



«DOUBLE TROUBLE» ИЛИ ДВА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РЕБЕНКА КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Зобикова О.Л., Демидович Т.В.

Введение

Расширение доступа к генетическому тестированию играет важную роль в диагностике наследственных заболеваний. Однако, при интерпретации результатов генетических данных есть определенные сложности связанные с клинической корреляцией из-за переменного фенотипа, полигенной этиологией определенных заболеваний, а также возможным наличием у одного пациента нескольких наследственных синдромов с перекрывающимся фенотипом. В литературных источниках в единичных описаниях представлены различные сочетания наследственной патологии у одного пациента: два хромосомных заболевания, хромосомное с моногенным, два моногенных заболевания. Наличие у пробанда двух патологий ведет к искажению «узнаваемого» фенотипа и удлиняет «диагностическую одиссею»/

Методы

Фенотип пробанда и его родителей оценивался с использованием клинического анализа проявлений, полученных при осмотре, данных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнена на аппарате Phillips Ingenia 1.5T.

Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) ребенку проведено с использованием технологии массового параллельного секвенирования в рамках полного экзомного секвенирования, дополнительно выполнено исследование на вариации числа копий генов.(CNV).

Исследование родителям по определению сегрегации вариантов, выявленных у ребенка, проведено методом прямого секвенирования по Сенгеру, наличие/отсутствие делеции 15q11.2 – методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA).

Результаты

Пробанд – мальчик от 1 беременности, 1 срочных родов, протекавших осложнений. Родители – клинически здоровы, кровное родство отрицают. Показатели физического развития ребенка при рождении соответствовали возрастной норме. До 5 месяцев ребенок развивался по возрасту. В 5 месяцев, на фоне ОРИ, у ребенка случился генерализованный приступ судорог, в связи с чем он был госпитализирован и проходил стационарное лечение.

В дальнейшем у мальчика определялась ЗПМР с мышечной гипотонией. В возрасте 1 года ребенок был госпитализирован в РНПЦ «Мать и дитя» для прохождения дополнительного обследования и коррекции терапии.

По данным МРТ головного мозга определялись характерные для митохондриальной патологии проявления: усиление сигнала в режиме T2 (см рисунок) в базальных ганглиях и стволе мозга и частичная агенезия мозолистого тела.

При исследовании кислотно-щелочного состава капиллярной крови уровень лактата составил 3,5 ммоль/л.

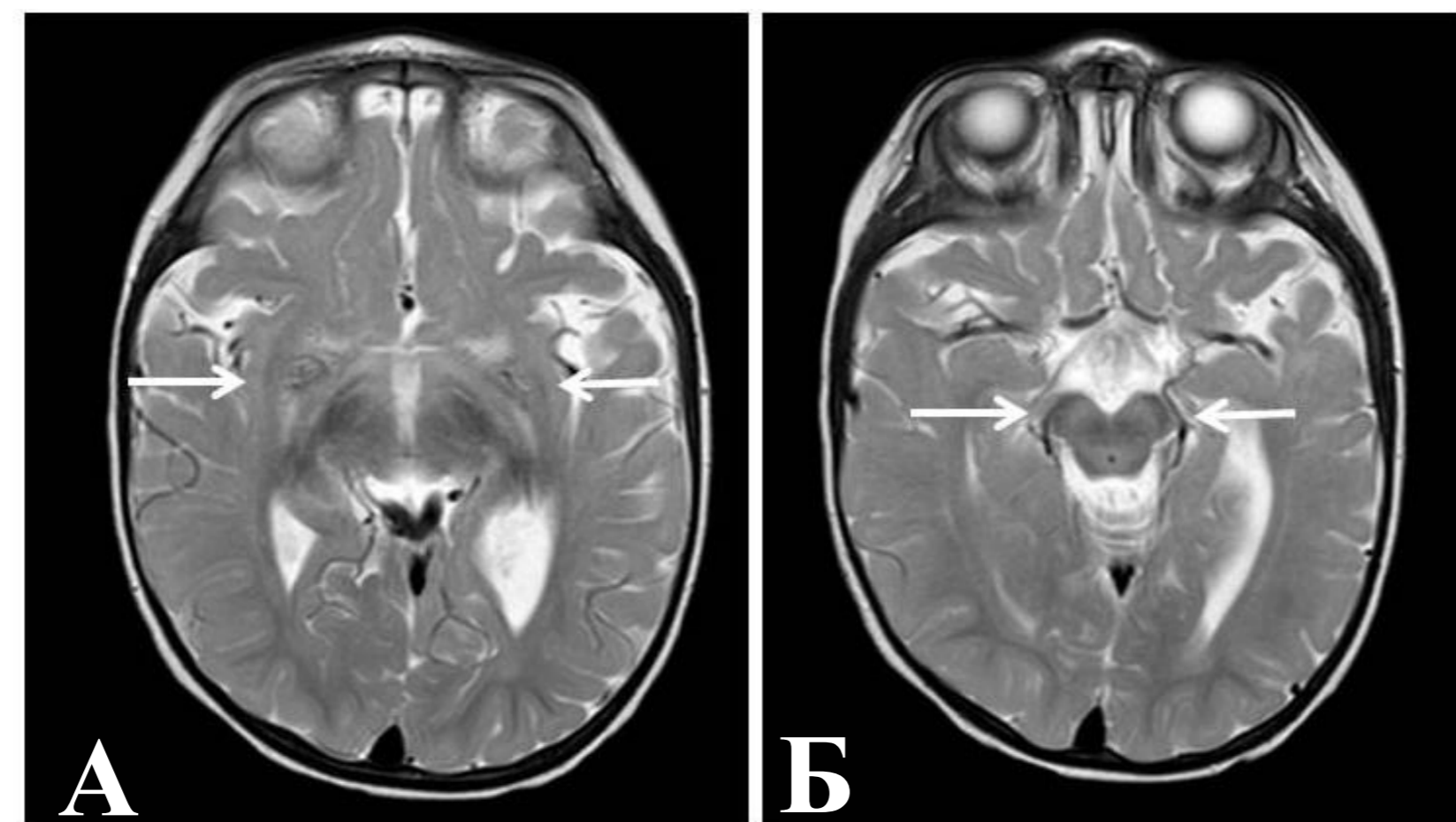


Рисунок – МР-изображение головного мозга в T2 режиме, аксиальный срез. Стрелками показаны симметричные поражения скорлупы (А) и среднего мозга(Б)

При осмотре врача-генетика ребенка в возрасте 1 год мальчик мог удерживать голову, переворачиваться, сидеть с поддержкой.

Показатели физического развития соответствовали средним значениям возрастной нормы. Черты лица без грубых дисморфий, определялось непостоянное расходящееся косоглазие.

С учетом данных анамнеза, клинического осмотра, инструментальных и лабораторный исследование было предположено наследственное заболевание митохондриальной группы.

По результатам МГИ у ребенка были диагностированы варианты нуклеотидных замен с.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) и с.2669T>G (p.Leu890Arg) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии. А также делеция 15 хромосомы региона q11.2 размером 578,8 кб (NC_000015.9:g.22833525_23412276).

При анализе сегрегации вариантов нуклеотидный замен и делеции 13q11.2 в семье было установлено, что у матери ребенка установлен вариант нуклеотидной замены с.2669T>G (p.Leu890Arg) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии. Отец ребенка являлся носителем мутации с.547_550delAAAG (p.Lys183Leufs*21) в гене IARS2 в гетерозиготном состоянии и делеции 15q11.2.

Со слов отца ребенка, психиатрических нарушений он не имеет. Клинических проявлений неврологической патологии не определялось. По результатам МРТ головного мозга структурных нарушений установлено не было

Заключение

Представленное наблюдение пополняет международные данные о генетической гетерогенности ПНЭ, и ее клиническим фенотипом, связанным с патогенными вариантами нуклеотидных замен в гене IARS2. Нужно отметить, что в литературных источниках большинство наблюдений с мутации в гене IARS2 в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии представлены у пациентов с синдромом CAGSSS (cataracts, growth hormone deficiency, sensory neuropathy, sensorineural hearing loss, and skeletal dysplasia; OMIM:616007) и лишь единичные случаи – у детей с ПНЭ [5].

Делеция 15q11.2 унаследована от клинически здорового отца, это может быть связано с неполной пенетрантностью или наличием модификаторов. Оценить ее клиническую значимость у ребенка не представляется возможным, в связи с перекрывающимся фенотипом с ПНЭ.

Наше наблюдение подчеркивает важность сопоставления молекулярно-генетических данных с клиническими признаками у пациента для обеспечения точной диагностики, оптимального лечения и точного прогноза.

Медико-генетическое консультирование в данной семье требует индивидуального подхода. С учетом того, что оба заболевания у ребенка имеют унаследованный характер, риск рождения ребенка с наследственной патологией у этой пары в следующие беременности будет оцениваться как высокий и обуславливает необходимость дополнительных инвазивных процедур.