

СИНДРОМ БЕКВИТА–ВИДЕМАНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Крищанович Денис Дмитриевич¹, Артюшевская Марина Владимировна², Качан Сергей Эдмундович¹, Демидович Татьяна Всеволодовна³, Румянцева Наталья Владимировна³, Ворона Людмила Викторовна¹

¹Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Республика Беларусь, 220076 г. Минск, ул. Ф. Скорины 16.

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Республика Беларусь, 220013 г. Минск, ул. П. Бровки 3, корпус 3.

³Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Республика Беларусь, 220053 г. Минск, ул. Орловская 66, корпус 1

E-mail: d.krischanovich@gmail.com

Ключевые слова: синдром Беквита–Видемана; макросомия; макроглоссия; диагностика; хромосома 11p15.

Введение. Синдром Беквита–Видемана является генетическим гетерогенным состоянием. Заболевание вызывает ряд генетических (последовательность ДНК) и эпигенетических (метилирование ДНК, модификация гистонов) изменений, приводящих к нарушению регуляции транскрипции генов регуляции роста на хромосоме 11p15 [1]. Частота встречаемости синдрома — 1 случай на 10–12 тысяч новорожденных; 85% случаев являются спорадическими и 15% — наследственными [2]. Развитие заболевания связано с нарушением баланса экспрессии импринтированных генов в регионе 11p15.5 (CDKN1C, KCNQOT1, H19, IGF2). Несбалансированная экспрессия генов в 40–50% случаев обусловлена потерей метилирования генов KCNQ1OT1 и CDKN1C на материнской хромосоме (центр импринтинга 2, IC2), в 20% случаев причиной является повышение экспрессии IGF2, вызванное отцовской однородительской дисомией хромосомы 11; до 5% случаев связано с гиперметилированием и недостаточной экспрессией генов H19 и IGF2 (центр импринтинга 1, IC1). Семейные случаи обусловлены мутациями в материнском аллеле гена CDKN1C или структурными перестройками хромосом, затрагивающими участок p15.5 (<5%) [2].

К основным («большим») признакам относят макросомию/overgrowth, макроглоссию, омфалоцеле/пупочную грыжу, висцеромегалию, насечки на мочках ушных раковин, гемигиперплазию, эмбриональные опухоли. Наиболее значимыми «малыми» признаками являются лицевые дисморфии, пламенеющий невус, диастаз прямых мышц живота. Неонатальная гипогликемия регистрируется с частотой до 60% случаев [3].

Цель исследования. установить причину заболевания у ребенка с клиническими проявлениями синдрома Беквита–Видемана.

Материалы и методы. Новорожденному ребенку проведены: клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, синдромологическая диагностика, медико-генетическое консультирование семьи. Выполнены анализ кариотипа ребенка (GTG-banding) и молекулярно-генетическое исследование семьи (MLPAME030, MRC-Holland).

Результаты. Мальчик родился в сроке гестации 39 недель (273 дня) через естественные родовые пути от второй беременности, вторых родов. По данным скрининговых ультразвуковых исследований (УЗИ) у беременной В. в 19 недель патологии не выявлено; в 33 недели — крупный к сроку гестации плод, пиелозктазия справа; в 35 недель — крупный к сроку гестации плод. Ребенок родился с массой тела — 5250 г, длиной — 62,0 см, окружность головы — 37,0 см, окружность груди — 39,0 см. Оценка антропометрических показателей новорожденного Б. по шкале ВОЗ «ANTRO»: очень высокое гармоничное развитие. Оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. При первичном осмотре были выявлены клинические симптомы, характерные для синдрома Беквита–Видемана: макроглоссия, насечки на ушных раковинах с

двух сторон, гемангиомы кожи лба и верхнего века правого глаза. По данным УЗИ внутренних органов диагностировано: увеличение размеров печени, обеих почек. При лабораторном исследовании выявлен полицитемический синдром. В течение неонатального периода наблюдалось развитие дыхательной недостаточности обструктивного характера. Ребенок консультирован врачом-генетиком, рекомендовано кариотипирование для исключения перестроек 11p15.

Кариотип 46, XY. При проведении молекулярно-генетического исследования у ребенка установлено снижение метилирования в центре импринтинга IC2 материнской хромосомы 11 (локус p15.5). Микроделеции и микродупликации области 11p15.5 не обнаружены. Отсутствие нарушений у родителей и сестры свидетельствует о спорадическом генезе эпимутации у про-банда.

Заключение. Фенотипические признаки у представленного ребенка Б. соответствуют основным проявлениям синдрома Беквита–Видемана, обусловленного гипометилированием в центре импринтинга 2 (IC2) материнской хромосомы 11 (локус p15.5). Установление конкретного эпигенетического дефекта позволяет выработать тактику ведения пациента с учетом персонифицированных рисков для потомства и сибсов.

Литература:

1. Неонатология: национальное руководство/ под ред. Н.Н. Володина. М. ГЭОТАР-Медиа, 2019; 541–542.
2. Abdulla Ibragim et al. Methylation analysis and diagnostics of BWS // Clinical Epigenetics. 2014. V. 6 (11). P. 11–21.
3. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB: Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2010, 18: 8–14.