

Синдром Смита-Лемли-Опитца с преимущественным поражением скелета у плода во втором триместре беременности

Лазаревич А.А., Новикова И.В., Мясников С.О., Венчикова Н.А., Мараховская Э.И., Плевако Т.А.

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

Приведено описание спорадического случая синдрома Смита-Лемли-Опитца (СЛОС) у плода второго триместра. Основные ультразвуковые признаки были сходны с синдромом коротких ребер-полидактилии. Нозологический диагноз установлен при молекулярно-генетическом исследовании. Обсуждаются и сопоставляются нетипичные проявления СЛОС с данными литературы.

Ключевые слова: Смита-Лемли-Опитца синдром, ультразвуковые проявления, этапы диагностики

Для цитирования: Лазаревич А.А., Новикова И.В., Мясников С.О., Венчикова Н.А., Мараховская Э.И., Плевако Т.А. Синдром Смита-Лемли-Опитца с преимущественным поражением скелета у плода во втором триместре беременности. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 78-79.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.78-79

Автор для корреспонденции: Лазаревич Анастасия Анатольевна; e-mail: lazikn@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена за счёт республиканского бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Smith-Lemli-Opitz syndrome in the fetus of the second trimester of pregnancy with a predominant involvement skeletal system

Lazarevich A.A., Novikova I.V., Miasnikov S.O., Venchikova N.A., Marahovskaya E.I., Plevako T.A.

Republican Scientific-Practical Centre «Mother and Child»
Orlovskaya str., 66, Minsk, 220053, Belarus

We present a sporadic case of Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) in the fetus of the second trimester. The ultrasound (US) signs were similar to the syndrome of short ribs-polydactyly (SCRIP). The diagnosis was established by molecular genetic testing. The atypical manifestations of SLOS are discussed and compared with literature data.

Key words: Smith-Lemli-Opitz syndrome, ultrasound manifestations, diagnostic step

For citation: Lazarevich A.A., Novikova I.V., Miasnikov S.O., Venchikova N.A., Marahovskaya E.I., Plevako T.A. Smith-Lemli-Opitz syndrome in the fetus of the second trimester of pregnancy with a predominant involvement skeletal system. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 78-79 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.78-79

Corresponding author: Lazarevich Nastassia; e-mail: lazikn@mail.ru

Funding. This work was supported by state budget.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Синдром Смита-Лемли-Опитца (СЛОС) — аутосомно-рецессивное, метаболическое заболевание, обусловленное дефицитом активности 7-дегидрохолестерин редуктазы, которая принимает участие в последних этапах образования холестерина. Снижение активности фермента приводит к существенному повышению уровня 7-дегидрохолестерола в плазме и дефициту холестерина. Для СЛОС характерна широкая вариабельность тяжести клинической картины: от легких форм до полного симптомокомплекса. Основные клинические проявления: черепно-лицевые дисморфии (микро-

цефалия, узкий лоб, короткий, вздернутый нос с открытыми кпереди ноздрями, расщелина неба, микрогнатия), пренатальная и постнатальная задержка роста, умственная отсталость различной степени, Y-синдактилия 2-3 пальцев на стопах, постаксиальная полидактилия, пороки головного мозга, сердца, аномалии половой системы. Описаний пренатальных признаков этого синдрома в литературе представлено мало. Мы представляем УЗ-признаки СЛОС у плода 20 недель гестации.

Цель исследования: описать ультразвуковые (УЗ) и морфологические проявления СЛОС у плода во вто-

ром триместре беременности, сравнить с данными литературы.

Материал и методы

Спорадический случай СЛОС у плода был выявлен при ультразвуковом скрининге беременных, проводимом в г. Минске в 1-м и 2-м триместрах беременности. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в отделениях лучевой диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппаратах Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4–8 МГц) датчиком. После прерывания беременности по медико-генетическим показаниям плод исследовался по обычной методике, описанной Г.И. Шором с использованием полной эвисцерации. До вскрытия проведено рентгенологическое исследование. Образец ДНК плода, выделенный из мышечной ткани методом солевой экстракции, был исследован методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели TruSight Inherited Disease Sequencing Panel, Illumina. Наличие мутаций у плода подтверждено альтернативным методом (секвенирование по Сэнгеру).

Результаты

Пробанд от 4 беременности здоровых 30-ти летних родителей, в анамнезе у которых 2 неразвивающиеся на ранних сроках беременности. При УЗИ в сроке гестации 11 недель (копчико-теменной размер – 46 мм), толщина воротникового пространства (ТВП) составила 3,3 мм. Проведена биопсия ворсин хориона. Получен нормальный мужской кариотип: 46,XY. При УЗИ в сроке гестации 20 недель выявлены задержка внутриутробного развития (ЗВУР), подкожный отек плода, выраженное укорочение трубчатых костей, в том числе резкое укорочение локтевой кости, короткие ребра, гипоплазия грудной клетки, косолапость, полидактилия стоп. УЗ-заключение: скелетная дисплазия: синдром коротких ребер–полидактилии (СКРП). Проведено медико-генетическое консультирование: прогноз для здоровья был оценен как неблагоприятный, прогноз для жизни был оценен как сомнительный, в связи с чем семья приняла решение прервать беременность.

При морфологическом исследовании диагностированы лицевые дисморфии (узкий лоб, короткий нос с широким кончиком и открытыми вперед ноздрями, плоский профиль лица), укорочение конечностей, постаксиальная полидактилия правой кисти и стоп, синдактилия 2-3, 4-5 пальцев стоп, вальгусная деформация стоп, гипоплазия грудной клетки. Установлены резкая гипоплазия и нарушение лобуляции лег-

ких, врожденный порок сердца (ВПС): атриовентрикулярная коммуникация (АВК) полная форма, тазовая дистопия и гипоплазия левой почки. Выявлено нарушение формирования пола (НФП): наружные гениталии были сформированы по женскому типу (кариотип 46,XY). Данные рентгенологического исследования: узкая грудная клетка, тонкие ребра, укорочение трубчатых костей, гипоплазия локтевой кости, гипоплазия подвздошных костей, тела поясничных позвонков высокие, овоидной формы. Все это характерно для СКРП, кроме одного – НФП не описано при СКРП.

Было решено провести молекулярно-генетическое исследование, по результатам которого плод оказался компаундным гетерозиготым носителем мутаций в гене 7-дегидрохолестерол редуказы: с.452G>A (p.Trp151Ter) и с.964-1G>T. Мутация с.452G>A (p.Trp151Ter) в экзоне 6 описана как патогенная, мутация с.964-1G>T описана как условно патогенная.

При анализе литературных данных установлено, что основными пренатальными проявлениями СЛОС являются ЗВУР (частота встречаемости 90%), ВПС (90%), из них АВК (78%), укорочение конечностей (90%), увеличение ТВП 3 мм и более (70%), маловодие (70%), аномалии почек (60%), полидактилия (50%), расщелина неба (РН) (40%). Основными морфологическими признаками СЛОС являются лицевые дисморфии (100%), Y-синдактилия 2-3 пальцев стоп (100%), аномалии почек (100%), аномалии гениталий при кариотипе 46,XY (100%), ВПС (90%), из них АВК (78%), нарушение лобуляции легких (90%), гипоплазия легких (20%), постаксиальная полидактилия (60%), (примечательно, что у всех плодов, у которых не было полидактилии, был женский кариотип), микроцефалия (50%), РН (40%). В нашем случае были нетипичные клинические проявления СЛОС: диспропорционально короткие конечности, гипоплазия локтевой кости. Подобные проявления в сочетании с олигодактилией у новорожденной девочки описали Correa-Cerro L. с соавт. [1]. Гипоплазию локтевой кости и овоидной формы тела поясничных позвонков описали Quelin C. с соавт. [2]. Таким образом, можно включить эти проявления в список типичных признаков СЛОС и, возможно, использовать их в дифференциальной диагностике, например, с СКРП.

Литература/ References

1. Correa-Cerro L., et al. DHCR7 nonsense mutations and characterisation of mRNA nonsense mediated decay in Smith-Lemli-Opitz syndrome J. Med Genet 2005;42:350–357.
2. Quelin C., et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome Eur. J. Med. Genet 2012;55(2):81–90.