

Синдром Барде-Бидля у плода с аномалиями расположения органов

Лазаревич Анастасия Анатольевна
Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”, Минск, Беларусь

Введение

Синдром Барде-Бидля — это редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования из группы цилиопатий, связанное с дисфункцией первичных ресничек и характеризуется множественными системными нарушениями. Основными клиническими признаками синдрома являются: полидактилия; ожирение, которое развивается в детстве, часто по центральному типу; пигментный ретинит — прогрессирующая дистрофия сетчатки, приводящая к потере зрения к подростковому возрасту; почечные аномалии — кисты, гипоплазия, хроническая болезнь почек; нарушения репродуктивной системы: у мужчин — гипогонадизм, крипторхизм, у женщин — аномалии матки, гипоплазия яичников; умственная отсталость — варьирует от легкой до умеренной. Другие возможные симптомы: сахарный диабет, атаксия, гипосмия (снижение обоняния), врожденные пороки сердца (ВПС). (рисунок 1) Синдром Барде-Бидля – гетерогенное заболевание, связанное с мутациями в более чем 20 генах (BBS1–BBS21). Наиболее часто встречаются мутации в BBS1 и BBS10. Эти гены кодируют белки, участвующие в интрафлагеллярном транспорте. Диагностика чаще всего постнатальная, основана на клинических критериях (основные и дополнительные признаки) и подтверждается генетическим тестированием. Прогноз зависит от тяжести поражения почек и прогрессирования ретинита. Средняя продолжительность жизни может быть снижена из-за почечных осложнений. Пренатальная диагностика синдрома Барде-Бидля позволяет выявить заболевание у плода во время беременности, особенно в семьях с отягощенным анамнезом (если у родителей уже есть ребенок с синдромом Барде-Бидля или они являются носителями патогенных мутаций). Однако ультразвуковое исследование (УЗИ) не является специфичным для синдрома Барде-Бидля, так как эти признаки встречаются и при других синдромах.

Цель

Описать случай пренатальной диагностики и патоморфологической верификации синдрома Барде-Бидля у пробанда с редким клиническим признаком, таким как синдром гетеротаксии.

Материалы и методы

УЗИ проводилось в отделении пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппарате Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4-8 МГц) датчиком. После прерывания беременности по медико-генетическим показаниям было проведено патоморфологическое исследование в стерильных условиях под бинокулярным стереомикроскопом, оснащенный цифровой камерой.

Результаты и обсуждения

Пробанд – плод 20 недель гестации мужского пола, полученный путем прерывания беременности по медико-генетическим показаниям. По данным УЗИ выявлен ВПС: атриовентрикулярная коммуникация (АВК), полная форма, дэкстропозиция аорты, билатеральная верхняя полая вена (БЛВПВ), вторичная кардиомиопатия (гипертрофия стенок миокарда обоих желудочков, гидроперикард), брадикардия. Выставлен синдром гетеротаксии. При патоморфологическом исследовании диагностирован синдром Барде-Бидля (постаксиальная полидактилия тип А кистей и стоп, поликистоз почек, синдром гетеротаксии, левый изомеризм: ВПС: АВК, полная форма, БЛВПВ, двудольные левое и правое легкое, полиспления, несостоявшийся поворот кишечника). (рисунок 2) Сибс пробанда – девочка 8 лет с множественными пороками развития. Проведено медико-генетическое консультирование пробанда с целью уточнения диагноза, в ходе которого также выставлен клинический диагноз синдром барде-Бидля (постаксиальная полидактилия правой кисти, обеих стоп, ожирение с раннего периода с прогрессирующим течением, хроническая почечная недостаточность на фоне поликистоза почек, задержка психо-моторного развития, ВПС: дефект межпредсердной перегородки). Проведено молекулярно-генетическое исследование полного экзона, выявлены патогенная и вероятно патогенная мутации в гене BBS7. Таким образом, синдром Барде-Бидля сложен как для пренатальной, так и для постнатальной диагностики ввиду редкой встречаемости и фенотипической вариабельности. Наши случаи подтверждают фенотипическую вариабельность даже у родных сибсов. Синдром гетеротаксии в составе синдрома Барде-Бидля у пробанда нами описан впервые, однако в единичных публикациях упоминаются пациенты с синдромом Барде-Бидля и situs inversus. Пренатальные признаки синдрома (на основе литературы и клинических случаев) могут быть неспецифичны. Полидактилия (пост- или преаксиальная) – наиболее частый признак, выявляемый во II триместре. Однако, в представленных наблюдения полидактилия не была диагностирована при УЗИ, возможно, ввиду акцента внимания специалиста пренатальной диагностики на более тяжелые пороки сердца, почек.

Выводы

1. Впервые описан случай синдрома Барде-Бидля с синдромом гетеротаксии, что расширяет клинические проявления синдромов.
2. Для синдрома Барде-Бидля характерна фенотипическая вариабельность, в том числе у родных сибсов.
3. Отсутствие патогномоничных УЗИ-признаков затрудняют пренатальную диагностику синдрома Барде-Бидля При пренатальной диагностике аномалий почек (гиперэхогенные почки, кисты, гипоплазия) необходимо оценивать кисти и стопы на предмет выявления полидактилии.
4. Генетическая гетерогенность синдрома Барде-Бидля (мутации в более чем 20 генах), диктует необходимость проведения полногеномного/экзомного секвенирования, что позволит проводить предимплантационную или инвазивную пренатальную диагностику с таргетным анализом известных мутаций в семьях с отягощенным анамнезом.

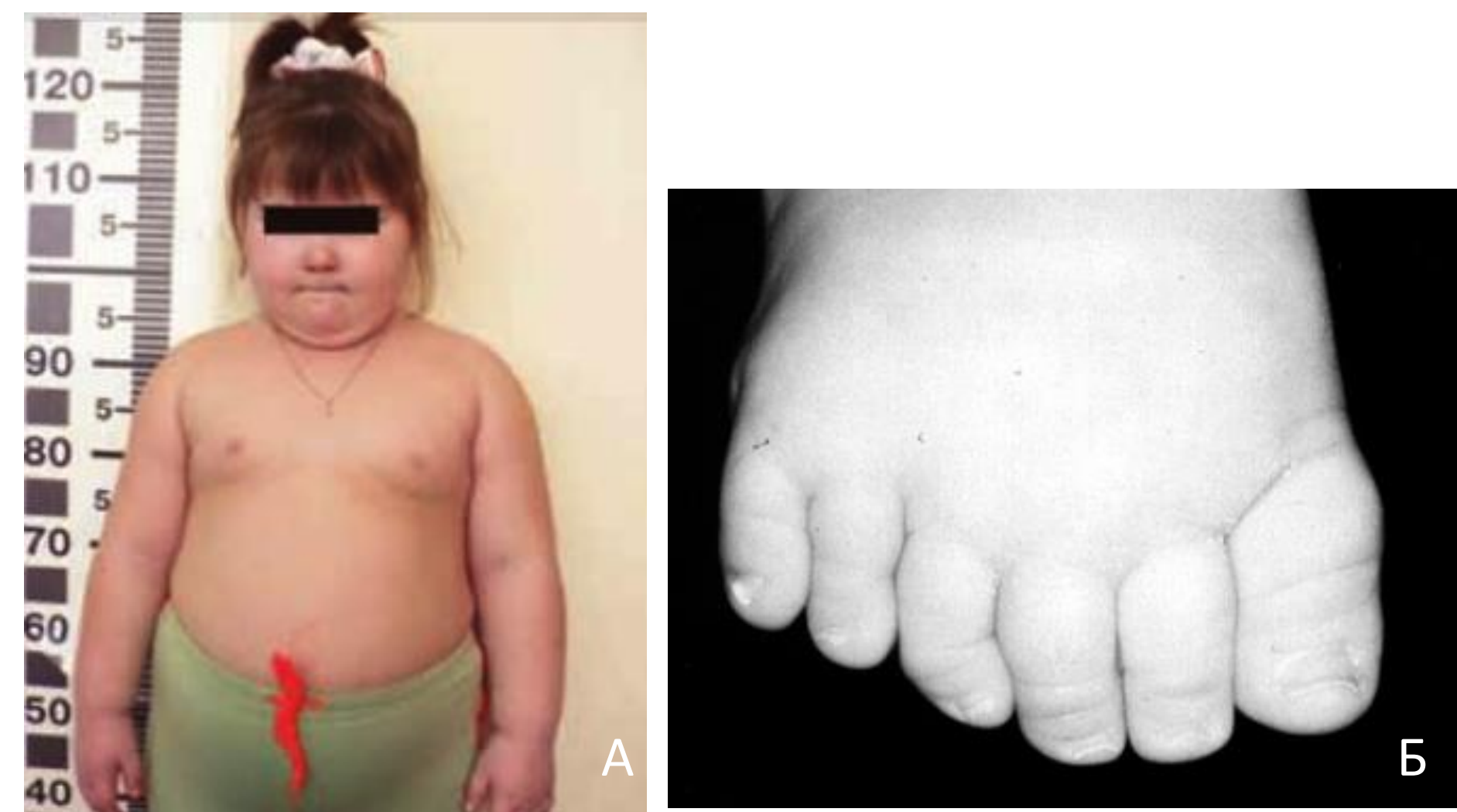


Рисунок 1 – А-Внешний вид пациента с синдромом Барде-Бидля;
Б-полидактилия тип А

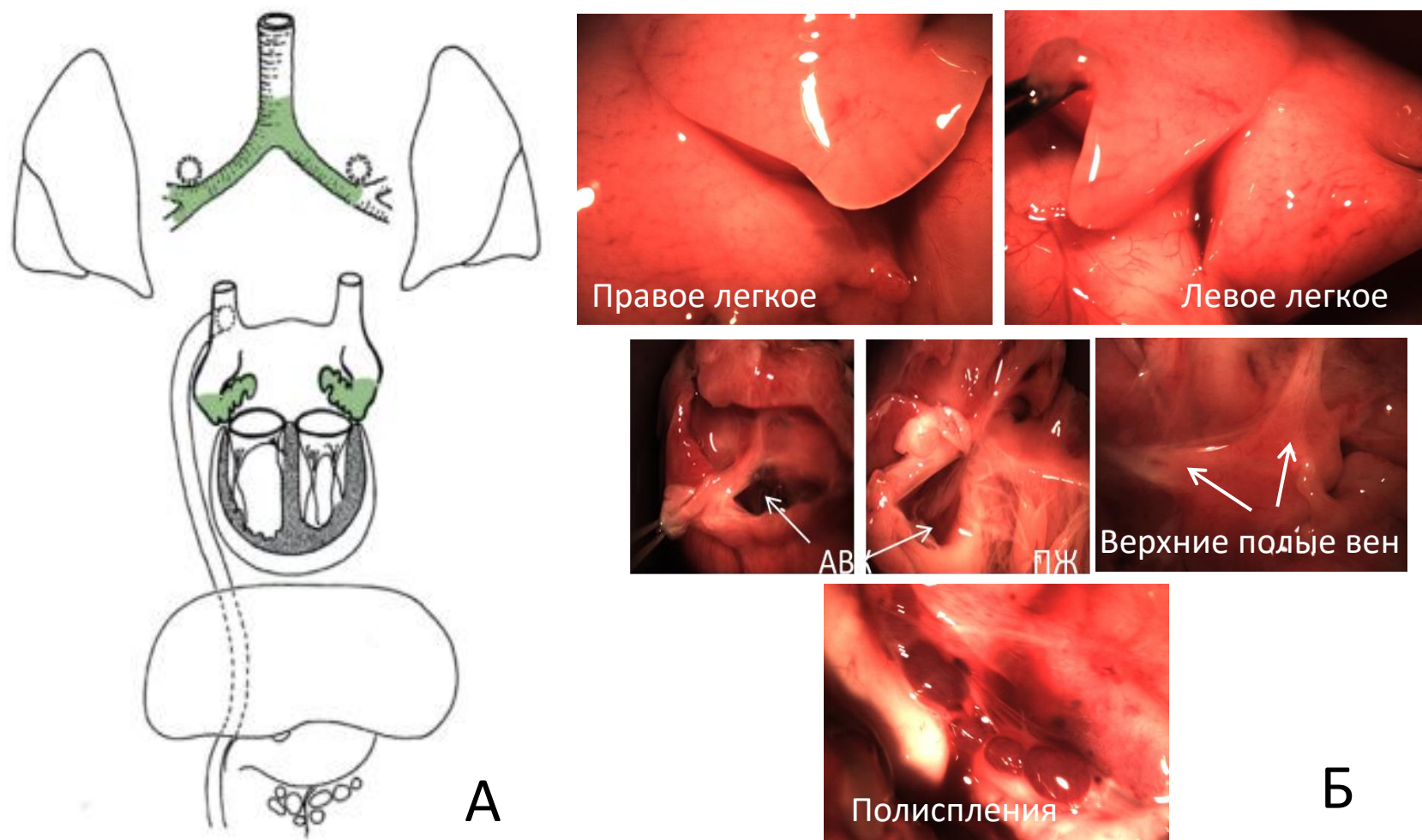


Рисунок 2 – А-Схематичное изображение признаков левого изомеризма синдрома гетеротаксии, Б- морфологическкие макропрепараты (собственное наблюдение)