

## MODIFICĂRI CROMOZOMIALE PUSE ÎN EVIDENȚĂ LA PRODUCȘI DE CONCEPȚIE EXPULZAȚI ÎNAINTE DE TERMEN

Gh. Roșca, Stela Roșca

Studierea sarcinii patologice creează adesea dificultăți la determinarea exactă a cauzei maladiei ovulare sau a întreruperii sarcinii.

La o sarcină patologică care se termină cu avort sau cu moartea fătului, este dificil să stabilești o cauză precisă. De multe ori diagnosticul stării patologice enunțat sub forma: hemoragie cerebrală, prematuritate, malformație, anoxie ș. a., ascunde cauze suprapuse și nu reale, ele reflectând doar circumstanțele decesului și nu adevărata cauză.

Pe baza estimărilor statistice (9, 16, 17, 19, 20) se apreciază că: din ovulele fecundate 30% sînt eliminate ca avort „neevidențiabil” (9), iar dintre embrioni 23,7%—50% (*Bierman* și colab. 1965; *Boué* și *Boué* 1970) sînt expulzați prin forma avorturilor „detectabile”, survenite cel mai frecvent (80%) în primele săptămîni de sarcină (17, 18).

Datele din literatura de specialitate, privind etiologia avorturilor și a nașterilor premature sînt încă destul de neconcludente și ca atare controversate de specialiști. Fără a subestima grupa factorilor etiologici „negenetici” (mediu intern sau extern), studiile citogenetice „clasice” și „moderne” (bandarea cromozomilor, examenul în fluorescență) făcute pînă acum, atestă incontestabil și rolul factorilor genetici (anomalii genomice, cromozomiale, genice) în aceste eșecuri absolute ale reproducerii umane (1—3, 6—10, 14—17, 20, 23).

Deoarece 95% (*Rusthon* 1968) dintre produșii de concepție citogenetic anormali sînt eliminați sub forma avorturilor spontane (17) se pare că acest „accident” constituie un mijloc de „selecție naturală”, o debarasare naturală de un fruct nereușit. Unii cercetători și-au pus întrebarea, cît trebuie insistat cu terapeutică avortului spontan, în timp ce alții consideră această precauțiune mult prea exagerată.

Rezultatele cercetărilor cariologice efectuate pînă în prezent confirmă într-un procent variat, ponderea aberațiilor cromozomiale în producerea unor avorturi spontane: *Carro* 22—36%; *Stenchever* 8%; O.M.S. 19,4%; *Schuler* 32%; *Szulman* 64%; *Thiede* și *Metcalf* 88% (9, 15, 17, 20). Diferențele de frecvență sînt determinate de diversitatea parametrilor luați sau neluați în considerare în interpretarea rezultatelor obținute, selecționarea avorturilor (spontane, provocate), vîrsta embrionilor, mate-

rialul și tehnica de prelucrare etc. Incertitudinea și controversele ce însoțesc aceste rezultate impun și în continuare prioritatea acestor cercetări, ele avind o deosebită importanță pentru patologia și practica medicală.

Ne-am propus să urmărim existența anomaliilor cromozomiale la producția de concepție avortați spontan sau născuți prematur, pentru ca ulterior să găsim date și mijloace orientative necesare unei profilaxii adecvate.

### Material și metodă

În lucrarea noastră în colaborare cu Clinica de obstetrică și ginecologie dis Cluj-Napoca (1969—1972) am studiat cariologic 3 feți născuți prematur, în lunile VI—VIII. Mamele copiilor au fost în evidența clinicii deoarece sarcina evoluase cu momente acute de iminență de avort, fapt pentru care au și beneficiat de diverse tratamente. Am mai studiat și 12 embrioni avortați spontan între lunile III—IV.

Examenul cariologic s-a efectuat pe celulele sanguine (limfocite) din singele periferic, cultivat după metoda descrisă de Moorhead și colab. Ca mediu de cultură am utilizat mediul Hanks sau Difco 199 TC, la care am adăugat sau nu, ser de vițel 5%. La embrionii avortați am utilizat fibroblaști obținuți prin cultivarea țesutului embrionar, după tehnica descrisă de Nachtigal și Sahnazarov (6, 7, 14, 17, 18, 20, 22), precum și țesut hematogen din măduva oaselor după tehnica descrisă de Tjio și Whang.

### Rezultate și discuții

Metafazele și cariogramele obținute de noi au reliefat în cele 3 cazuri cu prematuri următoarele aspecte:

**Cazul I.** Femeie de 30 de ani (L. T.) terțipară, naște un copil de sex feminin de 1500 g. Cursul sarcinii a evoluat cu repetate simptome de iminență de avort și disgravidie. Cu tot tratamentul administrat, nu a putut fi evitată nașterea înainte de termen (luna VI—VII).

Analizele metafazelor pe microfotografii evidențiază următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	—	2	50	—	—	52
Procentaj	—	3,8%	96,2%	—	—	100%

Datele de mai sus relevă la nou-născut un cariotip numeric normal 46 XX în 96,2% din celulele analizate. Din aceste celule însă numai 23 (46%) sînt normale și din punctul de vedere al structurii cromozomiale, în timp ce 27 (54%) prezintă metafaze cu fragmente cromatidice sau cromozomiale acentrice (46, XX, ace).

**Cazul II.** Femeie în vîrstă de 22 de ani, primipară, naște un copil prematur (luna VIII), de sex masculin (M. N.), cu o greutate de 2250 g. În familie nu sînt semnalate tare organo-psihice.

Examenul cariologic efectuat pe un număr de 34 plăci metafazice, a evidențiat următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	1	2	22	8	1	34
Procentaj	2,9%	5,8%	64,7%	23,7%	2,9%	100%

Datele de mai sus relevă prezența la copilul M.N. a unui mozaicism cromozomial cu 2 tipuri de celule: o linie celulară normală 46 XY și alta cu un cromozom supranumerar în grupa G deci 47, XY, +G. Examenul clinic descrie la nou-născut un fenotip caracteristic sindromului Down: capul mic (pm. c=31 cm) cu diametrul antero-posterior micșorat și occiput plat (brachicefalie), fontanelele foarte larg deschise, fața rotundă, plată, nereliefată, fanta palpebrală oblică în sus și în afară cu hipertelozism, baza nasului lătită, hipotonie musculară.

Nu am găsit cromozomi cu aberații structurale.

**Cazul III.** Sugarul B. C., de sex feminin, născut prematur (luna VIII) cu o greutate de 1950 g. Mama de 24 de ani, primipară, a prezentat în timpul sarcinii (luna IV) rubeolă și gripă. Noul-născut a fost internat de urgență în clinica de pediatrie II din Cluj-Napoca cu diagnosticul: bronhopneumonie, enterocolită acută, distrofie gradul II, și cheilopalatoschi-zis unilateral drept.

Examenul cariologic efectuat de noi consemnează un cariotip normal, alcătuit din 44 de autozomi și 2 gonozomi X, deci 46 XX fără aberații cromozomiale de structură.

Același aspect cu cariotip normal numeric și de structură l-am găsit și la ceilalți prematuri studiați de noi (cazurile IV—VIII).

Cercetările cariologice efectuate la embrionii avortați au evidențiat în două cazuri din cele 12 analizate, anomalii cromozomiale fie de număr, fie de structură.

**Cazul IX.** Femeie în vîrstă de 20 de ani, în luna a VI-a de sarcină, avortează spontan a treia oară, un făt în sacul său amniotic intact. În luna a III-a de sarcină apar hemoragii în mod intermitent, după care se părea că sarcina va evolua normal. Fără cauze aparente însă, avortul se declanșează brusc.

Analizele cariologice efectuate au arătat următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	3	—	25	1	—	29
Procentaj	10,3%	—	86,3%	3,4%	—	100%

Din datele de mai sus rezultă că embrionul avortat în marea majoritate a celulelor examinate (86,3%) prezintă un cariotip normal numeric, cu 46 de cromozomi (46, XX). În 10,3% din metafaze lipsesc însă 2 cromozomi din diferite grupe (A, C, D, G, F), iar în 3,4% ale celulelor lipsește un singur cromozom. În 7 metafaze normale numeric (40%) apar cromozomi cu aberații de structură, de tipul deleției în grupa D, cu sau fără translocarea fragmentului pierdut, pe unul din cromozomii acestei grupe (46, XY, del. D<sub>2</sub>; 46, XY, t (D<sub>2</sub>D<sub>2</sub>)).

**Cazul X.** Femeie de 33 de ani, care avortează spontan în luna a V-a de sarcină, după o evoluție cu dizgravidie precoce și cu repetate iminențe de avort (pierderi de sine, deschiderea colului). Fătul expulzat este de sex masculin și este avortat în sacul amniotic intact.

Analizele cariologice efectuate, au evidențiat următorul aspect:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	—	—	20	1	—	21
Procentaj	—	—	95,2%	4,8%	—	100%

Din datele de mai sus rezultă că produsul de concepție avortat, prezintă un cariotip normal (95,2%) cu 46 de cromozomi (46, XY). Din aceste celule însă, 35% conțin cromozomi cu aberații de structură, sub forma delețiilor terminale ale brațelor lungi ale unor cromozomi metacentrici mari din grupa A (del. A qter.) sau submetacentrici mari din grupa B (del. B qter.).

Dacă comparăm rezultatele obținute de noi, cu datele găsite în literatura de specialitate conspectată, rezultatele noastre confirmă în parte, concluziile altor autori. *Maximilian C.* și *B. Ionescu, D. Schuler, M. Geormăneanu* conchid pe baza datelor proprii sau culese din literatură, că în avorturi predomină trisomiile autozomale (D, E, G) și mai ales aberațiile de număr ale cromozomului X, în timp ce anomaliile cromozomiale de structură sînt mai puțin frecvente (6%) (4, 9, 17, 20). Noi am găsit trisomia G sub forma unui mozaicism 46, XY 47, XY,+G (cazul II) și monosomie simplă sau dublă, tot sub formă de mozaicism: 46, XX/44, XX, —A, —C (sau —C, —D; —D, —E; —E, —F) (cazul IX). Mai frecvent decît în alte statistici (9, 17, 20) am observat aberații cromozomiale (autozomale) de structură de tipul deleției, translocației și a fragmentelor acentrice. Am identificat în 2 cazuri de embrioni avortați spontan deleții: în grupa D (del. Dq) (cazul IX), dar tot sub formă de mozaicism (46, XX/46, XX del. Dqter.) și în grupa cromozomilor mari A sau B (cazul B). Delețiile interesau întotdeauna brațele lungi (Dq; Aq; Bq). Într-un singur caz (cazul I) am găsit fragmente acentrice (46, XX ace.) tip de aberație la embrionii avortați necitată încă în literatura de specialitate.

În concluzie examinările cariologice efectuate de noi la produșii de concepție expulzați înainte de termen, atestă la o parte din ei fie anomalii cromozomiale de număr (trisomie G), fie aberații cromozomiale de structură sub forma deleției, translocației și a fragmentelor acentrice.

*Sosit la redacție: 14 noiembrie 1977.*

### Bibliografie

- Alessandrescu D.*: Biologia reproducerii umane, Ed. medicală, București, 1976; 2. *Becker P. E.*: Humangenetik. Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1968; 3. *Czeizel E., Gorács G., Radó T., Ruzicska P.*: Magyar Nőorv. Lapja (1971), 34, 69; 4. *Cohen I.*: La rev. du praticien (1970), XX, 26; 5. *Coja N. Vasiliu V., Pascu F., Teodoru N., Marin F.*: Stud. Cercet. Embriol. Citol. Seria Embriologie (1964), 2, 111; 6. *Fuchs F.*: Symposium on intrauterin diagnosis. oct. 1970, 18; 7. *Ferguson-Smith M. A.*: Sess. IV The cytogenetics of foetal maldevelopment. 1964 sept., 90; 8. *Fitzgerald P. H., Pickering A. P., Ferguson D. N., Hamer J. W.*: Asut. N. Z. J. Med. (1973), 3, 573; 9. *Geormăneanu M.*: Patologia prenatală. Ed. medicală, București, 1972; 10. *Gripenberg Ulla, Forbers G.*: J. of. Med. Genetics (1974), 11, 2, 171; 11. *Jacobsen P., Dupont A., Mikkelsen M.*: The Lancet (1963), 14, 584; 12. *Ikeuchi T., Fujimoto S., Makino S.*: Proc. Japan. Acad. (1968), 44, 711; 13. *Ikeuchi T., Schimba H.*: J. of the Facult. of Sci. Hokkaido. Univ. Sr. Zool. vol. 16, 3, 542; 14. *Lieberman E. J.*: Symp. on intrauterin

diagnosis. Oct. 1970, 29; 15. *Motulsky A. G., Frasser G. R., Felsenstein J.:* Symp. on intrauterin diagnosis. Oct. 1970, 22; 16. *Maximilian C., Duca D., Marinescu:* Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc. București, 1977; 17. *Maximilian C., Ionescu B.:* Citogenetică medicală umană. Ed. Academiei R.S.R., București, 1978; 18. *Makino S., Sasaki M., Mihuchi Y., Mitzutani M., Nagahato M., Nagagome Y., Yoshikawa K.:* Proc. Zool. Soc. (1963), 1, 1; 19. *Raicu P., Nachtigal I.:* Citogenetică, Ed. Acad. R.S.R., București, 1969; 20. *Schuler D.:* A humán chromosoma aberációk. Akad. Kiadó, Budapest, 1977; 21. *Sumitt L. L.:* Southern Med. J. (1970), 63, 628; 22. \*\*\* Bull. Org. Mond. Santé. (1966), 34, 765; 23. *Teodorescu M., Georgescu L., Tudose N.:* Patologia placentei, Ed. Facla, Timișoara, 1977; 24. *Twisselmann Fr., Leguebe A., Gussenhoven E. D.:* Inst. Royal des Sci. Natur. de Belgique, Bull. (1963), XXXVIII, 1.

---