

МАКРОЦЕФАЛИЯ КАК МАРКЕР МИКРОДЕЛЕЦИИ 19p13.13: АНАЛИЗ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

Зобикова О.Л., Горбаченок Т.Н.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Беларусь, г. Минск, ул. Орловская 66, 220053

ВВЕДЕНИЕ

Хромосомный дисбаланс является частой причиной множественных врожденных пороков развития и нарушения развития у детей. Современное развитие технологий, таких как сравнительная геномная гибридизация (aCGH), позволяет выявлять даже небольшие перестройки, которые ранее оставались недиагностированными. Одним из редких, но клинически значимых нарушений является микроделеция короткого плеча хромосомы 19 в локусе 13.2-13.12. Этот регион характеризуется высокой плотностью генов. В базе данных DECIPHER и доступных литературных источниках представлены около 40 пациентов с микроделацией локуса 19p12-13, размером от 0,16 до 2,4 мегабаз, включающего от 10 до 30 генов. Среди генов, входящих в делетированный регион встречаются кандидаты, участвующие в формировании и/или функционировании нервной системы. Делеции данного локуса ассоциированы с тяжелыми фенотипами, включающими задержку психомоторного развития, судороги, гипотонию, скелетные аномалии, лицевые дисморфии

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пробанд – девочка в возрасте 11 месяцев Оценка физического развития ребенка проведена с использованием программы «Anthro». Исследование геномной ДНК выполнено из образцов крови: хромосомный микроматричный анализ (ХМА) экзонного уровня. Кариотип по результатам молекулярно-цитогенетического исследования представлен в соответствии с ISCN 2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пробанд – девочка, 3 ребенок в семье. Семейный анамнез не отягощен, старшие сибсы и родители - здоровы.. В 3 триместре беременность пробандом протекала на фоне многоводия. Ребенок родился в сроке гестации 38⁺⁵ недель с показателями: масса – 3310,0 г (+0.17 SDS), рост – 51,0 см (+0.99 SDS), окружность головы (ОГ) – 37,0 см (+2.64 SDS), оценкой по шкале Апгар – 8/8. С рождения у девочки отмечались макроцефалия. Развитие ребенка на 1 году жизни проходило нарушение вскармливания в виде частых срыгиваний с задержкой психо-моторного развития (ЗПМР) на фоне диффузной мышечной гипотонии.

Первичный осмотр ребенка генетиком выполнен в возрасте 11 месяцев. Определялись черепно-лицевые дисморфии: макроцефалия (ОГ+3.87 SDS), брахицефалия, выступающие лобные бугры, глубоко посаженные глаза, экзофтальм (рисунок 1) , нистагм с кратковременной фиксацией взгляда; диффузная мышечная гипотония; “воронкообразная” деформация грудной клетки; ЗПМР, речь отсутствовала. МРТ ГМ - расширение переднего субарахноидального пространства, киста ППП и полости Верге. Офтальмолог -частичная атрофия зрительных нервов.

По результатам стандартного цитогенетического исследования хромосом получен нормальный женский кариотип (46,XX). По данным ХМА установлена делеция 19p13.2p13.12 размером 413,3 кб. Окончательный кариотип определен как 46,XX. arr[GRCh37/hg19] 19p13.2p13.12(12839969_13253265)×1 (рисунок 2).

Согласно литературным данным, микроделеция 19p13.2-p13.12 характеризуется широкой фенотипической вариабельностью, включая умственную отсталость, задержку развития, судорожный синдром и дисморфические признаки. Определена критическая область делеции, размером 311–340 Кб, включающая 16 генов, в том числе CC2D1A, TECR, CACNA1A, MAST1 и NFIX, играющих ключевую роль в нейрогенезе и формированию фенотипа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевое значение для верификации диагноза у представленного пациента имело применение ХМА, позволившего идентифицировать клинически значимую микроделецию 19p13.2p13.12. Выявленный вариант затрагивает критическую область, содержащую гены-кандидаты MAST1, NFIX и CALR, дисфункция которых, согласно литературным данным, объясняет макроцефалию, задержку развития и сопутствующие неврологические нарушения. Данное наблюдение подтверждает ведущую роль гена NFIX в патогенезе макроцефалии и структурных аномалий мозга, а также предполагает вклад гена CALR в гастроэнтерологическую симптоматику. Успешная диагностика подчеркивает актуальность внедрения ХМА в рутинную клиническую практику как основного метода выявления микроделеционных синдромов при неспецифическом полиморфном фенотипе. Полученные результаты расширяют представления о фенотипическом спектре синдрома 19p13.13 и подтверждают клиническую значимость данного локуса.



Рисунок 1 – Фенотипические проявления микроделеции 19q13.13. у ребенка в возрасте 11 месяцев (высокий, широкий лоб, деформация грудной клетки)

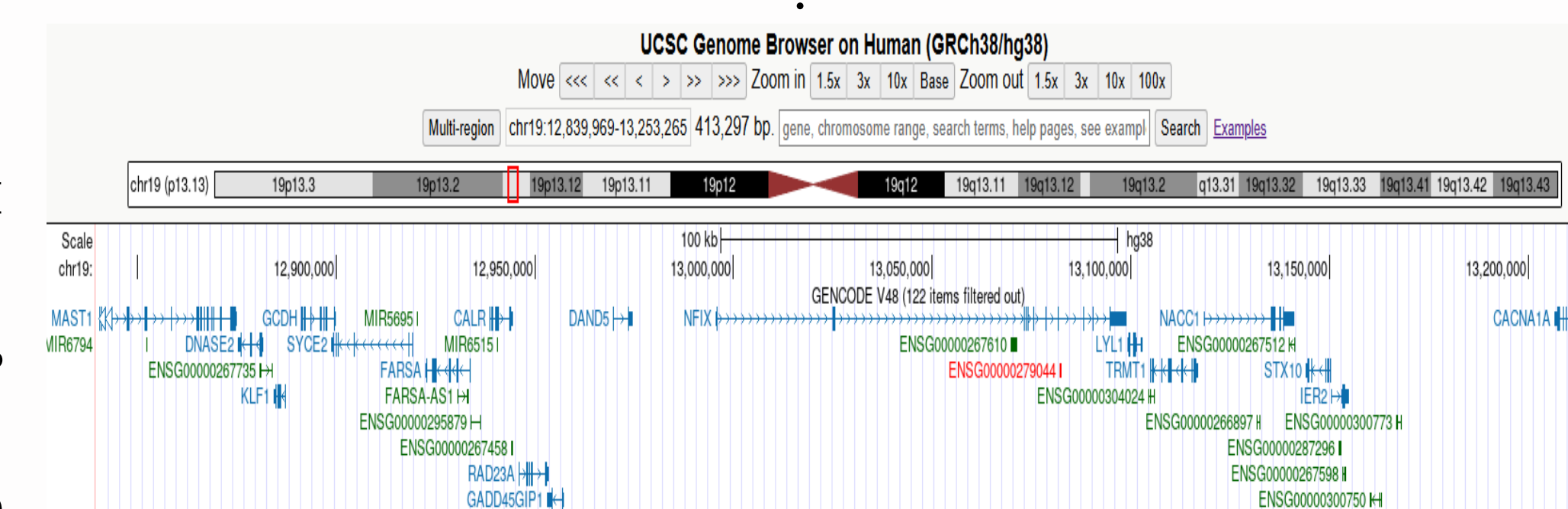


Рисунок 2 – изображение делеции 19p13.2.p13.12 с картированными в данном локусе генами (с использованием данных Genome Browser, 2025)