

Межхромосомная инсерция (11;2): анализ сегрегации в четырех поколениях семьи и клиническая характеристика сегментных анеусомий в потомстве

Румянцева Н.В., Хурс О.М., Наумчик И.В., Новикова И.В., Венчикова Н.А.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» МЗ Республики Беларусь)
220053, Беларусь, г. Минск, ул. Орловская, 66

Межхромосомная инсерция – редкий вариант сбалансированной перестройки, когда интерстициальный фрагмент одной хромосомы встраивается в другую нехомологичную хромосому. Носители инсерций имеют нормальный фенотип и фертильность, но повышенный риск как спонтанных аборт (СА), так и рождения детей с хромосомным дисбалансом. Цель исследования: оценить сегрегацию хромосом у носителей межхромосомной инсерции $ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ для уточнения риска наследования потомством несбалансированного набора хромосом, провести анализ фенотипических проявлений при сегментных моно- и трисомии $2q31.1q32.3$. Представлены клиничко-цитогенетические данные носителей межхромосомной $ins(11;2)(q21;q31.1q32.1)$ с длиной инсертированного фрагмента 0,8-0,9% гаплоидной длины аутосом. У 6 носителей зарегистрировано 15 беременностей, из которых 47% завершилось неблагоприятным исходом: удельный вес СА составил 20%, в 1 случае диагностирована неразвивающаяся беременность (кариотип плода 46,XY), унаследованный дисбаланс установлен у 3 потомков. Распределение вариантов с кариотипами нормальный : сбалансированная инсерция : $der(2) : der(11)$ составило 3:6:1:1, эмпирический риск образования зигот с хромосомным дисбалансом – 18% (2/11). Данные сравнительного анализа проявлений моносомии $2q31.1q32.1$ (2 представленных родственника) и моносомии $2q31q33$ (18 ранее описанных живорожденных пациентов) демонстрируют высокую степень фенотипического сходства. Фенотипические признаки у двух пациентов с $der(2)ins(11;2)$ соответствуют симптомокомплексу, который рассматривается клинически очерченным синдромом моносомии $2q31q32$. Наличие эктродактилии у 2 детей подтверждает связь порока с утратой генов, локализованных в сегменте $2q31.1$. Результаты анализа репродуктивных исходов в представленной семье и описанных в литературе случаев демонстрируют возможность рождения потомства как с моно-, так и с трисомией $2q31q32$, и позволяют оценивать риски повторного рождения детей с данными сегментными анеусомиями на уровне 30-40%, а вероятность СА – в 20-33%. У плода с трисомией $2q31.1q32.3$ отмечены неспецифические признаки аутосомного дисбаланса. Микроцефалия, расщелина неба/губы и неба, эктродактилия являются основными диагностическими маркерами патологии плода, значимыми для пренатальной УЗ диагностики.

Ключевые слова: межхромосомная инсерция, деривативная хромосома, сегментная моносомия, сегментная трисомия, генетический риск, медико-генетическое консультирование.

Для цитирования: Румянцева Н.В., Хурс О.М., Наумчик И.В., Новикова И.В., Венчикова Н.А. Межхромосомная инсерция (11;2): анализ сегрегации в 4 поколениях семьи и клиническая характеристика сегментных анеусомий в потомстве. *Медицинская генетика* 2021; 20(2): 39-48.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.39-48

Автор для корреспонденции: Румянцева Наталья Владимировна; e-mail: rumiantseva@inbox.ru

Финансирование. Источник финансирования - госбюджет.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 15.01.2021.

Interchromosomal insertion (11;2): analysis of segregation in 4 generation of the family and characterization of segmental mono- and trisomy phenotype in offspring

Rumiantseva N.V., Khurs O.M., Naumchik I.V., Novikova I.V., Venchikova N.A.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Ministry of Health of Belarus Republic
Orlovskaya str., 66, Minsk, 220053, Belarus

Interchromosomal insertion is a rare balanced chromosomal rearrangement that occur when an interstitial segment of one chromosome is translocated into another non-homologous chromosome. Carriers of insertions display normal phenotype and fertility, but have an increased risks of spontaneous abortions (SA) and viable offspring with inherited chromosomal imbalance. The aim of study: to assess the interchromosomal $ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ segregation to determine the genetic risk of inheriting an unbalanced karyotype by the outcome; to analyze segmental mono- and trisomy $2q31.1q32.3$ phenotypic manifestations. Family with reproductive failure history was investigated using a clinical, genealogical, ultrasound, cytogenetical (GTG-banding) and morphological methods. Risks of reproductive loss and aneusomic offspring birth were calculated. The outcome prognosis and prenatal diagnostics results

were discussed. Clinical, cytogenetical and reproductive history data of carriers $\text{ins}(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ were presented. The size of insertional segment is about 0,8-0,9% haploid autosomal length (HAL). Outcomes of 15 pregnancies of 6 carriers were as follows: rate of miscarries – 20%, one miscarriage – fetus with karyotype 46,XY, 3 cases – chromosomal imbalance. The segregation ratio for normal:balanced:der(2):der(11) is 3:6:1:1; the empirical risk for forming aneuploid zygotes is 18% (2/11). Segmental monosomy 2q31.1q32.1 phenotypic features in 2 presented patients are similar with clinical signs of 18 previously reported live-born children with monosomy 2q31q33. Ectrodactyly in 2 our patients confirms association of malformation with 2q31.1 region loss. The presented and reported cases data illustrate a possibility of giving birth of offspring with segmental monosomy as well as trisomy 2q31q32, risk of viable offspring with inherited imbalance may be estimated as 30-40%, spontaneous abortions rate = 20-33%. Fetus with trisomy 2q31.1q32.3 showed unspecific signs of autosomal imbalance. Pattern of phenotypical features reported in 2 relatives with $\text{der}(2)\text{ins}(11;2)$ correlates with clinically recognizable monosomy 2q31q32 syndrome. Microcephaly, cleft palate/cleft lip and palate, ectrodactyly are the main diagnostic markers of fetal pathology which can be identified using prenatal ultrasound investigation.

Keywords: interchromosomal insertion, derivative chromosome, segmental monosomy, segmental trisomy, genetic risk, genetic counseling.

For citation: Rumiantseva N.V., Khurs O.M., Naumchik I.V., Novikova I.V., Venchikova N.A. Interchromosomal insertion (11;2): analysis of segregation in 4 generation of the family and characterization of segmental mono- and trisomy phenotype in offspring. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(2): 39-48. (In Rus.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.39-48

Corresponding author: Rumiantseva Natalia; **e-mail:** rumiantseva@inbox.ru

Funding. State budget.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

Accepted: 15.01.2021.

Межхромосомная инсерция — редкий вариант перестройки, которая образуется в результате трех разрывов, и интерстициальный фрагмент одной хромосомы («донора») встраивается в другую негомологичную хромосому. В сбалансированном состоянии такая абберрация характеризуется наличием в кариотипе соответственно хромосомы с интерстициальной делецией и хромосомы со вставкой — инсерцией [1].

Частота инсерций, выявляемых при стандартном анализе кариотипа, была оценена Van Hemel и Eussen как 1 на 80 000 [2]. Позднее, по результатам широкого использования методов FISH и микроматричной сравнительной геномной гибридизации (array-CGH) было показано, что такие перестройки (меж- и внутрихромосомные, комплексные) обнаруживаются значительно чаще [3, 4].

Носители инсерций имеют нормальный фенотип и фертильность, но образование гамет, а, следовательно, и зигот с несбалансированным набором хромосом (наличием деривативной либо рекомбинантной хромосомы) является причиной неблагоприятных исходов беременностей. По опубликованным результатам анализа репродукции большой группы носителей было показано, что вероятность иметь потомство с унаследованным хромосомным дисбалансом в среднем оценивается как 32% для мужчин и 36% для женщин [2]. Однако, риски репродуктивных потерь и рождения потомства с сегментными анеусомиями в каждом конкретном случае должны быть рассчитаны с учетом хромосомы-«донора», размера инсертированного

фрагмента, выживаемости зигот с сегментными моно- и трисомией [5].

Цель исследования: оценить сегрегацию хромосом у носителей межхромосомной инсерции $\text{ins}(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ для уточнения риска наследования потомством несбалансированного набора хромосом, провести анализ фенотипических проявлений при сегментных моно- и трисомии 2q31.1q32.3.

Материалы и методы

Объектом исследования являлась семья, в 4 поколениях которой имели место спонтанные аборт (СА) и рождение потомства с множественными врожденными пороками развития (МВПР).

Анализ (пост- и пренатальный) кариотипа членов семьи проведен на дифференциально окрашенных (GTG-banding) препаратах хромосом, полученных из культуры лимфоцитов периферической крови и культуры амниоцитов. Оценка исходов беременностей выполнена по данным медицинской документации и результатам повторного консультирования супружеских пар. Расчет репродуктивного риска осуществлялся на основе анализа родословной, составленной в 4 поколениях в соответствии с международными рекомендациями [1, 6].

Выполнено клиническое, инструментальное и патоморфологическое обследование пациентов. Проведено медико-генетическое консультирование (МГК) носителей $\text{ins}(11;2)$ по прогнозу потомства и результатам пренатальной диагностики.

Результаты

Представлены клинико-цитогенетические данные семьи, в 4 поколениях которой были выявлены носители сбалансированных и несбалансированных вариантов инсерции $\text{ins}(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ (рис. 1). Семья наблюдается в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с 1983 г.

по настоящее время, исходы беременностей 6 супружеских пар отражены в родословной (рис. 2).

Супруги (II-3,4) обратились на консультацию в 1983 г. в связи с рождением ребенка с МВПР (пробанд, III-7). При цитогенетическом исследовании в кариотипе новорожденной была обнаружена деривативная хромосома — $\text{der}(2)$. У отца ребенка выявлена

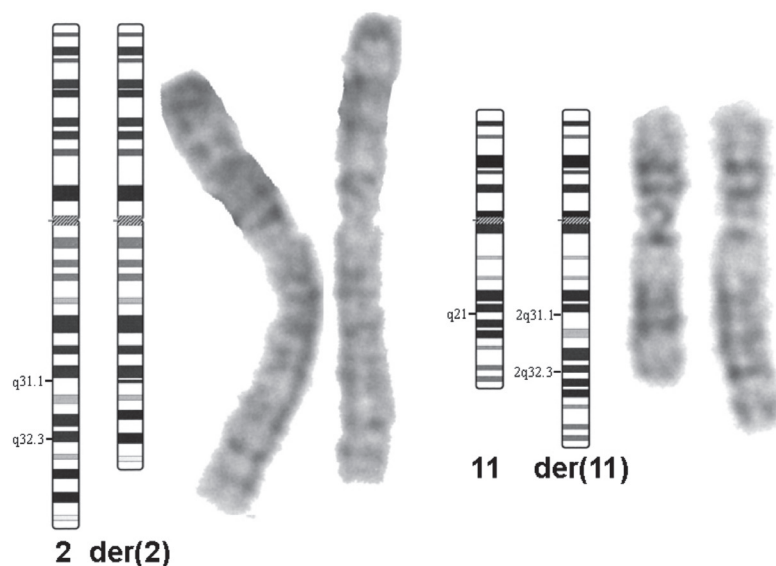


Рис. 1. Межхромосомная инсерция $\text{ins}(11;2)(q21;q31.1q32.3)$.

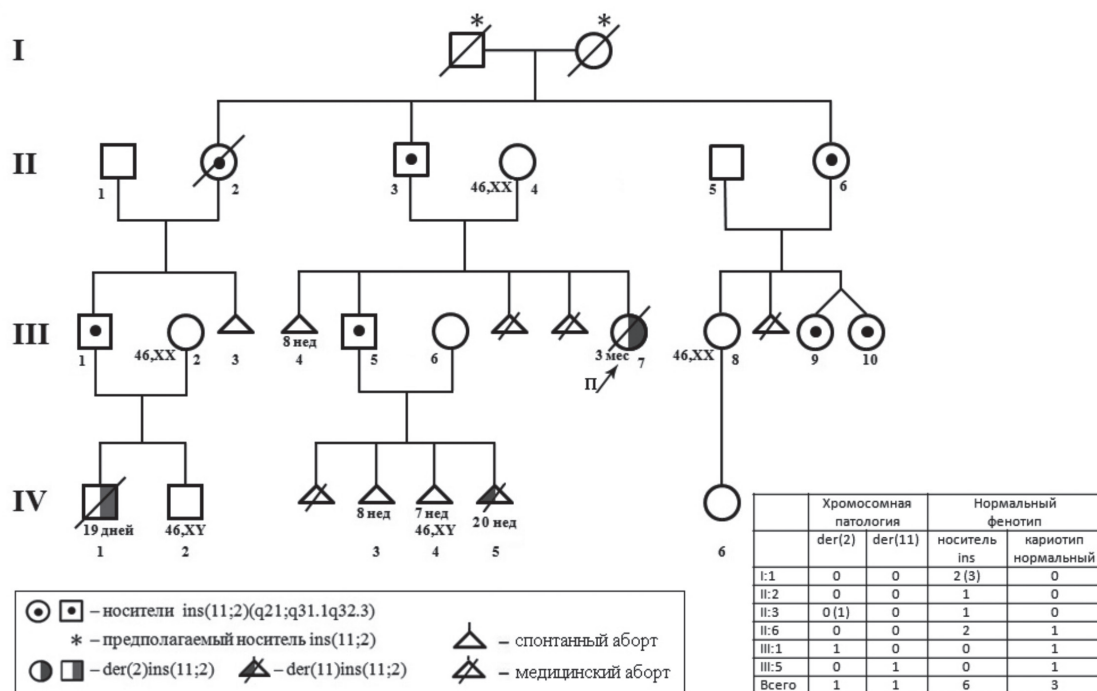


Рис. 2. Родословная семьи.

сбалансированная перестройка — инсерция $ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)$. Учитывая полученные данные, кариотип пробанда определен как $46,XX,der(2)ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)pat$. Диагноз: хромосомное заболевание, частичная (сегментная) моносомия $2q31.1q32.3$, унаследованная. Старший сын (III-5) имеет сбалансированный набор хромосом — $46,XY,ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)pat$ и нормальный фенотип.

Носительство $ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ также обнаружено у двух сестер отца пробанда (II-2 и II-6) и их потомков (III-1, III-5, III-9 и III-10). Наличие сбалансированной перестройки у 3-х сибсов II-го поколения свидетельствует в пользу наследования аберрации от одного из умерших родителей, цитогенетическое обследование которых не проводилось. Таким образом, в семье идентифицировано 8 носителей сбалансированной инсерции $ins(11;2)$.

Среди потомства зарегистрировано 3 случая унаследованного хромосомного дисбаланса.

Пациент 1 (III-7, пробанд, $46,XX,der(2)ins(11;2)$). Ребенок от 5 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре. Девочка родилась в 39 недель гестации с признаками пренатальной гипоплазии: масса (М) 1800 г (<3 percentile (pc.)), длина тела (ДТ) 43 см (<3 pc.). При рождении выявлены микроцефалия (окружность головы, ОГ 30 см, <3 pc.), лицевые дисморфии, низкопосаженные ушные раковины, расщелина губы, твердого и мягкого неба, эктродактилия кистей и стоп, вентральная эктопия ануса. В динамике отмечены задержка развития и неврологические нарушения в виде гипотонии, гипорефлексии, снижение спонтанной активности и реакции на окружающее. Летальный исход в возрасте 3-х месяцев (аутопсия не проводилась).

Пациент 2 (IV-1, $46,XY,der(2)ins(11;2)$) — мальчик, родившийся от первой неосложненной беременности. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода в сроке 12 недель гестации были получены нормальные результаты: Nt 0,9 мм, КТР 52 мм, ВПР не выявлено. Родоразрешение проведено в 39 недель путем операции кесарево сечение в связи с ягодичным предлежанием плода. Отмечена пренатальная гипоплазия: М 2230 г (<3 pc.), ДТ 46 см (<3 pc.). Фенотип новорожденного: микроцефалия (ОГ 31 см, <3 pc.), низкий рост волос на лбу, низкопосаженные дисморфичные ушные раковины, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, клювовидный нос, микростомия, расщелина мягкого неба, короткая шея, контрактура левого локтевого сустава, эктродактилия кистей и правой стопы, синдактилия 3-5 левой стопы, дисплазия тазобедренных суставов. При нейросонографии выявлены множественные субэпендимальные

кисты, при эхокардиографии — множественные дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и открытое овальное окно (ООО). При УЗИ органов брюшной полости пороков развития не обнаружено. В неонатальном периоде отмечалась мышечная гипотония, гиподинамия, снижение рефлексов. Диагноз: хромосомное заболевание, частичная (сегментная) моносомия $2q31.1q32.3$ унаследованная. Ребенок умер в возрасте 19 дней. При аутопсии подтвержден порок сердца (два ДМЖП: 0,7 и 0,3 мм), ООО, обнаружены «сглаженный» рисунок борозд и извилин, глиоз, очаговый некроз нейронов и клеток глии, отсутствие дифференциации белого и серого вещества головного мозга; дистрофические изменения кардиомиоцитов и клеток паранхиматозных органов.

Пациент 3 — плод (IV-5) от 3 беременности. По результатам пренатального УЗ скрининга I триместра аномалии развития плода не установлены. В связи с наличием у супруга $ins(11;2)$ был проведен амниоцентез, в кариотипе плода идентифицирована деривативная хромосома $der(11)ins(11;2)pat$. Диагноз: хромосомное заболевание, сегментная трисомия $2q31.1q32.3$, унаследованная. Беременность прервана в 20 недель гестации по медико-генетическим показаниям. Антропометрические данные: М 300 г (<3 pc.), ОГ 18 см (10 pc.). При аутопсии плода выявлены лицевые дисморфии и порок сердца (ДМЖП), головной мозг не исследован.

Обсуждение

Анализ сегрегации хромосом у носителей $ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)$ и оценка риска рождения потомства с хромосомным дисбалансом.

Фертильность носителей $ins(11;2)$ сохранена. У 6 супружеских пар зарегистрировано 19 беременностей (в том числе 1 двойня), которые наступили без применения вспомогательных репродуктивных технологий. Для анализа сегрегации инсерции $ins(11;2)$ использованы данные о 16 плодах от 15 беременностей (4 медицинских аборта, выполненные по решению супругов, не учитывались).

Всего неблагоприятным исходом завершилось 47% (7/15) беременностей. СА в I триместре наблюдались у 3 супружеских пар (II-1,2, II-3,4 и III-5,6), их удельный вес составил 20% (3/15). В одном случае (IV-4) диагностирована неразвивающаяся беременность, по результатам хромосомного анализа у эмбриона (5 недель гестации) установлен нормальный кариотип ($46,XY$). Потомство с МВПР, обусловленным унаследованным хромосомным дисбалансом, зарегистрировано у 3 супружеских пар (II-3,4, III-1,2 и III-5,6): двое живорожденных имели в кариотипе дериватив-

ную хромосому 2 (III-7 и IV-1, пациенты 1 и 2), аборт-ированный плод (IV-5, пациент 3) унаследовал деривативную хромосому 11.

Носительство межхромосомной инсерции может приводить к образованию у потомства сегментных анеусомий в результате двух механизмов: сегрегации хромосом-участников в мейозе и рекомбинации хромосом в пределах инсертированного сегмента. По данным Van Hemel и Eussen [2] формирование квадриллента с последующим кроссинговером внутри инсерционной петли наблюдается при размере инсерции $>1,5\%$ гаплоидной длины аутосом (ГДА). В представленном случае размер «вставки» 2q31.1q32.3 может быть оценен как 0,8-0,9% ГДА и относится к группе небольших инсерций. Это позволяет говорить о независимой конъюгации гомологов с формированием бивалентов и дальнейшем образовании гамет с хромосомным дисбалансом в результате различных вариантов сегрегации хромосом, преимущественно независимой 2:2. У потомков носителей наблюдались оба варианта сегментных анеусомий: моносомия и трисомия 2q31.1q32.3.

Для расчета эмпирического риска формирования зигот с хромосомным дисбалансом, оценки жизнеспособности зигот и вероятности рождения ребенка с унаследованным хромосомным заболеванием используется анализ родословной. Согласно рекомендациям Gardner и соавт. [1] пробанд и предшествующие ему члены семьи исключаются из анализа. Таким

образом, в представленной семье распределение вариантов с кариотипами нормальный : сбалансированная инсерция : der(2) : der(11) составило 3:6:1:1, а эмпирический риск образования зигот с хромосомным дисбалансом — 18% (2/11). Полученная цифра ниже предлагаемых Van Hemel [2] усредненных рисков 32%-36%, что можно объяснить малочисленностью потомства, а также отсутствием сведений о кариотипе абортусов.

При анализе данных мировой литературы нами не найдено описания идентичной перестройки, однако результаты сегрегации инсерций с участием хромосомы 2 в качестве «донора» в нескольких поколениях были приведены в двух семьях, информация о потомстве которых представлена в табл. 1.

Ramer с соавт. наблюдали семью носителей ins(6;2)(q16;q31q33) [7]. Авторы констатируют, что СА завершились 33% беременностей. При расчете повторных рисков были исключены СА, однако авторы не исключали пробанда и его родителя, что не согласуется с существующими рекомендациями по оценке генетического риска [1]. Доля потомства с унаследованным хромосомным дисбалансом оценена в 42% (8/19). Следует отметить, что учитывался ребенок члена семьи с нормальным фенотипом и неустановленным кариотипом (II-1 в родословной, представленной в статье [7]).

Moller с соавт. проанализировали исходы 39 беременностей в семье носителей ins(7;2)(q21.2;q3105q24.1) [8]. Расчет повторных рисков проводился с учетом

Таблица 1

Результаты репродукции в семьях носителей инсерций с участием хромосомы 2

	Собственное наблюдение	[7]	[8]
Инсерция	ins(11;2) (q21;q31.1q32.3)	ins(6;2) (q16;q31q33)	ins(7;2) (q21.2;q31q24.1)
Число поколений	4	3	4
Носители ins, всего (с репродуктивным анамнезом)	8 (6)	5 (5)	4 (4)
Количество плодов	16 ¹	27 (27)	41 ¹
Количество СА	4 ²	8	10
Потомство с нормальным фенотипом, кариотип:			
- нормальный	2	1	3
- носитель ins	7	4	3
- не исследован	-	6	11
Потомство с аномалиями фенотипа:	3	8	14
хромосомный дисбаланс:			
- моносомия 2q	2 (1 — пробанд)	6	3 (2 — пробанды)
- трисомия 2q	1	1	2
кариотип не исследован, фенотип:			
- моносомии 2q	-	-	5
- трисомии 2q	-	1	1
кариотип не исследован	-	-	3

Примечание: ¹ — в том числе двойня, ² — в том числе эмбрион от неразвивающейся беременности с кариотипом 46,XY.

всех беременностей, включая СА, которые наблюдались в 26,3%, 2 пробанда были исключены, вышестоящие в родословной родственники по этой линии учтены. По заключению авторов риск рождения ребенка с унаследованными сегментными анеусомиями составляет min 7,9% (при учете только случаев с установленным хромосомным дисбалансом) — max 31,6% (если рассматривать случаи МВПР как сегментные анеусомии). Однако, авторами учитывалась беременность члена семьи (II-2 в родословной, представленной в статье [8]) с аномальным фенотипом и с предполагаемым хромосомным дисбалансом в виде трисомии 2q24.1q3105, и потомство (5 живорожденных с неустановленным кариотипом, один СА) здорового родственника (III-6), кариотип которого не исследован.

Таким образом, принцип оценки повторных рисков у носителей инсерций *ins(6q;2q)* и *ins(7q;2q)* двумя группами авторов различается, что делает сложным использование полученных значений для сравнения. Тем не менее, обе перестройки близки по размеру инсертрованного сегмента (~1,3% ГДА — 2q31q33, ~0,9% ГДА — 2q24.1q31) с представленным случаем (0,8-0,9% ГДА). Количество беременностей в описанных в литературе семьях превышает таковое в нашем наблюдении. Собственные и опубликованные данные демонстрируют возможность живорождения потомства как с сегментной моносомией, так и с трисомией 2q31q32. Все перечисленные факты позволяют нам предполагать, что вероятность рождения потомства с сегментными анеусомиями в представленной семье может быть выше, чем рассчитанные 18%, и сопоставима с приведенными в литературе значениями повторного риска порядка 30–40%.

Анализ фенотипических признаков у пациентов с сегментными анеусомиями 2q.

Среди потомства семьи выявлены случаи с обоими вариантами сегментных анеусомий: моносомией (пациенты 1 и 2, живорожденные) и трисомией (пациент 3, плод) 2q31.1q32.3. Опубликованных наблюдений хромосомного дисбаланса с идентичными точками разрывов нами не найдено.

Моносомия 2q. Инсертрованный сегмент 2q31.1q32.3 укладывается в пределы моносомии 2q31q33, которая рассматривается клинически очерченным синдромом [7]. По данным мировой литературы «чистые» («pure», без сопутствующего дисбаланса) делеции дистальных участков длинного плеча хромосомы 2 (q31q33~34) являются наиболее распространенными. Клинико-цитогенетические характеристики, приведенные в 19 ранее опубликованных наблюдениях моносомии 2q31q33 (18 живорожденных, один

плод), суммированы в таблице 2 [7, 9–22]. Среди пациентов 10 лиц женского, 8 мужского пола, возраст варьировал от периода новорожденности до 20 лет.

Данная хромосомная патология характеризуется высокой частотой микроцефалии (у 13 из 15 информативных по данному признаку пациентов), а также аномалий развития кистей и стоп (19/19). Патология скелета в указанной группе пациентов в различных сочетаниях представлена как тяжелыми формами пороков — эктродактилией, олигодактилией, синдактилией, так и «малыми» аномалиями (камптодактилия, клинодактилия, перекрещенная позиция пальцев, сандалевидная щель, эквиноварусная деформация стоп); у отдельных лиц старшего возраста выявлен сколиоз. Эктродактилия, являющаяся важным диагностическим признаком моносомии 2q31.1 [23], имела место у 5 из 19 описанных ранее пациентов [7, 14, 16, 18, 21], из них в 3 случаях отмечалось сочетанное поражение верхних и нижних конечностей. В представленной семье оба ребенка с *der2* также имели эктродактилию кистей и стоп.

Расщелина неба зарегистрирована у трети описанных [12–14, 16–19] и двух наших пациентов, причем младенец, наблюдаемый Benson K. и соавт. [14], и пробанд III-7 имели расщелину губы и неба.

Аномалии зрительного анализатора (микрофтальм, колобома, помутнение роговицы, катаракта, гипоплазия зрительных нервов), установленные у 6 из 7 обследованных больных, представлены как единичными дефектами [7], так и их сочетанием [7, 15, 16, 18, 19]. При клиническом осмотре наших пациентов видимых пороков развития органа зрения не отмечено (офтальмологическое обследование не проводилось).

Патология ЦНС при моносомии 2q31q33 изучена недостаточно полно ввиду небольшого числа лиц с проведенным неврологическим обследованием, возрастного состава и ранней летальности.

Наиболее частым пороком, который выявлен при данном дисбалансе, является микроцефалия, отмеченная у 3/4 пациентов (табл. 2). Данные по психомоторному и речевому развитию, порокам головного мозга наиболее полно представлены в обзоре Ramer J.C. с соавт. [7]. У пациентов старшей возрастной группы имели место глубокая умственная отсталость, тяжелая задержка/отсутствие речи, судорожный синдром. Среди аномалий развития головного мозга, установленных по данным инструментальных исследований (УЗИ, МРТ, КТ) и аутопсии, описаны вентрикуломегалия, стеноз отверстия Мора, облитерация Сильвиева водопровода, арахноидальная киста, гипоплазия мозга, изменение рисунка извилин и конфигурации гиппокампа, гетеротопия серо-

Таблица 2

Фенотипические признаки пациентов с сегментной моносомией 2q31q32~33

	[9]	[10]	[11]	[12]	[13]	[14]	[15]	[7] ¹	[16]	[17]	[18]	[19]	[20]	[21]	[22]	Всего ²	Паци.1	Паци.2
Сегмент	q31 q33	q31 q33	q31 q33	q31 q33	q31 q33	q31 q33	q31 q33	q31 q33 ³	q31.1 q32.2 ³	q31.1 q31.3	q31.3 q33.3 ⁴	q31 q33.3	q31.2 q32.3	q24.3 q32.1	q31.1 q32.1	19	q31.1 q33.1	q31.1 q33.1
ЗВУР/ЗФР	-/+	-/+	+/+		+/+	+/+	+/+	3/4	+/+	+/+	+/+	-/+	-/-	-/+		10/15	+/+	+/+
ЗПМР	+	+	+	+	+		+	3			+	+	+	+		13	+	+
Судороги			+		+			3		+	+	+	-	+		9	-	-
Микроцефалия	+	+	+	+	+	-	+	4		+	+	+	-	+		13	+	+
ВПР ЦНС	+				+	+	+	1	+			+	+	+		8		+
Лицевые дисморфии	+	+	+	+	+	+	+	5	+	+	+	+	+	+	+	19	+	+
ВПР зрительного анализатора ⁵	-	+	+	+	-	+	+	1	+		+	+	-	-		9	-	-
Расщелина неба	-	-	-	+	+	+РГН	-	-	+	+		+	-	-		6	+РГН	+
Синдактилия	-	+	-	+	-	+	-		+			-	-	+	+	6	-	-
Эктродактилия	-	-	-	-	-	+	-	2	+	-	+	-	-	+	-	6	+	+
Камптодактилия	+	+	+	+	+	+	+	1			+	-	+			9		+
Клинодактилия	+		-	-	+			1		+	+	-	-			5	-	
Косолапость		+	+		+	+		2/5						-		6		
Sandal gap	+	-	+	-	-	-	-	2		+		-	+			6	-	-
ВПС	+	-	+			+	-	1/4	+			-		-		5		+
Аномалии почек																		
Летальный исход (возраст)			2 г			2 дн		15 дн 31 дн	ново-рожденный		2г			9 мес			3 мес	19 дн

Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного развития, ЗФР – задержка физического развития, ВПР ЦНС – врожденные пороки развития центральной нервной системы, ВПС – врожденный порок сердца, РГН – расщелина губы и неба; 1 – наблюдение, включающее описание 5 родственников; 2 – число пациентов, у которых данный признак отмечен автором; 3 – моносомии в результате наследования деривативных хромосом от инсерции; 4 – по результатам молекулярно-генетических исследований авторами установлено вовлечение в перестройку сегмента 2q31.1; 5 – ВПР зрительного анализатора, описанные авторами: микрофтальм [2-4, 6-8, 13], помутнение роговицы [2, 3, 8, 9], гипоплазия зрительных нервов [7, 13], колобома [2, 15], катаракта [3].

го вещества, гипоплазия зрительных нервов, серпа мозжечка и мозолистого тела [7, 15]. В случаях, представленных в литературе позднее, среди вновь выявленных аномалий описаны ариненцефалия [16], гипоплазия мозжечка [19], субэпендимальные кисты, нарушение миелинизации, гипоплазия мозолистого тела, вентрикуломегалия [19]. В нашем наблюдении у пациента 2 обнаружены субэпендимальные кисты, кортикальная дисплазия.

Частота нарушений развития внутренних органов по опубликованным данным невысока, тяжелые формы пороков нехарактерны. Среди аномалий развития сердца преобладают септальные дефекты [7, 11, 14, 16] (в нашем наблюдении — множественные ДМЖП), в 3 случаях выявлены гипоплазия и кисты почек [14–16]. В то же время, ранний летальный исход имел место у 7 из 18 известных нам пациентов (таблица 2) [7, 14, 16, 19]. В описанной семье дети умерли в возрасте 19 дней и 3 месяцев.

Таким образом, у представленных нами пациентов с $\text{der}(2)\text{ins}(11;2)(\text{q}31.1\text{q}32.2)$ в кариотипе клинические проявления соответствовали признакам, описанным при моносомии 2q31q33.

Трисомия 2q. По данным мировой литературы дупликации дистальных участков длинного плеча хромосомы 2 разной протяженности, включающие локусы q31–q32, проявляются неспецифичным фенотипом, тяжелые пороки внутренних органов и ранняя летальность не характерны. Клинический симптомокомплекс у больных с дупликациями, сопоставимыми с нашим наблюдением, характеризовался общими признаками аутосомного дисбаланса — умственной отсталостью, лицевыми дисморфиями, неспецифическими «малыми» аномалиями кистей (кино-, камптодактилия) и стоп [15, 24, 25].

В отдельных публикациях были описаны признаки, перекрывающиеся с фенотипическим спектром моносомии q31q33: порок сердца при дупликации 2q24.3q32.1 [25], колобома радужки, кино- и камптодактилия при 2q24.4q32.1 [24], синдактилия у отца и дочери с дупликацией 2q31.1q31.2 [26]. Выше обсуждалась ассоциация пороков кистей и стоп с утратой локуса 2q31.1. В этой связи интересно отметить, что у 4 родственников с микродупликацией 2q31.1 также были выявлены скелетные аномалии — проявления мезомелической дисплазии [27].

В представленной семье у плода с $\text{der}(11)\text{ins}(11;2)$ патоморфологические характеристики (лицевые дисморфии, ДМЖП, отсутствие тяжелых пороков внутренних органов) соответствуют данным литературы по фенотипическим проявлениям трисомии 2q31q33.

Пrenатальная диагностика

Информация, касающаяся УЗ данных при беременности плодом с сегментными анеусомиями 2q31q32~33 в кариотипе, крайне ограничена.

Описаны единичные пренатальные находки, причем установленные в позднем сроке гестации. Так, Ramer J.C. с соавт. указывают на обнаружение агенезии мозолистого тела при проведении УЗИ плода в 31 неделю гестации [7]. Gambrielle J. и соавт. выявили задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР) в 3 триместре, в связи с чем было проведено родоразрешение [28]. В этих двух наблюдениях анализ кариотипа потомства и установление диагноза хромосомного заболевания (сегментная моносомия 2q) были проведены уже постнатально.

В то же время известны 2 случая ранней пренатальной диагностики моносомии 2q у плода, обусловленной спорадическими aberrациями. Bijlsma E.K. и соавт. приводят данные пренатального УЗ скрининга беременности плодом с $\text{del}(2)(\text{q}24.2\text{q}32.2)$ и патоморфологического исследования абортированного плода. При УЗИ в 13 недель гестации определялось расширение воротникового пространства, в 16 недель выявлена эктродактилия. При аутопсии установлены аплазия лучевых костей, монодактилия правой и олигодактилия левой кисти, эктродактилия стоп, ДМПП, ДМЖП [29].

В наблюдении Chen C-P. и соавт. амниоцентез проводился ввиду возрастного риска и увеличения значения Nt (3,6 мм). По результатам стандартного цитогенетического анализа был установлен кариотип плода — 46,XX, тогда как по данным агау-СГН была идентифицирована $\text{del}(2)(\text{q}31.1\text{q}32.1)$. При патоморфологическом исследовании абортуса отмечены гипертелоризм и синдактилия 2-3 пальцев стоп [22].

В нашем случае у супружеской пары III-1,2, наблюдавшейся в женской консультации по месту жительства (2002 год), при проведении УЗИ плода в 12 недель гестации и во 2 триместре МВПР выявлены не были. У супругов III-5,6 по данным УЗИ) в 1 триместре признаков патологии плода не отмечалось. Однако, ввиду наличия у мужа $\text{ins}(11;2)$ проведение пренатального анализа кариотипа позволило обнаружить дисбаланс (трисомия 2q). С целью профилактики рождения потомства с хромосомным заболеванием беременность была прервана.

Следует отметить, что результативность пренатальных УЗИ зависит от степени выраженности патологического признака и срока гестации. Тем не менее, такие проявления как пренатальная гипоплазия, микроцефалия, расщелина неба/губы и неба, эктродактилия, порок сердца могут быть установлены пренатально.

Заключение

Межхромосомные инсерции являются редкими аномалиями хромосом. Представлено наблюдение семьи из 4 поколений носителей *ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)* небольшого размера (0,8-0,9% ГДА).

Результаты анализа репродуктивных исходов в представленной семье и описанных в литературе случаев демонстрируют возможность рождения потомства как с моно-, так и с трисомией *2q31q32*, и позволяют оценивать риски повторного рождения детей с данными сегментными анеусомиями на уровне 30-40%, а вероятность СА – 20-33%.

У плода с трисомией *2q31.1q32.3* отмечены неспецифические проявления аутосомного дисбаланса. Фенотипические признаки у двух пациентов с *der(2)ins(11;2)* соответствуют симптомокомплексу, который рассматривается клинически очерченным синдромом моносомии *2q31q32*. Микроцефалия, расщелина неба/губы и неба, эктродактилия являются основными диагностическими маркерами патологии плода, значимыми для пренатальной УЗ диагностики.

Литература

- Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. *New York: Oxford University Press*, 2018. 715 p.
- Van Hemel J.O., Eussen H.J. Interchromosomal insertions. Identification of five cases and a review. *Hum. Genet.* 2000; 107(5): 415-432. doi: 10.1007/s004390000398.
- Kang S-H.L., Shaw C., Ou Z. et al. Insertional translocation detected using FISH confirmation of array comparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A(5): 1111-1126. doi: 10.1002/ajmg.a.33278.
- Neill N.J., Ballif C.B., Lamb A.N. et al. Recurrence, submicroscopic complexity, and potential clinical relevance of copy gains detected by array CGH that are shown to be unbalanced insertions by FISH. *Genome Res.* 2011; 21(4): 535-544. doi: 10.1101/gr.114579.110.
- Миньженкова М.Е., Маркова Ж.К., Дадали Е.Л., Шилова Н.В. Интерхромосомная и интрахромосомная инсерции с участием хромосомы 2. *Медицинская генетика* 2018; 17(2): 12-17. doi: 10.25557/2073-7998.2018.02.12-17.
- Bennett R.L., French K.S., Resta R.G., Doyle D.L. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the national society of genetic counselors. *J. Genet. Counsel.* 2008; 17(5): 424-433. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.
- Ramer J.C., Mowrey P.N., Robins D.B. et al. Five children with *del(2)(q31q33)* and one individual with *dup(2)(q31q33)* from a single family: review of brain, cardiac, and limb malformations. *Am. J. Med. Genet.* 1990; 37(3): 392-400. doi: 10.1002/ajmg.1320370320.
- Moiler M., Garcla-Cruz D., Rivera H. et al. Pure monosomy and trisomy *2q24.2-q3105* due to an *inv ins(7;2)(q21.2;q3105q24.2)* segregating in four generations. *Hum. Genet.* 1984; 68(1): 77-86. doi: 10.1007/bf00293878.
- Taysi K., Dengler D.R., Jones L.A., Heersma J.R. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2. Case report and review of literature. *Ann. Genet.* 1981; 24(4): 245-247.
- Young R.S., Shapiro S.D., Hansen K.L. et al. Deletion *2q*: two new cases with karyotypes *46,XY,del(2)(q31q33)* and *46,XX,del(2)(q36)*. *J. Med. Genet.* 1983; 20(3): 199-202. doi: 10.1136/jmg.20.3.199.
- Buchanan P., Rhodes R.L., Stevenson C.E. Interstitial deletion *2q31-q33*. *Am. J. Med. Genet.* 1983; 15(1): 121-126. doi: 10.1136/jmg.26.2.127.
- Franceschini P., Silengo M.C., Davi G. et al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2(*q31-q33*) in a girl with multiple anomalies and mental retardation. *Hum. Genet.* 1983; 64(1), 98-98. doi: 10.1007/bf00289489.
- Al-Awadi S.A., Farag T.I., Naguib K. et al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2: *del(2)(q31q33)*. *J. Med. Genet.* 1983; 20(6): 464-465. doi: 10.1136/jmg.20.6.464.
- Benson K., Gordon M., Wassman E.R., Tsi C. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 in a malformed infant with karyotype *46,XX,del(2)(q31q33)*. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 25(3): 405-411. doi: 10.1002/ajmg.1320250302.
- Ramer J.C., Roger L., Ladda R.L. et al. A Review of phenotype-karyotype correlations in individuals with interstitial deletions of the long arm of chromosome 2. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32(3): 359-363. doi: 10.1002/ajmg.1320320318.
- Del Campo M., Jones M.C., Veraksa A.N. et al. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizygosity for the human *2q31* region that includes the *HOXD* cluster. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65(1): 104-110. doi: 10.1086/302467.
- Slavotinek A.C., Schwarz C., Getty J.F. et al. Two cases with interstitial deletions of chromosome 2 and sex reversal in one. *Am. J. Med. Genet.*, 1999; 86(1): 75-81. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1<75::aid-ajmg15>3.0.co;2-j.
- Goodman F.R., Majewski F., Collins A.L. et al. A 117-kb deletion removing *HOXD9-HOXD13* and *EVX2* causes synpolydactyly. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70(2): 547-555. doi: 10.1086/338921.
- Van Buggenhout G., Van Ravenswaaij-Arts C., Maas N. M. et al. The *del(2)(q32.2q33)* deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur. J. Med. Genet.* 2005; 48(3): 276-289. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005.
- Mencarelli M.A., Caselli R., Pescucci C. et al. Clinical and molecular characterization of a patient with a *2q31.2-32.3* deletion identified by array-CGH. *Am. J. Med. Genet.*, 2007; 143A(8): 858-865. doi: 10.1002/ajmg.a.31602.
- Mitter D., Delle Chiaie B., Lüdecke H.J. et al. Genotype-phenotype correlation in eight new patients with a deletion encompassing *2q31.1*. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A(5):1213-1224. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33344>.
- Chen C-P., Lin C-J., Chen Y-N. et al. Molecular genetic characterization of a prenatally detected de novo interstitial deletion of chromosome 2q (*2q31.1-q32.1*) encompassing *HOXD13*, *ZNF385B* and *ZNF804A* associated with syndactyly and increased first-trimester nuchal translucency. *Taiw. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 56: 398-401. doi:10.1016/j.tjog.2017.04.026.
- Umair M., Hayat A. Nonsyndromic split-hand/foot malformation: recent classification. *Mol. Syndromol.* 2019; 10(5): 243-254. doi: 10.1159/000502784.
- Barnicoat A.J., Abusaad I., Mackie C.M., Robards M.F. Two sibs with partial trisomy 2q. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 70(2): 166-170. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<166::aid-ajmg12>3.0.co;2-h.
- Lim B.C., Min B.J., Park W-Y et al. A unique phenotype of *2q24.3-2q32.1* duplication: early infantile epileptic encephalopathy without mesomelic dysplasia. *J. Child. Neurol.* 2014; 29(2): 260-264. doi: 10.1177/0883073813478659.
- Ghoumid O., Andrieux J., Sablonnie B. et al. Duplication at chromosome *2q31.1-q31.2* in a family presenting syndactyly and nystagmus. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19(11): 1198-1201. doi: 10.1038/ejhg.2011.95.

27. Cho T.-J., Kim O.-H., Choi I.H. et al. A dominant mesomelic dysplasia associated with a 1.0-Mb microduplication of HOXD gene cluster at 2q31.1. *J. Med. Genet.* 2010; 47(10): 638–639. doi: 10.1136/jmg.2009.074690.
28. Gambrelli J., Till M., Lukus B. et al. Ocular anomalies associated with interstitial deletion of chromosome 2q31, case report and review. *Ophthalmol. Genet.* 2007; 28(2): 105–109. doi: 10.1080/13816810701351305.
29. Bijlsma E.K., Knekt A.C., Bilardo C.M. et al. Case report. Increased nuchal translucency and split-hand/foot malformation in a fetus with an interstitial deletion of chromosome 2q that removes the SHFM5 locus. *Prenat. Diagn.* 2005; 25(1): 39–44. doi: 10.1002/pd.1080.
1. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. *New York: Oxford University Press*, 2018. 715 p.
2. Van Hemel J.O., Eussen H.J. Interchromosomal insertions. Identification of five cases and a review. *Hum. Genet.* 2000; 107(5): 415–432. doi: 10.1007/s004390000398.
3. Kang S.-H.L., Shaw C., Ou Z. et al. Insertional translocation detected using FISH confirmation of array comparative genomic hybridization (aCGH) results. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A(5): 1111–1126. doi: 10.1002/ajmg.a.33278.
4. Neill N.J., Ballif C.B., Lamb A.N. et al. Recurrence, submicroscopic complexity, and potential clinical relevance of copy gains detected by array CGH that are shown to be unbalanced insertions by FISH. *Genome Res.* 2011; 21(4): 535–544. doi: 10.1101/gr.114579.110.
5. Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Dadali E.L., Shilova N.V. Interchromosomnaja i intrahromosomnaja insercii s uchastiem hromosomy 2. [Interchromosomal and intrachromosomal insertions involving a chromosome 2]. *Medicinskaja genetika [Medical Genetics]*. 2018; 17(2): 12–17. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.02.12-17> (In Russ.)
6. Bennett R.L., French K.S., Resta R.G., Doyle D.L. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the national society of genetic counselors. *J. Genet. Counsel.* 2008; 17(5): 424–433. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.
7. Ramer J.C., Mowrey P.N., Robins D.B. et al. Five children with del(2)(q31q33) and one individual with dup(2)(q31q33) from a single family: review of brain, cardiac, and limb malformations. *Am. J. Med. Genet.* 1990; 37(3): 392–400. doi: 10.1002/ajmg.1320370320.
8. Moiler M., Garcla-Cruz D., Rivera H. et al. Pure monosomy and trisomy 2q24.2→q3105 due to an inv ins(7;2)(q21.2;q3105q24.2) segregating in four generations. *Hum. Genet.* 1984; 68(1): 77–86. doi: 10.1007/bf00293878.
9. Taysi K., Dengler D.R., Jones L.A., Heersma J.R. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2. Case report and review of literature. *Ann. Genet.* 1981; 24(4): 245–247.
10. Young R.S., Shapiro S.D., Hansen K.L. et al. Deletion 2q: two new cases with karyotypes 46,XY,del(2)(q31q33) and 46,XX,del(2)(q36). *J. Med. Genet.* 1983; 20(3): 199–202. doi: 10.1136/jmg.20.3.199.
11. Buchanan P., Rhodes R.L., Stevenson C.E. Interstitial deletion 2q31–q33. *Am. J. Med. Genet.* 1983; 15(1): 121–126. doi: 10.1136/jmg.26.2.127.
12. Franceschini P., Silengo M.C., Davi G. et al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2(q31–q33) in a girl with multiple anomalies and mental retardation. *Hum. Genet.* 1983; 64(1): 98–98. doi: 10.1007/bf00289489.
13. Al-Awadi S.A., Farag T.I., Naguib K. et al. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2: del(2)(q31q33). *J. Med. Genet.* 1983; 20(6): 464–465. doi: 10.1136/jmg.20.6.464.
14. Benson K., Gordon M., Wassman E.R., Tsi C. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 in a malformed infant with karyotype 46,XX,del(2)(q31q33). *Am. J. Med. Genet.* 1986; 25(3): 405–411. doi: 10.1002/ajmg.1320250302.
15. Ramer J.C., Roger L., Ladda R.L. et al. A Review of phenotype-karyotype correlations in individuals with interstitial deletions of the long arm of chromosome 2. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 32(3): 359–363. doi: 10.1002/ajmg.1320320318.
16. Del Campo M., Jones M.C., Veraksa A.N. et al. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizygosity for the human 2q31 region that includes the HOXD cluster. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65(1): 104–110. doi: 10.1086/302467.
17. Slavotinek A.C., Schwarz C., Getty J.F. et al. Two cases with interstitial deletions of chromosome 2 and sex reversal in one. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 86(1): 75–81. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1<75::aid-ajmg15>3.0.co;2-j.
18. Goodman F.R., Majewski F., Collins A.L. et al. A 117-kb deletion removing HOXD9–HOXD13 and EVX2 causes synpolydactyly. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70(2): 547–555. doi: 10.1086/338921.
19. Van Buggenhout G., Van Ravenswaaij-Arts C., Maas N. M. et al. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur. J. Med. Genet.* 2005; 48(3): 276–289. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005.
20. Mencarelli M.A., Caselli R., Pescucci C. et al. Clinical and molecular characterization of a patient with a 2q31.2–32.3 deletion identified by array-CGH. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A(8): 858–865. doi: 10.1002/ajmg.a.31602.
21. Mitter D., Delle Chiaie B., Lüdecke H.J. et al. Genotype–phenotype correlation in eight new patients with a deletion encompassing 2q31.1. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152A(5): 1213–1224. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33344>.
22. Chen C.-P., Lin C.-J., Chen Y.-N. et al. Molecular genetic characterization of a prenatally detected de novo interstitial deletion of chromosome 2q (2q31.1–q32.1) encompassing HOXD13, ZNF385B and ZNF804A associated with syndactyly and increased first-trimester nuchal translucency. *Taiw. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 56: 398–401. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.026.
23. Umair M., Hayat A. Nonsyndromic split-hand/foot malformation: recent classification. *Mol. Syndromol.* 2019; 10(5): 243–254. doi: 10.1159/000502784.
24. Barnicoat A.J., Abusaad I., Mackie C.M., Robards M.F. Two sibs with partial trisomy 2q. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 70(2): 166–170. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<166::aid-ajmg12>3.0.co;2-h.
25. Lim B.C., Min B.J., Park W.-Y. et al. A unique phenotype of 2q24.3–2q32.1 duplication: early infantile epileptic encephalopathy without mesomelic dysplasia. *J. Child. Neurol.* 2014; 29(2): 260–264. doi: 10.1177/0883073813478659.
26. Ghommid O., Andrieux J., Sablonnie B. et al. Duplication at chromosome 2q31.1–q31.2 in a family presenting syndactyly and nystagmus. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19(11): 1198–1201. doi: 10.1038/ejhg.2011.95.
27. Cho T.-J., Kim O.-H., Choi I.H. et al. A dominant mesomelic dysplasia associated with a 1.0-Mb microduplication of HOXD gene cluster at 2q31.1. *J. Med. Genet.* 2010; 47(10): 638–639. doi: 10.1136/jmg.2009.074690.
28. Gambrelli J., Till M., Lukus B. et al. Ocular anomalies associated with interstitial deletion of chromosome 2q31, case report and review. *Ophthalmol. Genet.* 2007; 28(2): 105–109. doi: 10.1080/13816810701351305.
29. Bijlsma E.K., Knekt A.C., Bilardo C.M. et al. Case report. Increased nuchal translucency and split-hand/foot malformation in a fetus with an interstitial deletion of chromosome 2q that removes the SHFM5 locus. *Prenat. Diagn.* 2005; 25(1): 39–44. doi: 10.1002/pd.1080.