

ნატროშვილი ი., სოფრომაძე ზ., თათარაძე ე., სვანიშვილი თ., სოფრომაძე მ.

X ტეტრასომიის კლინიკური შემთხვევის აღწერა

თსსუ, სამედიცინო რეაბილიტაციისა და სპორტული მედიცინის ფაკულტეტი; აირვანი საუნივერსიტეტო კლინიკა

X ტეტრასომია მეტად იშვიათი ქრომოსომული დარღვევაა, რომელიც მხოლოდ გოგონებს აღენიშნებათ და გამოიხატება ოთხი X ქრომოსომის არსებობაში, ორის ნაცვლად. ამგვარად, ამ პაციენტთა ქრომოსომული ნაკრები სულ 48 ქრომოსომისგან შედგება და ამიტომ, აღნიშნულ მდგომარეობას ზოგჯერ “48,XXXX კარიოტიპის” სახელითაც მოიხსენიებენ [1].

პირველი მონაცემები X ტეტრასომიის შესახებ დაფიქსირებულია 1961 წელს გამოქვეყნებულ სტატიაში, სადაც აღწერილია ნეიროგანვითარების პრობლემების მქონე ორი გოგონა, რომელთაც აღნიშნული კარიოტიპი გამოუვლინდათ [2]. X ტეტრასომიის სიხშირე 1 000 000 ახალშობილზე 1 შემთხვევაზე ნაკლებია; დღეისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით აღნუსხულია დაახლოებით 100 ქალი და გოგონა, რომლებიც გაერთიანებულნი არიან პაციენტთა მხარდამჭერ ჯგუფებში Unique da Tetrasomy & Pentasomy X support group[3]. საქართველოში X ტეტრასომიის შემთხვევა დღემდე დაფიქსირებული არ ყოფილა.

X ტეტრასომიის განვითარების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თუმცა მიიჩნევა, რომ აღნიშნული ანომალია გამოწვეულია კვერცხუჯრედის განვითარებისას (ჩასახვამდე) მომხდარი რანდომული შეცდომებით[4]. მეიოზის პროცესში მომხდარი განმეორებითი შეცდომების შედეგად, კვერცხუჯრედში ერთი X ქრომოსომის ნაცვლად აღმოჩნდება სამი ან იშვიათად - ოთხი X ქრომოსომა. ამგვარი კვერცხუჯრედის განაყოფიერების შედეგად ერთი X ქრომოსომის მატარებელი სპერმატოზოიდით, ზიგოტაში აღმოჩნდება ოთხი X ქრომოსომა, ან იშვიათად - 5, რომელთაგან ერთი შემდგომი განვითარების პროცესში იკარგება და საბოლოოდ ყალიბდება X ტეტრასომია. ძალიან იშვიათად, X ტეტრასომიას საფუძვლად უდევს სხვა მექანიზმები, მაგალითად, შეცდომები უკვე განაყოფიერებული კვერცხუჯრედის (ზიგოტის) დაყოფის პროცესში ან ზედმეტი X ქრომოსომის არსებობა დედის სანყის უჯრედებში. როგორც ცნობილია, ორსულობის მიმდინარეობა, გარემოს და პიროვნული ფაქტორები გავლენას არ ახდენს სასქესო ქრომოსომების ანომალიების და, მათ შორის, X ტეტრასომიის ჩამოყალიბებაზე. შესაბამისად, მისი პრევენცია შეუძლებელია.

X ტეტრასომიის ნიშნები და სიმპტომები ვარიანტულურია და რაიმე სპეციფიკურ კლინიკურ სინდრომთან არ არის ასოცირებული. ამ პათოლოგიის მქონე გოგონები და ქალები საკმაოდ განსხვავდებიან ერთმანეთისგან, თუმცა, არსებობს გარკვეული საერთო დამახასიათებელი ნიშნებიც:

- გონებრივი განვითარების შეფერხება და სწავლის სირთულეები,
- მეტყველების პრობლემები,

- ფიზიკური განვითარების შეფერხება,
- სახის დისმორფიზმი,
- კბილების ანომალიები,
- საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემის ანომალიები,
- გულის მანკები,
- საკვერცხეების დისფუნქციის გაზრდილი რისკი,
- სასუნთქი სისტემის ინფექციების გაზრდილი რისკი ბავშვობის ასაკში [5].

როგორც აღვნიშნეთ, ზემოთ ჩამოთვლილი დეფიციტები შეიძლება უნივერსალურად არ იყოს გამოხატული. ყველაზე ხშირი ნიშანია მეტყველების განვითარების შეფერხება, რომელიც აღწერილია სამეცნიერო ლიტერატურაში მოყვანილი შემთხვევების დიდ უმრავლესობაში და რომელსაც ადასტურებს მხარდამჭერ ჯგუფებში გაერთიანებული ოჯახების მინიმუმ ორი მესამედი. მეტყველების დაწყების საშუალო ასაკად სახელდება 3 წელი. ზოგ შემთხვევაში ისეთი პრობლემები, როგორცაა ლექსიკის სიმწირე, დიზართრია შეიძლება პერსისტირდეს უფრო მოზრდილ ასაკშიც, რაც ხელს უშლის გოგონების თვითდაჯერებულობას და ნორმალურ სოციალიზაციას. პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნება, ასევე, მსუბუქი ან ზომიერი ხარისხის გონებრივი ჩამორჩენა და სწავლის სირთულეები; საშუალო IQ (ინტელექტის კოეფიციენტი) შეადგენს 60 ქულას. თუმცა, აღწერილია ნორმალური გონებრივი განვითარების შემთხვევებიც (IQ=100) [6].

ქცევის რაიმე პერსისტენტული მოდელი არ არის აღწერილი. ზოგჯერ გოგონების ქცევა ნორმალური, სასიამოვნო და მეგობრულია; თუმცა, არაიშვიათად შეიძლება გამოხატული იყოს ასოციალური, აგრესიული ქცევა და ემოციური ლაბილურობა. მოზრდილ ასაკში ქალების დაახლოებით ნახევარს აღენიშნება არასტაბილური, შეუსაბამო, ზოგჯერ - მრისხანე, დესტრუქციული ქცევის პერიოდული შეტევები [7].

ფიზიკური განვითარების შეფერხება უფრო მეტად ადრეული ჩვილობის ასაკში ვლინდება. ახალშობილთა დიდი ნაწილი იბადება დაბალი წონით, თუმცა, სასკოლო ასაკისთვის, მათი უმრავლესობა აღწევს ნორმალურ განვითარებას და მხოლოდ მცირე ნაწილს აღენიშნება ფიზიკური ჩამორჩენა. მოზრდილი ასაკისთვის კი X ტეტრასომიის მქონე ქალები თავიანთ თანატოლებს გადაასწრებენ კიდეც და მათი საშუალო სიმაღლე შეადგენს 169 სმ, რაც აღემატება ჯანმრთელი ქალების საშუალო სიმაღლეს [7]. ამის ერთ-ერთ სავარაუდო ახსნად მიიჩნევა X ქრომოსომაში არსებული SHOX გენის (რომელიც სიმაღლის საკვანძო დეტერმინანტად მიიჩნევა) ორი დამატებითი ასლის არსებობა; მეორე სავარაუდო ახსნა არის საკვერცხის დისფუნქცია და ესტროგენის ნაკლებობა.

სახის დისმორფიული ცვლილებებიდან შეიძლება გამოხატული იყოს ჰიპერტელორიზმი (შორი-შორს ჩასმული თვალები), თვალბუდის მონგოლოიდური ჭრილი, ეპიკანტუსი, ცხვირის ძვირის გაბრტყელება. აღნიშნული ცვლილებები ვლინდება გოგონათა დაახლოებით 13%-ში [3]. დანარჩენები ვიზუალურად შეიძლება არ განსხვავდებოდნენ ჯანმრთელი თანატოლებისგან. შეიძლება გამოხატული იყოს კბილების

და სასის დეფექტები.

საყრდენ-მათარავებელი სისტემის ანომალიებიდან შეიძლება ვლინდებოდეს კუნთების ჰიპოტონია და სახსრებში მოძრაობის შეზღუდვა, ან პირიქით - ჰიპერმოტილური სახსრები, რაც ხელს უშლის ნორმალური მოტილობის ჩამოყალიბებას. მოტორული ფუნქციის განვითარების საკვანძო ეტაპების მიღწევა შეიძლება მცირედ დაგვიანდეს. ლიტერატურაში არსებული მონაცემებით, ბავშვების ამ კონტიგენტში დამოუკიდებლად ჯდომის საშუალო ასაკი 7 თვეა, სიარულის დაწყების - 21 თვე. ნიშანდობლივია, აგრეთვე, რომ უხეში მოტორული უნარები (მთლიანი სხეულის მოძრაობა) უფრო მეტადაა დარღვეული, ვიდრე ნატიფი მოტორული უნარები (ხელის ფუნქცია). დამახასიათებელია სხივის და იდაყვის ძვლების სინოსტოზი, მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზია და სხვა ორთოპედიული პრობლემები, რაც ზოგჯერ აუცილებელს ხდის ორთეზების და დამხმარე საშუალებების გამოყენებას [7].

საკვერცხეების დისფუნქცია საკმაოდ ხშირია. X ტეტრასომიის მქონე გოგონათა მხოლოდ დაახლოებით ნახევარს აღენიშნება ნორმალური ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლი [8]. შეიძლება აღინიშნებოდეს სარძევე ჯირკვლების განუვითარებლობა, ოსტეოპოროზი და მოტეხილობის გაზრდილი რისკი, ესტროგენების ნაკლებობის გამო. გოგონებისთვის შეიძლება გამართლებული იყოს ესტროგენ-ჩანაცვლებითი თერაპიის ჩატარება, რაც ხელს შეუწყობს სარძევე ჯირკვლების განვითარებას, ძვლის ფორმირებას და ოსტეოპოროზის პრევენციას, შეაფერხებს ჭარბ ზრდას სიმალლეში, ასევე, დადებითი ეფექტი ექნება თავის ტვინზე, მეხსიერებასა და გუნება-განწყობაზე. აღნიშნული საკითხი განხილულ უნდა იქნას ენდოკრინოლოგთან ერთად.

გოგონების დაახლოებით 1/3-ს აღენიშნება გულის სხვადასხვა სიმძიმის მანკი. შეიძლება იყოს თირკმლის ანომალიები, ხშირია ბავშვთა ასაკის ინფექციები, განსაკუთრებით ყურის ინფექციები [3]. X ტეტრასომია გავლენას არ ახდენს სიცოცხლის ხანგრძლივობაზე. ქალების ნაწილი აღწევს დამოუკიდებელ ფუნქციონებას, თუმცა, უმრავლესობას ესაჭიროება ამა თუ იმ ხარისხის დახმარება და მეთვალყურეობა [9].

წარმოგიდგენთ ჩვენს კლინიკურ შემთხვევას, რომელიც X ტეტრასომიის დიაგნოსტიკის პირველი შემთხვევაა საქართველოში:

პაციენტმა მ.კ. (გოგონა, დაბადების თარიღი - 31.08.2018) თსსუ-ის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკას მომართა 2019 წლის სექტემბერში 1 წლის ასაკში. ბავშვის დედა აღნიშნავდა მისი შვილის მოტორული და მენტალური განვითარების შეფერხებას. მშობლის გადმოცემით, ბავშვი დაბადებიდან ჩამორჩებოდა განვითარების ასაკობრივ ნორმებს. თავის დაჭერა დაიწყო 2,5 თვის ასაკში, დამოუკიდებლად ჯდომა - 8,5 თვის ასაკში.

ბავშვი დაბადებულია მესამე ორსულობიდან და მშობიარობიდან. დედის გადმოცემით, ორსულობის პირველი ნახევარი მიმდინარეობდა ნორმალურად; 28-ე კვირაზე დედამ შეამჩნია ნაყოფის მოძრაობის სისუსტე და, ასევე, მისი ზრდის ტემპის შენელება, რაც დადასტურდა პარაკლინიკური (ექსკოპიური)

კვლევითაც. ბავშვი დაიბადა დროული, საკეისრო კვეთიდან. საკეისრო კვეთის აუცილებლობა დადგა სამშობიარო მოქმედებების სისუსტის და საშვილოსნოს ყელის არგახსნის გამო. ბავშვი დაიბადა მცირე წონით - 2200გრ, სიგრძით 42,3სმ, თავის გარშემონერილობა - 28სმ, ასფიქსია არ აღენიშნებოდა. ბავშვი მოთავსებულ იქნა კუვეზში. დაბადებიდან ერთი კვირის შემდეგ მ.კ.-ს გამოუვლინდა მენინგოენცეფალიტი. ნეონატალურ განყოფილებაში ბავშვი იმყოფებოდა 1 თვის და 5 დღის ასაკამდე. შემდეგ დამაკმაყოფილებელ მდგომარეობაში გაენერა ბინაზე.

ოჯახში ჰყავთ კიდევ ორი შვილი, ორივე - მდედრობითი სქესის: ე.კ., 8 წლის და ათი თვის, რომელსაც აღენიშნება 21-ე ქრომოსომის ტრისომია და ა.კ., 3 წლის და 8 თვის - ჯანმრთელი. მ.კ.-ს მშობლებს შორის ახლო ნათესაური კავშირის არსებობა გამოირიცხა.

თსსუ-ის პირველ საუნივერსიტეტო კლინიკაში ბავშვი შეფასდა რეაბილიტაციის დეპარტამენტის მულტიდისციპლინური გუნდის მიერ: ექიმი-ნევროლოგი, ფიზიკური თერაპევტი, ოკუპაციური თერაპევტი, მეტყველების თერაპევტი.

ფიზიკალური მონაცემები: წონა - 6000 გრ, სიმაღლე - 63,5 სმ, თავის გარშემონერილობა - 42,5 სმ. ჰორიზონტალურ პოზაში ბავშვი ბრუნავდა თავისუფლად ორივე მხარეს; ბავშვი იჯდა დამოუკიდებლად მყარად; თავი ეჭირა კარგად; ჯდომის დროს თავისუფლად შეეძლო ხელებით მანიპულირება, სათამაშოების აღება, ხელიდან ხელში გადატანა, პირთან მიტანა. დგომა შეეძლო მხოლოდ საყრდენის დახმარებით, შეეძლო რამდენიმე ნაბიჯის გადადგმა საყრდენის გასწვრივ; დამოუკიდებლად ვერ იდგა.

სხეულის დათვალეირების დროს ყურადღებას იპყრობდა მოკლე კიდურები და მოკლე თითები. თავის ქალა - დოლიქოცეფალური ფორმის. აღენიშნებოდა დიზემბრიოგენული სტიგმები: უნაგირა და მოკლე ცხვირი, ჰიპერტელორიზმი, არასრული ეპიკანტი. პირის ღრუს დათვალეირებისას გამოვლინდა სასის (რბილი და მაგარი) ნაპრალის არსებობა, გახლეჩილი ნაქი და თანკბილვის დარღვევა.

თავის ტვინის ნერვების ფუნქცია იყო შენახული. აქტიური მოძრაობები წარმოებდა სრული სიფართით. პასიური მოძრაობით ვლინდებოდა ზომიერი ჰიპოტონია, მეტად - ზედა კიდურებში, სიმეტრიულად D=S. ორივე მუხლის სახსარში, მიუხედავად მსუბუქი ჰიპოტონიისა, ვლინდებოდა მცირე მოხრითი კონტრაქტურა. ძალა კიდურებში იყო ნორმის ფარგლებში (D=S). მყესთა და ძვალ-მყესთა რეფლექსები ცოცხალი (D=S), პათოლოგიური რეფლექსები არ გამოინვეოდა. პაციენტის ასაკის მგრძობელობის ნატიფი შემონახვა ვერ მოხერხდა, ტლანქი შემონახვით მგრძობელობა იყო შენახული. ჯდომის დროს სტატიკის და კოორდინაციის დარღვევები არ ვლინდებოდა. მენინგეალური ნიშნები იყო უარყოფითი.

ბავშვი იყო კონტაქტური, ამყარებდა მზერით კონტაქტს, რეაგირებდა სახელზე, ჰქონდა ადეკვატური რეაქციები: ღიმილი, უცხოობა, ტირილი. ინტერესდებოდა სათამაშოებით, ინვდენდა ხელს და იღებდა სათამაშოებს, თუმცა, დავალებებს - აიღე, დადე, მომეცი, მაჩვენე - არ ასრულებდა. ლულუნებდა, მაგრამ არ ჰქონდა ამ ასაკისათვის დამახასიათებელი ნორ-

მალური ხმოვანი რეაქციები, არ ამბობდა არცერთ სიტყვას და მარცვალს. იკვებებოდა შერეული საკვებით. ყლაპვა იყო ნორმალური, გადაცდენა არ აღენიშნებოდა.

ბავშვის გონებრივი და ფსიქოლოგიური განვითარება შეფასდა Bayley IV ტესტით. მიღებული ქულა (75) შეესაბამება 8-10 თვის ნორმალური განვითარების ბავშვს. ექოკარდიოსკოპიაზე გამოვლინდა ღია ოვალური ხვრელის არსებობა.

ამრიგად, ბავშვის ფიზიკური, მოტორული, მეტყველებითი, ოკუპაციური, ფსიქოლოგიური და გონებრივი განვითარება იყო შეფერხებული და შეესაბამებოდა 8-10 თვის ნორმალური განვითარების ბავშვს.

ბავშვის მუცლადყოფნის ჰიპოტროფიის და შემდგომ ფსიქომოტორული განვითარების შეფერხებამ, აგრეთვე, დიზემბრიოგენული სტიგმების არსებობამ გვაფიქრებინა გენეტიკური პათოლოგიის არსებობა. ეჭვი მიტანილ იქნა ვოლფ-ჰირშორნის დაავადებაზე, რომელიც განპირობებულია მე-4 ქრომოსომის მოკლე ფრთის დელეციით და ხასიათდება მსგავსი კლინიკური სინდრომებით. პაციენტს ჩაუტარდა გენეტიკური კვლევა, რომელმაც გამორიცხა ვოლფ-ჰირშორნის დაავადების არსებობა, მაგრამ მთლიანი გენომის ანალიზით ნანახი იქნა სრული X ქრომოსომის მომცველი პათოგენური *de novo* 2 ასლის მომატება. აღნიშნული დადასტურდა ქრომოსომული მიკროარაის მეთოდით. მიღებული შედეგი თავსებადია X ქრომოსომის ტეტრასომიის გენეტიკურ დიაგნოზთან.

აღნიშნული შემთხვევის ანალიზი გვაფიქრებინებს, რომ ფსიქომოტორული, მენტალური და მეტყველების განვითარების ნებისმიერი ხარისხით შეფერხების შემთხვევაში, თუ მას თან ახლავს სახის დისმორფიზმი, სახსრების ჰიპერმობილურობა ან კონტრაქტურები, გულის მანკი - პედიატრებმა, ნევროლოგებმა და რეაბილიტოლოგებმა უნდა გაითვალისწინონ X ტეტრასომიის შესაძლო არსებობა და რეკომენდაცია გაუწიონ ქრომოსომული კვლევის ჩატარებას.

ლიტერატურა:

1. Ayari N et al. Tetrasomy X. *Orphanet*. 2010. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=390
2. Carr DH et al. An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. *Canadian Med Assoc J* 1961; 84: 131-137.
3. Rooman R, Hulten M. Tetrasomy X. *Unique*. 2005. https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome_X/Tetrasomy_X%20FTNW.pdf
4. Robinson WP et al. Multiple origins of X chromosome tetrasomy. *J Med Genet*. 1994 May; 31 (5): 424-5.
5. U.S. National Institutes of Health. National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Tetrasomy X. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7754/tetrasomy-x>
6. Blackston RD, Chen ATL. A Case of 48,XXXX Female with Normal Intelligence. *Journal of Medical Genetics* (1972). 9, 230-249.

7. Linden M. et al. Sex Chromosome Tetrasomy and Pentasomy. *Pediatrics*. 1995, 96 (4) 672-682

8. Rooman RP et al. Growth and ovarian function in girls with 48, XXXX karyotype-patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(7): 1051-1055.

9. Rintahaka J. Tetrasomia X. *Rare Center Norio* 27.08.2019. <https://www.norio-keskus.fi/tietoa/diagnoosikohtaista-tietoa/tetrasomia-9p.html>

Natroshevili I., Sopromadze Z., Tataradze E., Svanishvili T., Sopromadze M.

CLINICAL CASE OF X TETRASOMY

TSMU, DEPARTMENT OF MEDICAL REHABILITATION AND SPORTS MEDICINE; FIRST UNIVERSITY CLINIC

The article describes the first clinical case of X tetrasomy in Georgia. Delays in hypotrophy during pregnancy and subsequent psychomotor development, as well as the presence of dysembryogenetic stigmas, raised suspicion of a possible genetic pathology - Wolf-Hirschhorn Disease. Patient has undergone genetic investigation that ruled out Wolf-Hirschhorn Disease, but the analysis of the entire genome detected an increase in the number of pathogenic *de novo* 2 copies containing a complete X chromosome. This was confirmed by chromosomal microarray. Obtained results are compatible with the genetic diagnosis of X tetrasomy. Based on the analysis of presented case, the authors conclude that in case of any degree of psycho-motor, mental and speech development delay, accompanied by facial dysmorphism, joint hypermobility or contractures and heart defects - pediatricians, neurologists and rehabilitation physicians need to consider the possibility of X tetrasomy and should recommend conduction of the chromosomal study.