных В.Б., ² Опарина Н.В., ³ Болотова Н.В., ³ Райгородская Н.Ю., ³ Палатова Т.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

³ ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов

Дифференцировка гонад и фенотип у пациентов с гоносомным мозаицизмом зависят от генотипа, типа мозаицизма и соотношения клеточных клонов. Однако межтканевая вариабельность гоносомного мозаицизма и генотип-морфологические корреляции недостаточно изучены. Цель: оценить генетические, клинические особенности, морфологию гонад и формирование пола у пациентов с различными вариантами Х/ХУ мозаицизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обследованы 9 неродственных пациентов (7 мальчиков и 2 девочки) в возрасте от 3-х месяцев до 12 лет с нарушением формирования пола. Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование с оценкой фенотипа, соматического статуса, УЗИ и лапароскопическая визуализация гонад и внутренних гениталий. Абдоминальные гонады определены и удалены у 7 пациентов, выполнено гистологическое исследование материала гонад. Всем пациентам выполнен расширенный анализ кариотипа (с увеличенным количеством исследованных метафаз) на 72-часовой культуре лимфоцитов периферической крови; молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH) на интерфазных ядрах лимфоцитов (n=9), клетках буккального эпителия (n=7) и на парафиновых блоках гистологических препаратов, полученных с помощью биопсии гонад (n=4). Для проведения FISH-исследования использовали ДНК-зонды на центромерные районы X и Y хромосом (DXZ1, DYZ3, Kreatech) и локус-специфичный зонд LSI-SRY (Cytocell Aquarius). ПЦР-анализ гена SRY и AZF-локуса Y-хромосомы выполнен у 5 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: при физикальном осмотре у 6 (67%) пациентов отмечена задержка физического развития. Аномалии строения клапана аорты выявлены у 3 (33%) пациентов. У 7 (78%) пациентов наблюдали двойственное строение наружных половых органов; правильное строение гениталий отмечено у 2 пациентов (маскулинное, n=1; феминное, n=1). При макроскопической оценке гонад справа и слева определены как: streak/streak — у одной девочки; testis/testis — у 2 пациентов, testis/streak — у 5 и ovotestis/streak — у одного ребенка. Производные Мюллеровых протоков обнаружены у 7 (78%) пациентов. По данным гистологического исследования установлено, что ткань гонад представлена недифференцированной овариальной стромой у 3 (33%) пациентов, дисгенетичными канальцами с выраженным фиброзом у 4 (44%) пациентов. Простой мозаицизм по хромосоме Y выявлен у 7 пациентов, у двух — обнаружен сложный мозаицизм (X/XYY/XYYY и X/XX/XYY). При FISH-анализе у 5 (56%) пациентов выявлено вариабельное распределение мозаичных линий в лимфоцитах, буккальном эпителии, биоптате гонад. У всех обследованных пациентов обнаружено наличие гена SRY, у трех — выявлены делеции в AZF локусе (AZFc, n=2; AZFa+b=c, n=1). Морфологическая дифференцировка гонад коррелировала с количеством (%) Y-несущего клона в ткани гонад, и не зависела от соотношения клонов в лимфоцитах крови.

ВЫВОДЫ:

1. Мозаицизм по хромосоме Y характеризуется выраженной вариабельностью фенотипов и соотношения клеточных клонов в различных тканях.
2. Фенотип и морфология гонад у Х/ХУ мозаиков исследованной выборки коррелируют с количественной представленностью Y-несущего клон(ов) в гонадах.
3. Проведение комплексного генетического исследования с FISH анализом клеток различного гистогенеза повышает точность генетического обследования и является важным для выбора пола и лечебной тактики у пациентов с НФП.