

КОМПЛЕКС МВПР С РАСЩЕЛИНОЙ НЕБА У РЕБЕНКА С СЕГМЕНТНОЙ МОНОСОМИЕЙ 11q14.1q22.1

Румянцева Наталья Владимировна, Гончарова Елена Геннадьевна,
Зимовина Татьяна Сергеевна, Хурс Ольга Михайловна, Ершова Алла Аркадьевна

ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

rumiantseva@inbox.ru

Ключевые слова: моносомия 11q14.1q22.1; умственная отсталость; расщелина неба; диагностика; генетический риск.

Введение. Редкие моносомии интерстициальных сегментов длинного плеча хромосомы 11 возникают вследствие спорадической делеции (del11q), либо формируются в гаметах носителя в мейозе в процессе сегрегации сбалансированной перестройки — инсерции, и наследуются потомством. В мировой литературе описано ~40 пациентов с интерстициальными делециями разной протяженности, локализованными в регионе 11q13q22, которые проявляются врожденными аномалиями развития и умственной отсталостью (УО). Ввиду различий в локализации и размере утраченного хромосомного материала, фенотип каждого варианта моносомии 11q требует уточнения.

Цель исследования. провести анализ клинических проявлений при моносомии 11q14.1q22.1 по собственному и опубликованным наблюдениям для уточнения фенотипического спектра редкой формы дисбаланса и оптимизации ранней диагностики хромосомных заболеваний.

Материалы и методы. Семья обратилась на медико-генетическую консультацию (МГК) для установления причины врожденных нарушений развития у ребенка и прогноза потомства. Использованы клиничко-генеалогический, цитогенетический (GTG-banding), молекулярно-генетический (MLPA) методы. Для оценки параметров физического развития пробанда использовалась программа ВОЗ «Anthro». Выполнен сравнительный анализ признаков, отмеченных у пробанда, с данными ранее описанных пациентов со сходным дисбалансом, обусловленным спорадической (de novo) хромосомной мутацией.

Результаты. При проведении пренатальных ультразвуковых исследований (УЗИ) маркеры патологии плода не выявлены. Пробанд — мальчик, родился в 38 недель гестации с массой 2900 г., длиной тела 49 см. Отмечены черепно-лицевые дисморфии, расщелина твердого и мягкого неба, синдактилия 2, 3 стоп. Первичная МГК проведена в 2-месячном возрасте в связи с пороками развития. В кариотипе (GTG, 550 band) обнаружена деривативная хромосома 11 (der11). В связи с задержкой роста и речевого развития ребенок повторно осмотрен в возрасте 3 лет. Антропометрические данные: масса 10,7 кг. ($Z_{zn} = -2,44$), рост 84 см. ($Z_{zn} = -3,45$), окружность головы 49 см. ($Z_{zn} = -0,33$). Моторное развитие нормальное. Фенотип: объемная мозговая часть черепа, треугольное лицо, крупные дисморфичные ушные раковины, узкие горизонтальные глазные щели, эпикант, энтофтальм, косоглазие, гиперметропия, признаки частичной атрофии зрительных нервов, короткий нос с высокой спинкой и толстым кончиком, длинный плоский фильтр, микрогения, короткая шея, легкая брахимезофалангия кистей, широкий межпальцевый промежуток 1, 2 на стопах, синдактилия 2, 3 стоп. По данным УЗИ пороков сердца, почек, органов брюшной полости не обнаружено.

Для уточнения морфологии der11 проведен анализ прометафазных хромосом (GTG, 800-band). Наличие субтеломерного региона 11q подтверждено методом MLPA, делеция классифицирована как интерстициальная. Кариотипы родителей нормальные. Кариотип пробанда: 46,XY,del(11)(q14.1q22.1)dn. Диагноз: хромосомная болезнь, сегментная моносомия 11q14.1q22.1, спорадическая мутация.

Выполнен анализ признаков моносомии региона 11q14.1q22.1 по представленному и 11 опубликованным наблюдениям пациентов с близкими по размеру спорадическими делециями:

11q13.4. q21 [1], 11q14q21~22 (5 случаев) [2], 11q14q22 [3], 11q14.1q22.1[4], 11q14.2q22.1 [5], 11q14.2q22.3[6], 11q14.3q22.3 [7].

Установлено, что клинические проявления интерстициальных делеций, локализованных в регионе 11q14q22 неспецифичны, характеризуются выраженным полиморфизмом. В приведенной группе пациентов общими признаками дисбаланса являются УО (от легкой до выраженной), задержка речи, наличие лицевых дисморфий (сочетания признаков у пациентов различаются). У части больных выявлены низкорослость [3, 5, 7, собственное наблюдение], микроцефалия [4, 5], ретинопатия [4, 5, собственное наблюдение], расщелина неба/расщепление язычка [5, 7, собственное наблюдение], аномалии почек [2, 5]. В единичных случаях описаны гипоплазия гипофиза [7], колобома [3], катаракта [5], паховая грыжа [1], сколиоз, косолапость [5], синдактилия 2, 3 стоп (собственное наблюдение).

Поскольку делеция у пробанда является следствием спорадической мутации, риск повторного рождения потомства с таким дисбалансом в семье низкий (популяционный).

Заключение. В отличие от моносомии терминальных сегментов 11q23qter, известной как синдром Jacobsen (ОМIM 147791), при интерстициальных моносомиях, включающих участок 11q14q22, специфический паттерн симптомов в настоящее время не выделен. Общим признаком данной хромосомной патологии является УО, тяжелые формы пороков и ранняя летальность не характерны. Представляет интерес оценка диагностической значимости таких признаков как расщелина неба и аномалии развития зрительного анализатора. Для уточнения фенотипического спектра необходимо накопление информации о пациентах с таким дисбалансом.

Литература:

1. Li L.L., Zhang H.G., Shao X.G. et al. De novo interstitial deletion in the long arm of chromosome 11: a case report. *Genetics and Molecular Research*. 2016; 15(2). doi 10.4238/gmr.15028403.
2. Stratton R.F., Lazarus K.H., Ritchie E.J. et al. Deletion (11)(q14.1q21). *Am J Med Genet*. 1994; 49(3): 294–8. doi 10.1002/ajmg 1320490310.
3. Wakazono A., Masuno M., Yamagushi S. et al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 11: report of a case and review of the literature. *Jpn J Hum Genet*. 1992; 229–234. doi: 10.1007/BF01900717.
4. Kariminejad A., Kariminejad R., Tzschach A. et al. 11q14.1–11q22.1 deletion in a 1-year-old male with minor dysmorphic features. *Am J Med Genet. A*. 2010; 152A(10): 2651–5. doi.10.1002/ajmr.a.33623.
5. Sachdeva R., Sears J.E., Rychwalski P.J. et al. A novel case of bilateral high myopia, cataract, and total retinal detachment associated with interstitial 11q deletion. *Ophthalmic Genet*. 2010; 31(2): 84–8. doi.10.3109/13816811003628833.
6. Papoulidis I., Paspaliaris V., Siomou E. et al. Interstitial deletion at 11q14.2–11q22.1 may cause severe learning difficulties, mental retardation and mild heart defects in 13-year old male. *Mol. Cytogenetics*. 2015; 8:71. doi 10.1186/s13039-015-0175-y.
7. Nacinovich R., Villa N., Redaelli S. et al. Interstitial 11q deletion: genomic characterization and neuropsychiatric follow up from early infancy to adolescence and literature review. *BMC Research Notes*. 2014; 7:248. doi.org/101186/1756-0500-7-248.