

Верификация синдрома с высокой степенью генетической гетерогенности и клинического полиморфизма

Галкина В.А., Миронович О.Л., Зинченко Р.А.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития (МВПР) – большая группа хромосомных и моногенных заболеваний, насчитывающая в настоящее время более 3-х тысяч форм. Диагностика и верификация синдромов МВПР часто бывает затруднительной в силу многообразия форм, межсемейного и внутрисемейного клинического полиморфизма, и при спорадических случаях заболевания наиболее достоверной будет при полном комплексе фенотипических признаков. Кроме того дифференциальная диагностика также может быть затруднена в силу схожести фенотипических признаков при разных синдромах. В подобных случаях проблему уточнения диагноза и решения вопроса о возможности проведения в семье пренатальной диагностики при последующей беременности может решить применение методов высокопроизводительного секвенирования ДНК (NGS). В результате NGS диагностирован редкий вариант синдрома Жубера, без молекулярно-генетической верификации диагностика была бы затруднительна.

Ключевые слова: синдромы МВПР, клинический полиморфизм, генетическая гетерогенность, синдром Жубера

Для цитирования: Галкина В.А., Миронович О.Л., Зинченко Р.А. Верификация синдрома с высокой степенью генетической гетерогенности и клинического полиморфизма. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 74–75.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.74-75

Автор для корреспонденции: Галкина В.А.; e-mail: vgalka06@rambler.ru

Финансирование. Исследование выполнено при частичном финансировании государственного задания Министерства науки и высшего образования и гранта РФФИ № 18-015-00090.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Verification of a syndrome with a high degree of genetic heterogeneity and clinical polymorphism

Galkina V.A., Mironovich O.L., Zinchenko R.A.

Research Centre for Medical Genetics
Mosrvorechie 1, Moscow, 115522, Russia

Hereditary syndromes of multiple congenital malformations (MCM) are a large group of chromosomal and monogenic diseases, currently reaching more than 3 thousand forms. Diagnosis and verification of MCM syndromes is often difficult due to the variety of forms, inter-family and intra-family clinical polymorphism, and in sporadic cases, the most reliable will be with a full set of phenotypic features. In addition, differential diagnosis can also be difficult due to the similarity of phenotypic features in different syndromes. In such cases, the use of high-performance DNA sequencing methods can solve the problem of clarifying the diagnosis and resolving the issue of whether prenatal diagnosis of the disease in the fetus can be carried out in the family during subsequent pregnancy. As a result, NGS diagnosed a rare variant of Joubert syndrome, without molecular genetic verification, diagnosis would be difficult.

Keywords: MCM syndromes, clinical polymorphism, genetic heterogeneity, Joubert syndrome

For citation: Galkina V.A., Mironovich O.L., Zinchenko R.A. Verification of a syndrome with a high degree of genetic heterogeneity and clinical polymorphism. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 74–75 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.74-75

Corresponding author: Galkina V.A.; e-mail: vgalka06@rambler.ru

Funding. This work was partly supported by the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation and the RFBR grant No. 18-015-00090.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития (МВПР) – большая группа хромосомных и моногенных заболеваний, насчитывающая в настоящее время бо-

лее 3-х тысяч форм. Диагностика и верификация синдромов МВПР часто бывает затруднительной в силу многообразия форм, межсемейного и внутрисемейного клинического полиморфизма, и при спорадических

случаях заболевания наиболее достоверной будет при полном комплексе фенотипических признаков. Кроме того дифференциальная диагностика также может быть затруднена в силу схожести фенотипических признаков при разных синдромах. В подобных случаях проблему уточнения диагноза и решения вопроса о возможности проведения в семье пренатальной диагностики заболевания у плода при последующей беременности может решить применение методов высокопроизводительного секвенирования ДНК.

Целью исследования явилось дифференциальная диагностика и верификация диагноза в сложном случае МВПР.

Материалы и методы

Пробанд обследован клинически, проведены параклинические (нейросонография) методы обследования, хромосомный микроматричный анализ, скрининг частых мутаций и делеций мтДНК, секвенирование экзона (NGS).

Результаты

Пробанд, мальчик 2013 г.р., впервые проконсультирован с целью уточнения диагноза в возрасте 2-х лет по поводу жалоб на низкий рост, врожденный птоз, нистагм, выраженный гипотрихоз (пушковые волосы на голове, тонкие редкие очень короткие брови), гипоплазию почек. Случай спорадический. При осмотре отмечались укорочение мизинцев, некоторое укорочение бедер и плеч, патологическая дерматоглифика, нарушение пронации-супинации (радиоульнарный синостоз?), умеренная брахидактилия. На первом месяце жизни при нейросонографии диагностирована лобарная голопрозэнцефалия (боковые желудочки слиты в передних отделах, полость прозрачной перегородки не определяется). Отмечалась задержка психо-моторного развития. Исключены хондродисплазия МакКью-Сика и синдром Нунан. При проведении хромосомно-

го микроматричного анализа хромосомный дисбаланс не обнаружен, скрининг частых мутаций в ядерных генах митохондриальных заболеваний и делеций мтДНК не выявил нарушений.

При осмотре в динамике в 4 года рекомендовано NGS. Выявлен вариант нуклеотидной последовательности (chr 16:27751990AC>A) (c.2373delC) в экзоне 15 гена *KIAA0556*. В результате проведенного анализа установлен диагноз синдром Жубера (СЖ), тип 26 [1].

СЖ — гетерогенное заболевание, в каталоге OMIM представлено 36 генетическими формами, которые имеют далеко не классические фенотипические проявления. Так, при СЖ 4 типа описана гомозиготная делеция в гене нефронофтиса (3% СЖ обусловлены делецией в гене *NPHP1*) [3]. Гомозиготная делеция гена *NPHP1* описана и при синдроме Senior-Loken, который включает описываемые при СЖ пороки развития глаз и почек.

Без молекулярно-генетической верификации синдромальной формы наследственной патологии рододовая диагностика невозможна, как и корректное медико-генетическое консультирование семьи. Также для наблюдающего ребенка врача-эндокринолога отправлен список клинических синопсисов с целью коррекции симптоматического лечения проявлений эндокринопатии (коррекция дефицита гормона роста, пангипопитуитаризма).

Литература/ References

1. Roosing S., Rosti R.O., Rosti B. et.al. Identification of a homozygous nonsense mutation in *KIAA0556* in a consanguineous family displaying Joubert syndrome. *Human Genetics* 2016; 135: 919–921.
2. Caridi G., Murer L., Bellantuono R. et.al. Renal-retinal syndromes: association of retinal anomalies and recessive nephronophthisis in patients with homozygous deletion of the *NPH1* locus. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32: 1059–1062.
3. Parisi M. A., Bennett, C. L., Eckert, M. L., Dobyns, W. B., Gleeson, J. G., Shaw, D. W. W., McDonald, R., Eddy, A., Chance, P. F., Glass, I. A. The *NPHP1* gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. *American Journal of Human Genetics* 2004; 75: 82–91.