

**ЦИТОГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ЛАБОРАТОРИЯТА ПО МЕДИЦИНСКА  
ГЕНЕТИКА - ВАРНА ЗА ПЕРИОДА 2003 – 2010**

**Милена Стоянова, Веселина Гаданчева, Димитрина Константинова, Людмила  
Ангелова**

*Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ – Варна Лаборатория по медицинска и  
молекулярна генетика, МБАЛ “Света Марина” – Варна*

**CYTOGENETIC STUDIES IN GENETIC LABORATORY – VARNA FOR THE PERIOD  
2003 – 2010**

**Milena Stoyanova, Veselina Gadancheva, Dimitrina Konstantinova, Ludmila Angelova**  
*Department of Pediatrics and medical genetics, Medical University – Varna Laboratory of  
medicals and molecular genetics, University hospital “St. Marina”- Varna*

**ABSTRACT**

The aim of this report is to present and discuss the results and efficiency of cytogenetic diagnostics in Genetic laboratory in Varna for the period 2003 – 2010. Performed by cytogenetic analysis of lymphocyte cultures of 1347 persons were identified chromosomal aberrations in 213 (15.8%) and dominated by numerical chromosomal abnormalities (9.8%). Pathological findings in bone marrow was found in 335 (35.7%) of the total 939 patients studied for the period 2004 - 2010. The contribution of prenatal cytogenetic diagnostics of amniocytes is the detection on 16 fetuses (5.65%) of 283 amniocentesis performed for the period 2006 - 2010. with numerical and structural chromosomal abnormalities.

*Key words: cytogenetic studies, genetic laboratory, chromosomal pathology*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Цитогенетичният метод на изследване е основен метод за диагностика на заболявания и състояния, свързани с аберации на хромозомите. Значителна част от генетичните заболявания се дължат на хромозомни аномалии, чиято честота е приблизително 6 – 9/1000 души в общата популация(2). Те са една от най – известните и чести причини за спонтанни аборти, множествени малформативни синдроми, със или без умствено изоставане.

**ЦЕЛТА** на настоящото изложение е да се представят и анализират резултатите и ефективността на една от основните дейности на Лабораторията по медицинска и молекулярна генетика във Варна – цитогенетичната диагностика за периода 2003 – 2010г.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

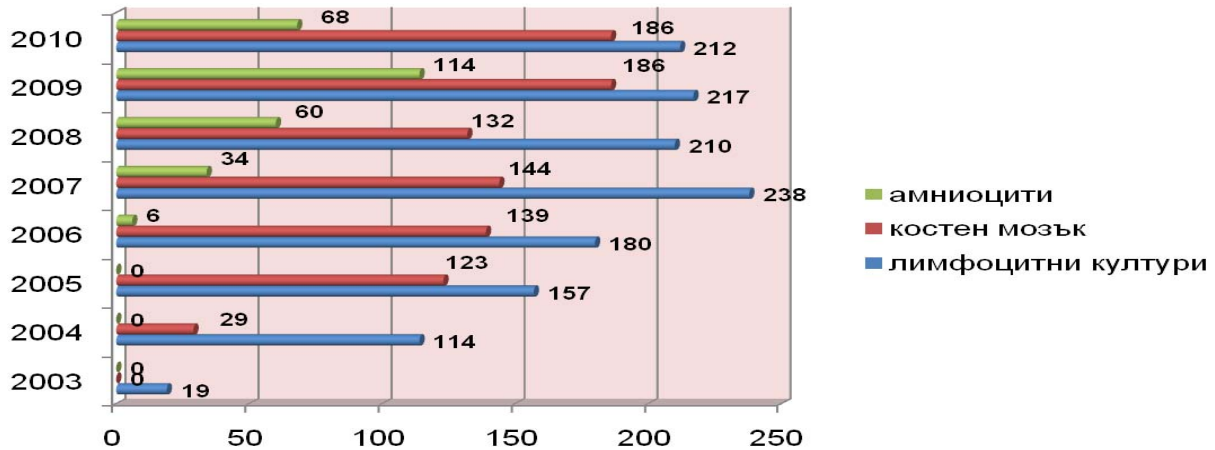
Изследването е извършено на базата на ретроспективен анализ на цитогенетичните на – ходки на пациенти, изследвани в генетичната лаборатория за 8 – годишния период от нейното създаване през 2003г. Основно използваният биологичен материал за анализ на кариотип беше периферна кръв, от който се изработваха препарати по стандартен метод и се анализираха под светлинен микроскоп. Друг източник на клетки за цитогенетичен анализ, най – вече при онкохематологични заболявания беше костният мозък, а за целите на пренаталната диагностика бяха използвани амниоцити. Пациентите бяха насочвани основно от МБАЛ „Света Марина” – детски клиника, хематологична клиника и други, както и от Неонатология на СБАГАЛ и МБАЛ „Света Анна” – Варна, от специалисти от доболнична помощ или по собствено желание.

**РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

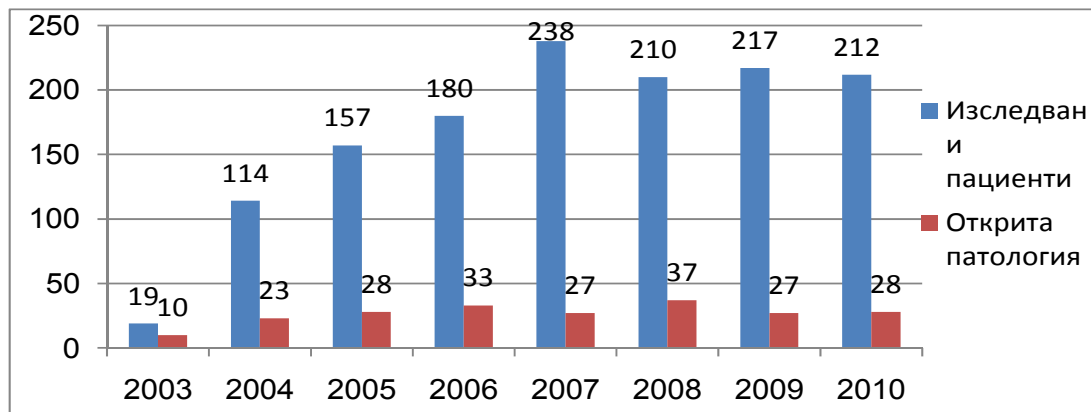
За периода 2003 – 2010г. в Лабораторията по медицинска и молекулярна генетика - Варна бяха изследвани общо 2569 лица от различен вид биологичен материал. Най – голям е дялът на изследваните лимфоцитни култури – 1347 (52.4%), следван от костно-мозъчните –

939 (36.5%), чийто анализ стартира 2004г. и на амниотични клетки – 283 (11%), въведен от 2006г.(Фиг.1)

Кариотипният анализ на лимфоцити от периферна кръв на пациенти заема важна част от дейността на лабораторията, а разкритата патология има голямо значение за диагностиката, лечението и профилактиката, както на хромозомните, така и на някои моногенни заболява – ния.(Фиг.2)



**Фиг.1** Разпределение по години, брой и вид на изследвания цитогенетичен материал



**Фиг.2** Изследвани пациенти и открита патология от лимфоцитни култури по години

Анализът на видовете хромозомна патология в лимфоцитни култури разкрива значително преобладаване на бройните нарушения – 132 (62%), в сравнение със структурните – 61 (28.6%). В малък процент от случаите се касае за комбинирани аберации – 12 (5.6%). В 7 от изследваните лица са установени цитогенетични маркери за моногенни заболявания – синдром на чуплива X хромозома (46,X, fra(X)(q27.3), синдром на пълна андрогенна нечувствителност (46,XY жена) и повишена спонтанна хромозомна чупливост при анемия на Фанкони. Процентът патология се движи между 11.4% – 20.1%, средно 15.8%, съпоставим с литературните данни.(2) Той не включва резултатите от 2003г., когато стартира дейността си цитогенетичната лаборатория, основно с изследване на ясна фенотипна хромозомна патология(синдром на Даун, синдром на Едвардс, синдром на Клайнфелтър и др.)

Най – голям е броят на откритите лица с трисомия 21 (синдром на Даун) – 86 (40.3%) от общо 213 лица с разкрита хромозомна патология. Тези резултати потвърждават общоприетите данни, че синдромът на Даун е най – разпространената хромозомна болест –

популационната честота е 1:700 до 1:900 новородени деца и е най – честата генетична причина за умствено изоставане, включително и у нас.(1,4). Различават се 3 цитогенетични форми на синдрома: свободна, мозаична и транслокационна. От откритите 86 деца с тази болест, 76 (88%) са с пълна, свободна форма на тризомия 21, а останалите 10 (12%) – с транслокационна форма. Забелязва се известна тенденция към редуция на диагностицираните пациенти с това заболяване през последната година, което до известна степен е свързано с все по- широкото приложение на масовия биохимичен скрининг (ранен и късен) на бременни жени.

Анализът на разкритите структурни хромозомни аберации (общо 61) показва лек превес на условно балансираните нарушения (транслокации и инверсии) – 35 (57.4%), в сравнение с небалансираните (транслокации, делеции и др.) – 26 (42.6%). Носителите на условно балансираните хромозомни мутации най-често са клинично здрави, но откриването им може да има отношение към евентуални репродуктивни неудачи, както и за профилактика на патологията в поколението им.(3)

Прави впечатление по – често разкриваната автозомна патология в лимфоцитни култури на пациенти – 154 (72.3%), в сравнение с гонозомната (свързана с половите хромозоми) – 59 (27.7%). Това може да се обясни с почти винаги проявената, различна по тежест клиника при автозомните хромозомни болести - множествени малформации, лицев дисморфизъм, изос-таване в умственото и физическото развитие, което е и причина за диагностицирането им. От друга страна заболяванията, свързани с нарушения на половите хромозоми най –често се откриват случайно или по повод нарушение в половото развитие или при репродуктивни неудачи. (1,2,4)

Освен диагностицирането на често срещани синдроми( S.Down, S.Turner, S.Klinefelter), бяха разкрити и някои редки хромозомни аномалии: 47,XY,t(2;9)(q26;q21.3),+21; 45,X/46,XY; 45,X /46,X+ mar; 46,XX,r(18) 46,XY,del(4)(p15.1); 49,XXXXY; 48,XXYY; 46,XY,del(18)(q21.2) и други. При тези пациенти се търсеше фамилност на преустройството при първа степен кръвни роднини за целите на генетичното консултиране на семейството.

Патологична находка в костен мозък беше установена в 335 (35,7%) от изследваните общо 939 пациента за визирания период.(Табл.1) Откриваните цитогенетични онко-хематологични маркери имат основно значение за поставяне на точна клинична хемато-логична диагноза, отговор на терапията, продължителността на ремисията и общата прежи –ваемост.(3)(Табл.2) При острата миелобластна левкемия (AML) най- често бяха намирани следните цитогенетични маркери: t(8;21)(q22;q22); del 16(q22); inv(16)(p13;q22); t(15;17)(q22;q21), при острата лимфобластна левкемия (OLL): t(4;11)(q21;q23); t(8;14)(q24;q32), при хроничната миелогенна левкемия (CML): t(9;22)(q34;q11) – Филадельфийска хромозома (Ph), при миелодиспластичния синдром: i(17q) del(5)(q11;q35); del(5) и др.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Общо
Брой пациенти с патология	18 (62%)	44 (35.8%)	49 (41.7%)	40 (27.8%)	36 (24.24%)	68 (36.5%)	80 (34.4%)	335 (35.7%)
Брой неуспешни анализи	1 (3.4%)	9 (7.3%)	11 (7.4%)	20 (13.8%)	7 (5.3%)	18 (9.6%)	20 (10.7%)	86 (9.1%)
Общ брой изследвани пациенти	29	123	139	144	132	186	186	939

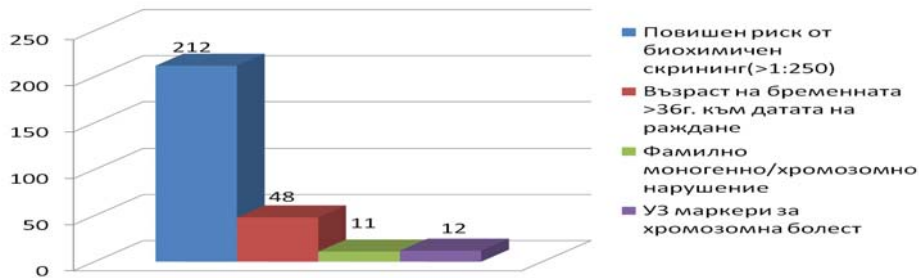
Табл.1 Разпределение по години на изследваните чрез костно-мозъчен анализ лица

диагноза	MDS	MPS	AML	OLL	CML
Установена патология	51 27.4 %	27 21%	57 45%	34 30.3 %	102 64.5%
Неуспешни анализи	14	13	12	15	5
Общо изследвани	186	128	126	112	158

Табл.2 Най-чести диагнози, с които са насочвани лицата за костно – мозъчен анализ и открита патология(в %)

Приносът на пренаталната цитогенетична диагностика от амниоцити е откриването на 16 фетуса (5.65%) от проведени общо 283 амниоцентези за периода 2006 – 2010г., с бройни и структурни хромозомни аномалии. В резултат на това беше направен аборт по медицински показания на 8 фетуса със синдром на Даун, 3 със синдром на Едвардс, 1 със синдром на Патау, разкрити бяха 1 случай на триплоидия и 3 структурни преустройства - 46,XY,t(7;9)pat, 46,XY,t(5;15)mat и 46,X,dupl(Xp).

На фиг.3 са представени показанията, с които са насочвани бременните жени за провеждане на амниоцентеза за 5 – годишния период.



Фиг.3 Показания за провеждане на амниоцентеза за периода 2006 – 2010г.

### ИЗВОДИ

- В 229 (14%) от 1630 изследвани лица бяха установени системни хромозомни нарушения в лимфоцитни и амниоцитни култури, което определя голямата роля на кариотипния анализ в диагностиката и профилактиката на хромозомната патология.

- Откритите цитогенетични костно-мозъчни нарушения - 35.7% от 939 изследвани пациенти помагат за поставянето на точна хематологична диагноза и в избора на подходяща терапия.

В заключение може да се отбележи, че бъдещето на Генетичната лаборатория във Варна е във въвеждането на молекулярната цитогенетика – флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) за постигане на по-висока резолюция на хромозомния набор и задълбочаване и разширяване на диагностичното познание, както при хематологичните маркери, така и при дисморфичните синдроми и при лица с умствено изоставане.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Тончева, Д и съавт. Медицинска генетика в постгеномната ера. София, Симелпрес, 2010.
2. Jorde, L.B., J.C. Carey, M.J. Bamshad, R.L.White. Medical Genetics, 3<sup>rd</sup>ed, St.Louis, Mosby, 2003.
3. Mueller, R.,I. Young. Emerry's elements of medical genetics.11<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone,2003.

4. Nussbaum R., R. McInnes, H. Willard. Thompson and Thompson Genetics in Medicine, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007