

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.05.51-56>

Случай гипертрипсиногенемии при частичной трисомии хромосомы 13

Репникова А.Р., Прокопцева Ж.В., Ким Ми Дя, Галиуллина Г.Р., Костырко Э.И., Самсоненко М.С.

ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»
693004, г. Южно-Сахалинск, проспект Мира, д. 430

Неонатальная гипертрипсиногенемия (при скрининговом и ретестном исследовании в 21–28 дней жизни в группе риска) должна рассцениваться не только в качестве диагностического критерия муковисцидоза, но и как признак других заболеваний и состояний у новорожденного, в том числе структурных хромосомных аномалий. Это поможет своевременно диагностировать патологию и корректировать лечебные мероприятия в более раннем возрасте. В статье описан клинический случай гипертрипсиногенемии при частичной трисомии 13 хромосомы. Также рассмотрены возможные причины повышения иммунореактивного трипсина в рамках неонатального скрининга. Приведены данные ретроспективного анализа историй болезни пациентов с гипертрипсиногенемией.

Ключевые слова: гипертрипсиногенемия, иммунореактивный трипсин (ИРТ), неонатальный скрининг, потовый тест, муковисцидоз, хромосомная аномалия, трисомия 13 хромосомы, кариотип, цитогенетическое исследование, врожденные пороки развития.

Для цитирования: Репникова А.Р., Прокопцева Ж.В., Ким Ми Дя, Галиуллина Г.Р., Костырко Э.И., Самсоненко М.С. Случай гипертрипсиногенемии при частичной трисомии хромосомы 13. *Медицинская генетика* 2024; 23(5): 51–56.

Автор для корреспонденции: Репникова А.Р.; e-mail: sakhgenetik@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.05.2024

A case of hypertrypsinogenemia with partial trisomy 13

Repnikova A.R., Prokoptseva G.V., Kim Mi Dya, Galiullina G.R., Kostirko E.I., Samsonenko M.S.

Sakhalin Regional Clinical Hospital
430, prospect Mira, Yuzhno-Sakhalinsk, 693004, Russian Federation

Neonatal hypertrypsinogenemia (in screening and retest) should be regarded not only as a marker of cystic fibrosis, but also as a sign of other diseases and conditions, incl. structural chromosomal rearrangements. This will help to diagnose pathology in a timely manner and correct therapeutic measures at an earlier age. The article describes a clinical case of hypertrypsinogenemia with partial trisomy of chromosome 13. Various reasons for the increase in immunoreactive trypsin as part of neonatal screening are also considered. The data of a retrospective analysis of the case histories of patients with hypertrypsinogenemia are presented.

Keywords: hypertrypsinogenemia, immunoreactive trypsinogen (IRT), neonatal screening, sweat analysis, cystic fibrosis, chromosomal abnormality, trisomy 13, karyotype, cytogenetic analysis, congenital malformations

For citation: Repnikova A.R., Prokoptseva G.V., Kim Mi Dya, Galiullina G.R., Kostirko E.I., Samsonenko M.S. A case of hypertrypsinogenemia with partial trisomy 13. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(5): 51–56. (In Russian).

Corresponding author: Repnikova A.R.; e-mail: sakhgenetik@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 12.05.2024

Введение

Неонатальный скрининг на врожденные и (или) наследственные заболевания включает массовое (безотборное) обследование новорожденных для раннего доклинического выявления этих заболеваний и их своевременного лечения с целью профилактики ранней смерти и инвалидизации детей. Тем не менее верификация диагноза наследственных и

врожденных заболеваний до развития симптомов порой представляет собой сложный длительный процесс, участниками которого являются сам пациент и врачи клинической и лабораторной служб.

Неонатальная гипертрипсиногенемия является чувствительным маркером муковисцидоза, но не специфичным. Согласно литературным данным повышение

иммунореактивного трипсина (ИРТ) может отмечаться и при других патологических состояниях — например как синдромах Эдвардса и. Патау, почечная недостаточность, внутриутробные инфекции, несахарный почечный диабет [1]. Вторым этапом обследования при выявлении гипертрипсиногемии является проведение потового теста — «золотого стандарта» диагностики муковисцидоза. Однако известны случаи отрицательных потовых проб при повышенных значениях ИРТ у носителей мутаций муковисцидоза и даже у пациентов с патогенными вариантами в гене *CFTR* [2]. В связи с этим повышенные результаты ИРТ при ретестовом исследовании требуют повышенного внимания со стороны врачей.

Методы

Определение уровня ИРТ у новорожденных в рамках неонатального скрининга осуществлялось с использованием наборов Delphia Neonatal IRT (производство Perkin Elmer, Финляндия) и комплексной лаборатории неонатального скрининга Pribori Oy методом иммунофлуоресцентного анализа с разрешением по времени с использованием моноклональных антител, меченных европием. Потовый тест проводился на анализаторе пота Nanoduct. Для цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови после G-окрашивания был использован тринокулярный микроскоп LeicaDM2500 с программным обеспечением Cytovision. Исследование методом хромосомного микроматричного анализа проведено в лаборатории «Геномед».

Результаты и обсуждение

ИРТ — это один из основных членов секреторных продуктов человеческой поджелудочной железы, являющийся специфическим маркером панкреатической функции. Трипсин — единственный из панкреатических ферментов, который продуцируется исключительно поджелудочной железой. Ацинарные клетки поджелудочной железы выделяют два главных изофермента энзиматически неактивного трипсиногена, которые превращаются в трипсин путем отщепления гексапептида от N-конца полипептидной цепи. Основной формой в крови является трипсиноген [3]. Увеличение в крови ИРТ у новорожденных с муковисцидозом происходит в результате закупорки протоков панкреатических желез вязким секретом, что препятствует проникновению трипсиногена в просвет тонкого кишечника,

где он в норме превращается в трипсин [1]. В рамках неонатального скрининга ИРТ служит высокочувствительным маркером муковисцидоза.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) является распространенным моногенным мультисистемным заболеванием с поражением дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы у мужчин. Частота муковисцидоза колеблется среди европеоидов от 1:600 до 1:17000 новорожденных, в РФ составляет 1:9000 новорожденных, в нашей области — 1:13950. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлено биаллельными вариантами в гене, расположенном на длинном плече 7-й хромосомы. На данный момент известно более 2000 каузативных вариантов.

Согласно клиническим рекомендациям [4], при превышении порогового значения ИРТ в рамках неонатального скрининга проводится повторное определение уровня этого анализата в возрасте 21–28 дней жизни. При положительном результате (более 40 нг/мл) на втором этапе проводится потовая проба — «золотой стандарт» диагностики муковисцидоза.

За период с 2020 по 1 квартал 2023 г. в Сахалинской области в рамках неонатального скрининга обследовано 16685 детей. Среди них 264 ребенка имели повышенный уровень ИРТ, что составляет 1,6% от всех обследованных. При ретестовом исследовании в возрасте 21–28 дней жизни повышение этого показателя наблюдалось у 29 детей (0,17% от общего количества обследованных). Потовая проба была проведена 27 детям с гипертрипсиногемией. Двое новорожденных имели тяжелые ВПР и скончались до проведения потового теста. Положительные результаты потовой пробы были отмечены лишь у одного ребенка с кишечной формой муковисцидоза. У 6 детей гипертрипсиногемия была обусловлена внутриутробной инфекцией, у 4 сопровождалась неуточненной неонатальной желтухой после выписки из учреждения родовспоможения, у 12 были выявлены различные ВПР, у 1 — хромосомная аномалия, у 3 новорожденных причины повышения ИРТ уточнить не удалось.

В 2023 г. в ходе неонатального скрининга был зафиксирован клинический случай гипертрипсиногемии у ребенка с хромосомной аномалией.

Ребенок от женщины 29 лет, соматически здорова, второй брак. Отцу пробанда 40 лет, второй брак. Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность в 2020 г., без осложнений (от другого мужчины), мальчик, здоров), протекавшей на фоне пищевой токсикоинфекции в 28 гестационных недель и инфекции половых

путей в 37 недель. УЗИ I скрининг без особенностей. При проведении комбинированного скрининга I триместра беременности риск преэклампсии до 42 недель 1:49, задержки развития плода 1:106, трисомии 21 хромосомы 1:4054, трисомии 18 хромосомы <1:20000, трисомии 13 хромосомы 1:16011. При УЗИ плода во втором триместре наблюдаются вентрикуломегалия, мезокардия, при УЗИ в третьем триместре — мезокардия.

Роды 2-е, срочные в 40 недель беременности. Диагноз в акушерском стационаре: диффузный нетоксический зоб 0 ст., эутиреоз, отеки беременных. Предлежание плода головное, плацентарная недостаточность, компенсированная форма, преждевременный разрыв плодных оболочек (безводный промежуток 5 ч 55 мин), околоплодные воды мекониальные 1А. Вес ребенка при рождении 3350 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 8/8 б.

На момент обследования пробанд находился в отделении патологии новорожденных. Диагноз в стационаре: внутрижелудочковое (нетравматическое) кровоизлияние 2-й степени, короткая уздечка языка, открытое овальное окно, врожденный стридор, гипоплазия тимуса, эпителиально-копчиковый ход, левосторонняя двухдолевая пневмония.

Аудиологический скрининг не пройден (AD=AS отрицательный) — ребенок отнесен к высокой группе риска по тугоухости. При проведении первичного и ретестового исследования в рамках неонатально-

го скрининга выявлена гипертрипсиногенемия (ИРТ на 2-е сутки жизни 206 нг/мл, на 5-е — 156,9 нг/мл при cut off 63,0 нг/мл; на 21-е — 102,0 нг/мл при cut off 40 нг/мл). Потовая проба отрицательная дважды (42 и 34 ммоль/л).

Объективно при осмотре в возрасте 1 месяц дисморфичный фенотип: умеренная микроцефалия (окружность головы 34 см), высокая линия роста волос в области лба, длинный сглаженный фильтр, тонкая завернутая верхняя губа, анкилоглоссия, язык небольших размеров, микротия, дисморфичные ушные раковины, короткая шея, эпителиальный копчиковый ход, поперечная ладонная складка.

Генеалогический анамнез со стороны матери ребенка не отягощен, кариотип нормальный женский (46, XX). Отец ребенка в период первого брака консультирован генетиком, информация об этом была скрыта. Мужчине было проведено кариотипирование, выявлена сбалансированная транслокация (рис. 1), кариотип 46,XY,t(1;13)(q43;q22). Исследование выполнено с целью прогнозирования потомства по причине прерывания беременности по медицинским показаниям. Диагноз: беременность 12 недель, кистозная гигрома шеи у плода, энцефалоцеле, ДМЖП, единственная артерия пуповины. Цитогенетическое исследование абортного материала не выполнялось. При второй беременности в том же браке проведена аспирация ворсин хориона, обнаружена сбалансированная транслокация, кариотип 46,XX,t(1;13)(q43;q22), подтвержденная затем

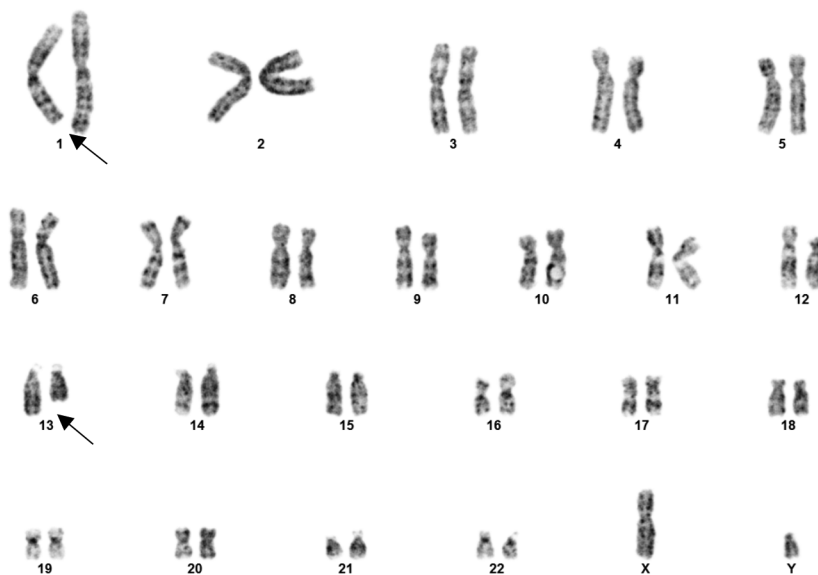


Рис. 1. Кариотип отца пробанда (G-окрашивание). Обнаружена сбалансированная транслокация между 1 и 13 хромосомами.

Fig. 1. Proband's father karyotype (G-banding). A balanced translocation between chromosomes 1 and 13 was detected.

постнатально (рис.2). Роды самопроизвольные, здоровая девочка, фенотип без особенностей.

Учитывая факт неонатальной гипертрипсиногемии, аномальный кариотип отца и множественные малые аномалии развития было назначено цитогенетическое исследование лимфоцитов крови пробанда. Выявлена хромосомная аномалия (рис. 3, 4) в виде делеции длинного плеча хромосомы 1(q43) и дополнительного хромосомного материала на хромосоме 1 неизвестного происхождения, предположительно частичная трисомия хромосомы 13 (46,XY,add(1)(q43)).

Согласно литературным данным, структурные аномалии хромосом (в нашем случае частичная трисомия хромосомы 13) сопровождаются общей задержкой развития, расстройствами аутистического спектра, пороками и/или малыми аномалиями развития [5,6]. Для уточнения фрагментов хромосом, вовлеченных в перестройку, целесообразно проведение сравнительной геномной гибридизации с использованием микрочипов (аггауCGH). Результаты хромосомного микроматричного анализа подтвердили данные цитогенетического исследования. Молекулярный ка-

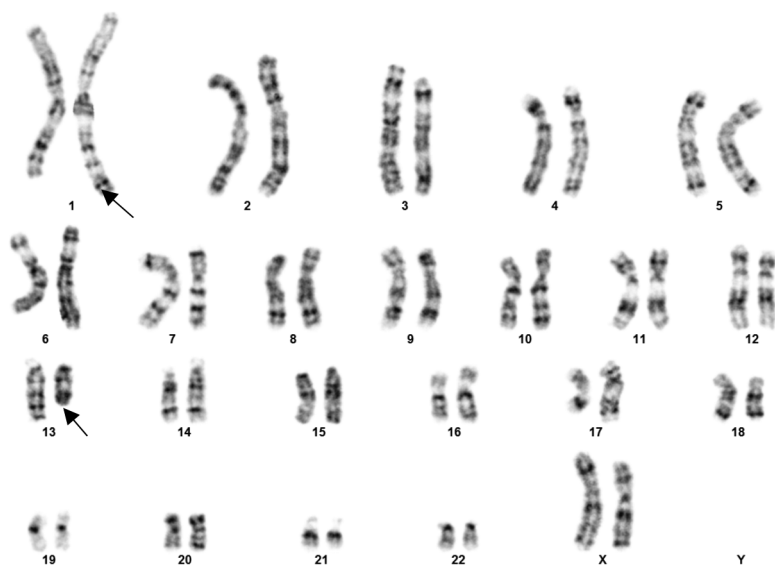


Рис. 2. Кариотип полусибса по отцу (G-окрашивание). Видна сбалансированная транслокация между 1 и 13 хромосомами.

Fig. 2. Paternal half-sib's karyotype (G-banding). A balanced translocation between chromosomes 1 and 13 was detected.

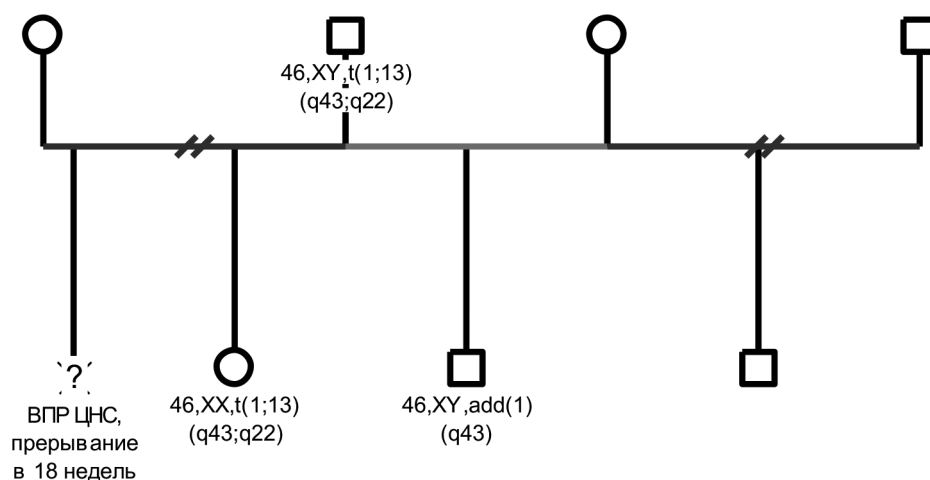


Рис. 3. Родословная пробанда.

Fig. 3. Proband's pedigree.

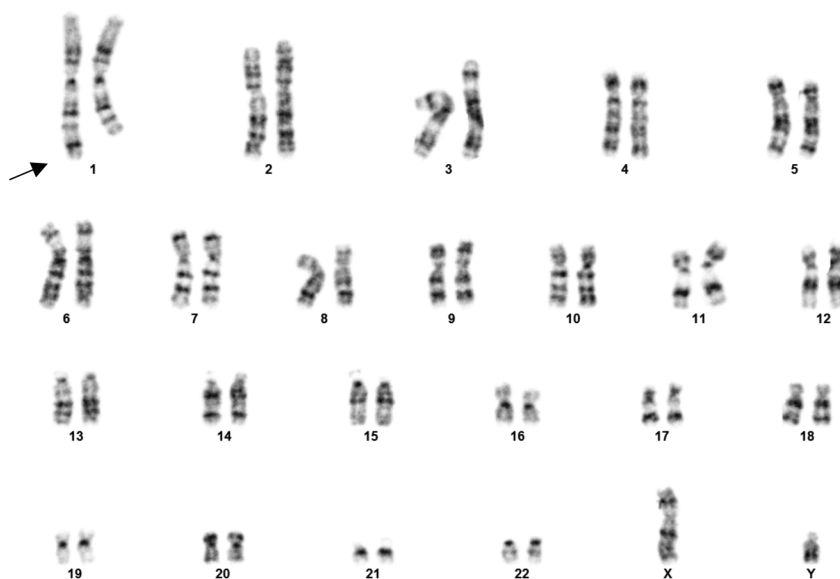


Рис. 4. Кариотип пробанда (G-окрашивание). В длинном плече хромосомы 1 виден дополнительный материал неизвестного происхождения.

Fig. 4. Proband's karyotype (G-banding). Additional material of unknown origin was found on the long arm of chromosome 1.

риотип arr [GRCh38] 1q44(245565599_248929896)x1, 13q22.2q34(75724424_114341910)x3. Имеется вероятно патогенная микроделеция участка хромосомы 1 с позиции 245565599 до позиции 248929896 (размер: 3364297 пар нуклеотидов, число генов в области дисбаланса 15) и патогенная дупликация участка хромосомы 13 с позиции 75724424 до позиции 114341910 (размер: 38617486 пар нуклеотидов, число генов в области дисбаланса 98). Клинический диагноз: другие уточненные хромосомные аномалии.

Ребенок развивается с задержкой, со стороны родителей жалобы на приступы судорог. Неврологом установлена темповая задержка моторного развития, инфантильные спазмы. Рекомендованы консультация эпилептолога, других специалистов по показаниям, наблюдение педиатром, неврологом; симптоматическое лечение.

Таким образом, неонатальная гипертрипсиногенемия в большинстве случаев ассоциирована с различными заболеваниями или патологическими состояниями новорожденных. В данном клиническом примере повышенный уровень ИРТ, выявленный при стандартном неонатальном скрининге, микроаномалии развития и информация об особенностях кариотипа отца позволили заподозрить хромосомную аномалию. Своевременное выявление структурных перестроек хромосом поможет в планировании последующих беременностей в конкретной семье.

Литература

1. Национальный консенсус (2-е издание) «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М.: ООО «Компания БОРГЕС». 2018; 356 с.
2. Близнюк Е.А., Колесникова О.И., Сероклинов В.Н. Случай ложноотрицательных потовых проб у ребенка с муковисцидозом в Алтайском крае. *Scientist* 2021; 3(17): 14.
3. Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В. Врожденные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы. *РМЖ* 2004; 16: 984
4. Кистозный фиброз (муковисцидоз). Клинические рекомендации. 2021. С. 26–27. <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (дата обращения: 02.11.2023)
5. Ворсанова В.Г., Юров Ю.Б., Демидова И.А. и др. Молекулярное кариотипирование при умственной отсталости с различной патологией сердечно-сосудистой системы. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 3. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24864> (дата обращения: 2.11.2023).
6. Колотий А.Д., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю. и др. Выявление микроаномалий хромосом у детей с недифференцированными формами умственной отсталости: оригинальный алгоритм анализа хромосом высокого разрешения методами молекулярной цитогенетики. *Фундаментальные исследования* 2013; 6(6): 1411–1419.

References

1. Natsional'nyy konsensus (2-ye izdaniye) «Mukovistsidoz: opredele-niye, diagnosticheskiye kriterii, terapiya». Pod red. Ye.I. Kondrat'yevoy, N.YU. Kashirskoy, N.I. Kapranova [National consensus (2nd edition) «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» - 2019. Eds. E.I. Kondratyeva, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranov]. M.: ООО

- «Kompaniya BORGES» [M.: BORGES Company LLC]. 2018; 356 pp. (In Russ.)
2. Bliznyuk E.A., Kolesnikova O.I., Seroklinov V.N. Sluchay lozhnootritsatel'nykh potovykh prob u rebenka s mukovistsidozom v Altayskom kraye [A case of false-negative sweat tests in a child with cystic fibrosis in the Altai Territory]. 2021;3(17):14. (In Russ.)
 3. Belmer S.V., Kovalenko A.A., Gasilina T.V. Vrozhdennyye prichiny ekzokrinnoy nedostatochnosti podzheludochnoy zhelezy [Congenital causes of exocrine pancreatic insufficiency]. RMZH [RMJ]. 2004;16:984 (In Russ.)
 4. Kistoznyy fibroz (mukovistsidoz). Klinicheskiye rekomendatsii [Cystic fibrosis (cystic fibrosis). Clinical guidelines]. 2021: 26–27. <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf> (Accessed: 02/11/2023). (In Russ.)
 5. Vorsanova V.G., Yurov Yu.B., Demidova I.A. et al. Molekulyarnoye kariotipirovaniye pri umstvennoy otstalosti s razlichnoy patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy. [Molecular karyotyping for mental retardation with various pathologies of the cardiovascular system]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2016; 3: 194–194. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24864> (date of access: 02/11/2023). (In Russ.)
 6. Koloty A.D., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu. et al. Vyyavleniye mikroanomaliiy khromosom u detey s nedifferentsirovannymi formami umstvennoy otstalosti: original'nyy algoritm analiza khromosom vysokogo razresheniya metodami molekulyarnoy tsitogenetiki [Detection of chromosomal microanomalies in children with idiopathic forms of mental retardation: original algorithm of chromosome analysis using high resolution banding and molecular cytogenetic techniques]. Fundamental'nyye issledovaniya [Fundamental research]. 2013; 6 (6): 1411–1419. (In Russ.)