

Семейный случай синдрома Вильямса в трех поколениях

Хурс О.М., Румянцева Н.В., Кулак В.Д., Наумчик И.В., Зобикова О.Л., Громыко О.А.

Государственное учреждение Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г.Минск, Беларусь,
e-mail: khurs_om@inbox.ru

Синдром Вильямса (СВ) — мультисистемное геномное заболевание, обусловленное микроделецией критической хромосомной области 7q11.23. Большинство случаев являются спорадическими, описаны единичные наблюдения наследования данного хромосомного дефекта по аутосомно-доминантному типу. Мы впервые представляем наблюдение СВ у 3 родственников в 3 поколениях с передачей хромосомного дефекта по материнской линии. Проведен анализ фенотипического спектра, показана внутрисемейная вариабельность клинических признаков.

Ключевые слова: синдром Вильямса, микроделеция 7q11.23, FISH, аутосомно-доминантное наследование

Введение

Синдром Вильямса (OMIM 194050) — мультисистемное геномное заболевание. Популяционная частота составляет 1 на 7500—25 000 новорожденных [1]. Причиной заболевания является микроделеция критической хромосомной области 7q11.23 размером 1,55—1,84 млн п.н., включающей 28 генов [2]. Классический симптомокомплекс синдрома: типичные черепно-лицевые дисморфии (высокий лоб, «звездчатые» радужки, короткий нос с открытыми спереди ноздрями, короткий фильтр, макростомия, пухлые губы, микрогения); пре- и постнатальная задержка физического развития; пороки сердечно-сосудистой системы, среди которых характерными являются надклапанный стеноз аорты и стеноз легочной артерии; аномалии почек, гипермобильность суставов, грыжи; транзиторная неонатальная гиперкальциемия; умственная отсталость, особенности поведения (повышенные общительность, словоохотливость, дружелюбность) [2, 3].

Представляем описание семьи с передачей микроделеции 7q11.23 в двух поколениях.

Материалы и методы

Семья (пробанд, родители, бабушка) была обследована с использованием клинко-генеалогического, цитогенетического и молекулярно-цитогенетического (FISH) методов.

Препараты метафазных хромосом получены из ФГА-стимулированной культуры лимфоцитов периферической крови согласно стандартным процедурам. Анализ кариотипа выполнен на GTG-окрашенных хромосомах (550—800 сегментов в гаплоидном наборе). FISH проводилась по стандартному протоколу с применением флуоресцентных локус-специфических ДНК-проб: Williams Region Probe (LSI ELN, LIMK1, D7S613 Spectrum Orange/ 7q31 LSI D7S486, D7S522 Spectrum Green) (Vysis) и LSI Williams-Beuren Region Probe (FZD9, WBSCR10, TBL2, LIMK1, WBSCR2, D7S613, WBSCR1, RFC2; CYLN2 Direct Red/ 7q22 LSI control Green) (Q-biogene).

Результаты и обсуждение

Пробанд — мальчик, единственный ребенок в семье. Брак неродственный, возраст матери на момент рождения ребенка — 25 лет, отца — 19 лет. Беременность первая, осложненная гестозом 3 триместра. При ультразвуковом скрининге в 12 и 20 недель гестации патологии не обнаружено, при обследовании в 30 недель у плода выявлено укорочение длинных трубчатых костей. Роды через естественные родовые пути в сроке 38 недель. Новорожденный имел пренатальную гипоплазию и множественные врожденные пороки развития (стеноз легочной артерии, ризомелическое укорочение трубчатых костей, паховая грыжа, гипоспадия).

Первое медико-генетическое консультирование (МГК) пробанда проведено в возрасте 3 месяцев 10 дней в связи с задержкой развития, пороком сердца и лицевыми дисморфиями. При клиническом осмотре отмечено сходство фенотипов пробанда и матери. Наблюдаемые у пациентов признаки представлены в таблице. По результатам молекулярно-цитогенетического исследования у матери и ребенка выявлена микроделеция 7q11.23 и установлен СВ.

При повторном МГК проведен клинический осмотр бабушки пробанда. Отмечены характерные для СВ проявления: лицевые дисморфии, кардиологические нарушения, олигофрения (таблица). По результатам FISH-анализа обнаружена микроделеция 7q11.23.

Большинство случаев СВ являются спорадическими. Тем не менее, имеется сообщение о семье с двумя пораженными сибсами, в котором повторное возникновение этого хромосомного дефекта авторы связывают с наличием в кариотипе отца инверсии критической хромосомной области СВ (вариант полиморфизма) [4]. Karga-Mostefa A. и соавт. описана семья с двумя сибсами с микроделецией 7q11.23 материнского происхождения. В качестве причины повторного рождения больного ребенка рассматривается гонадный мозаицизм у фенотипически здоровой матери [5].

Сравнительная характеристика фенотипических признаков пациентов

	Пробанд	Мать	Бабушка
Пренатальная гипоплазия	Гестация 38 нед., масса 2390 г	Гестация 36 нед., масса 1800 г	н.и.
Возраст на момент первичной МГК	3 месяца 10 дней	27 лет	52,5 года
Физические показатели: масса рост окружность головы	4 кг 800 г (3 р.с.) 52 см (<3 р.с.) 38 см (3 р.с.)	55 кг 160 см 51,2 см (3–10 р.с.)	58 кг 155 см 51 см (3 р.с.)
Микроцефалия	Пограничная	Пограничная	Пограничная
Умственная отсталость	1 год 2 месяца: развитие по возрасту	+	+
Речевое развитие	С 1 года	С 2 лет	н.и.
Мышечная гипотония	+	+	?
Сердечно-сосудистая система	Надклапанный стеноз легочной артерии	МК: регургитация I ст. АоК: двустворчатый, деформирован, уплотнен МПП: пролабирование	МК: регургитация I–II ст. АоК: регургитация I ст., створки уплотнены ТК: регургитация I ст.
Артериальная гипертензия	?	150-170/80-100 постоянная гипотензивная терапия	160–180/90–100 эпизодически
Опорно-двигательный аппарат	Умеренное ризомелическое укорочение трубчатых костей	Нарушение осанки	Нарушение осанки
Грыжи	Паховая грыжа слева	?	?
Мочеполовая система	Расширение чашечно-лоханочной системы; головчатая гипоспадия	Нефроптоз; пиелонефрит; menses с 13 лет; цикл без функциональных нарушений	Нефроптоз; menses с 13 до 50 лет; цикл без функциональных нарушений
Прочие аномалии	Непроходимость носослезных каналов	Полип желчного пузыря	Колобома радужки слева
Примечание. МК — митральный клапан, АоК — аортальный клапан, ТК — трикуспидальный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, н.и. — нет информации			

Наблюдения с передачей делеции по аутосомно-доминантному типу в литературе единичны [6–12]. Sadler L.S. и соавт., Morris S.A. и соавт. представлены клинические характеристики 4 семей с фотографиями всех пациентов, в которых СВ имеют родитель и ребенок [6, 7]. Диагноз установлен на основании характерных клинических признаков без определения хромосомного дефекта. Впервые семейные случаи СВ с установленной микроделцией 7q11.23 описаны в 1998 году. Так, Ounap K. и соавт. опубликованы данные о передаче хромосомной аномалии от матери к ребенку [8]. Onis V.M.C. и соавт. представлено наблюдение, где микроделция 7q11.23 выявлена у 5 членов семьи в двух поколениях (три сибса, мать и ее брат) [9]. Позднее, Rankau R. и соавт. (2001 г.) описаны две семьи с вертикальной передачей делеции от матери к дочери [10], Metcalfe K. и соавт. (2005 г.) — случай передачи от отца к сыну [11], Parlak M. и соавт. (2014 г.) — передачи от отца к двум разнополым сибсам [12].

В представленной нами семье впервые установлено наличие микроделции 7q11.23 у 3 родственников в 3 поколениях (бабушка, мама, ребенок) с передачей хромо-

сомного дефекта по материнской линии. В большинстве из описанных в литературе семей также наблюдается наследование данной микроделции от матери к ребенку [6–10], и только в 3 — от отца к ребенку [7, 11].

Следует отметить внутрисемейную вариабельность фенотипических проявлений СВ, в том числе по основным диагностическим симптомам, влияющим на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. Так, только пробанд имеет типичный порок сердца — надклапанный стеноз аорты, кардиологические нарушения у матери и бабушки представлены неспецифическими изменениями. Выраженность олигофрении у взрослых пациентов различна: мать пробанда имеет пограничную умственную отсталость, тогда как бабушка — олигофрению.

Фертильность у обеих женщин сохранена. У бабушки пробанда в репродуктивном анамнезе: спонтанный аборт раннего срока, рождение здоровой дочери и дочери с СВ. Генетический прогноз для матери пробанда — 50%-ный риск повторного рождения ребенка с СВ. Это диктует необходимость проведения целенаправленной пренатальной диагностики с определением кариотипа плода.

Заключение

Семейные наблюдения СВ — редкое событие. Нами впервые представлен случай обнаружения микроделеции 7q11.23 у 3 родственников в 3 поколениях. Показана внутрисемейная вариабельность характерных фенотипических признаков.

Список литературы

1. Stromme P et al. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002;17(4):269-271.
2. Schubert C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:1178-1197.
3. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:239-252.
4. Scherer SW et al. Observation of a parental inversion variant in a rare Williams-Beuren syndrome family with two affected children. *Hum Genet.* 2005;117(4):383-388.
5. Kara-Mostefa A et al. Recurrent Williams-Beuren Syndrome in a sibship suggestive of maternal germ-line mosaicism. *Am J Hum Genet.* 1999;64(5):1475-1478.
6. Sadler LS et al. The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet.* 1993;47(4):468-470.
7. Morris CA et al. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet.* 1993;47(4):478-481.
8. Ounap K et al. Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80(5):491-493.
9. Onis VMC et al. William's syndrome. Report of a case with family involvement. *Rev Clin Esp.* 1998;198(2):91-94.
10. Pankau R et al. Familial Williams-Beuren syndrome showing variable clinical expression. *Am J Med Genet.* 2001;98(4):324-329.
11. Metcalfe K et al. Autosomal dominant inheritance of Williams-Beuren syndrome in a father and son with haploinsufficiency for FKBP6. *Clin Dysmorphol.* 2005;14(2):61-65.
12. Parlak M et al. Clinical expression of familial Williams-Beuren syndrome in a Turkish family. *J Pediatr Endocr Met.* 2014;27(1-2):153-158.

Familial Williams—Beuren syndrome in three generations

Khurs O.M., Rumiantseva N.V., Kulak V.D., Naumchik I.V., Zobikova O.L., Gromyko O.A.

National Research Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus, e-mail: khurs_om@inbox.ru

Williams—Beuren syndrome (WBS) is a multisystem genomic disorder, caused by deletion on chromosome region 7q11.23. Majority of cases occur sporadically, and a few familial cases have been described. We report on the first case of WBS in three relatives in three generations with maternally transmission of the microdeletion. Intrafamilial variability of the clinical features was shown.

Key words: Williams—Beuren syndrome, microdeletion 7q11.23, FISH, autosomal dominant inheritance