

# Описание клинического случая микроделеции 16p13.3 с проявлениями синдрома альфа-талассемии — умственной отсталости, выявленного методом хромосомного микроматричного анализа

Анисимова И.В., Канивец И.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478, ул. Москворечье, д. 1

Представлены результаты клинического и генетического обследования девочки 3,5 лет с синдромом альфа-талассемии — умственной отсталости, выявленным при проведении хромосомного микроматричного анализа. Приведены клинические варианты микроделеции 16p13.3, описанные в литературе.

**Ключевые слова:** альфа-талассемия, умственная отсталость, хромосомный микроматричный анализ

## Введение

Сочетание альфа-талассемии и умственной отсталости впервые было описано в медицинской литературе в 1981 г. D.J. Weatherall с соавторами. Позже появилось описание нового синдрома с таким же сочетанием основных клинических признаков — синдрома альфа-талассемии — X-сцепленной умственной отсталости (ATR-X) — OMIM 300032 [1, 3]. Данное сообщение посвящено синдрому альфа-талассемии — умственной отсталости (ATR-16) — OMIM 141750.

Синдром ATR-16 связан с делецией дистальной части короткого плеча хромосомы 16, а именно от бэнда 13.3 до конца хромосомы [4, 7, 11–13].

В подавляющем большинстве случаев делеция короткого плеча хромосомы 16 является спорадическим случаем. В случаях делеции *de novo* родители имеют нормальный хромосомный набор и относительно низкий риск повторного рождения ребенка с хромосомной аномалией. В других случаях синдром ATR-16 у ребенка может быть результатом образования несбалансированных гамет при наличии сбалансированной хромосомной транслокации у одного из родителей.

Синдром альфа-талассемии — умственной отсталости является редким заболеванием, при котором у больных наблюдается потеря генетического материала (частичная моносомия) хромосомы 16. При этом происходит утрата генов, расположенных на делетированном участке. Клиника синдрома включает умственную отсталость, косолапость, микроцефалию и альфа-талассемию — патологию крови, характеризующуюся снижением содержания  $\alpha$ -глобина. Гемоглобин взрослого человека представлен 2 $\beta$ - и 2 $\alpha$ -цепями глобина. Две почти идентичные копии гена  $\alpha$ -глобина находятся на хромосоме 16 в районе сегмента p13. В 80–85% случаев альфа-талассемии происходит потеря одного или нескольких из этих четырех генов. Клинические проявления

альфа-талассемии коррелируют со степенью нарушения синтеза  $\alpha$ -глобиновой цепи. Значительный дисбаланс  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобиновых цепей возникает только в том случае, если делетируются три или четыре  $\alpha$ -глобиновых гена. При мутациях всех четырех  $\alpha$ -глобиновых генов развивается синдром водянки плода с гемоглобином Барта. Гемоглобин Барта не высвобождает кислород в тканях плода, из-за чего возникают тканевая асфиксия, отек, застойная сердечная недостаточность и наблюдается клиническая картина водянки плода. Агрегаты  $\beta$ -цепей ( $\beta$ 1-тетрамеры образуются при недостаточном количестве альфа-цепей) более растворимы, чем альфа4-тетрамеры, и поэтому даже у больных с существенно нарушенным синтезом альфа-глобина при альфа-талассемии гемолиз выражен гораздо слабее, а эритропоэз более эффективен, чем при  $\beta$ -талассемии. Альфа-талассемия проявляется уже при делеции двух генов — Hb $\alpha$ 1 и Hb $\alpha$ 2, кодирующих белок альфа-глобин. Альфа-глобин является субъединицей гемоглобина, белка, содержащегося в эритроцитах и являющегося переносчиком кислорода к клеткам и тканям организма [1, 5, 6, 10–12].

## Описание пробанда

Девочка Э., 3,5 лет, была направлена неврологом на консультацию генетика для исключения наследственной патологии. Жалобы на задержку психоречевого развития, отсутствие речи, эквинуварусную деформацию стоп. Родословная наследственной патологией неотягощена. У отца от первого брака сын 16 лет и дочь 13 лет, здоровы. Девочка от третьей беременности (первая и вторая беременности были замершими в 1-м триместре), протекавшей на фоне токсикоза средней степени тяжести в первом триместре. Мать 26 лет на протяжении всей беременности наблюдалась в женской консульта-

ции, проходила необходимые обследования, в том числе УЗИ в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности в установленные сроки. По данным ультразвуковой диагностики, пороков развития плода во время беременности не обнаружено. Отец девочки 40 лет, здоров. Роды срочные самостоятельные в головном предлежании. Ребенок закричал сразу, родился с ростом 49 см, весом 2800 г. При осмотре после рождения выявлена эквинуварусная деформация обеих стоп, отмечены небольшие рост и вес. Мать с ребенком выписаны из родильного дома в срок. Девочка находилась на грудном вскармливании в течение 8 мес. Моторное развитие с выраженной задержкой — сидит с 7 мес., ходит с 2,5 лет. В 8,5 мес. проведено оперативное лечение эквинуварусной деформации стоп. Девочка отстает в психоречевом развитии — речи нет, для обращения использует звуки и жестикуляцию. Иногда выполняет просьбы на бытовом уровне. Навыки опрятности частично сформированы. При обследовании выявлена миопия средней степени. Слух не нарушен. При проведении эхокардиографии выявлена гипопластичная левая ветвь легочной артерии с незначительным градиентом давления до 10 мм рт. ст., возможно, двустворчатый клапан легочной артерии. Клинический анализ крови выявил снижение содержания гемоглобина до 108 г/л, выраженный анизоцитоз смешанного типа с преобладанием микроцитов, снижение содержания гемоглобина в эритроцитах. На основании морфологических особенностей эритроцитов, таких, как выраженный анизоцитоз и микроцитоз, а также снижения содержания гемоглобина в эритроцитах поставлен диагноз талассемии, впоследствии подтвержденный гематологом.

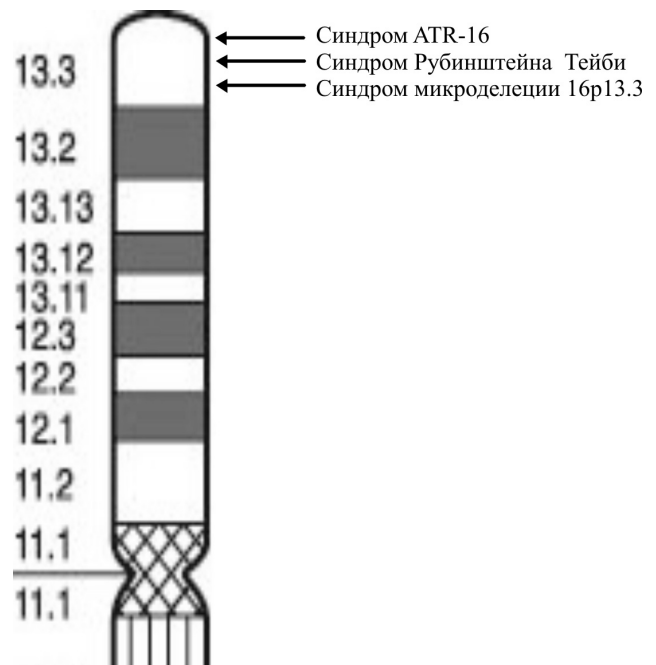
#### Хромосомный микроматричный анализ

Пациентке было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование ДНК, полученной из лимфоцитов крови, согласно стандартной методике, используемой при хромосомном микроматричном анализе, для которого были использованы олигонуклеотидные микроматрицы высокой плотности Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США), содержащие 2 696 550 маркеров (1 953 246 непалиморфных маркеров и 749 157 SNPs). Дизайн матрицы обеспечивает полногеномное покрытие с увеличенной плотностью покрытия генов, рекомендованных ISCA, OMIM-аннотированных генов, связанных с пороками развития, задержкой развития и расстройствами аутистического спектра, а также X-хромосомы по сравнению с олигонуклеотидными микроматрицами HumanCytoSNP-12 BeadChip (Illumina, США) и микроматрицами SurePrint G3 Human CGH Microarray, 1x1M (Agilent, США). Все стадии лабораторного этапа анализа проводились в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix®, США). Анализ полученных данных проводился с помощью программы Chromosome Analysis Suite (ChAS) (версия 2.0). Оценка патогенности

обнаруженного дисбаланса проводилась с использованием баз данных OMIM, ISCA, DECIPHER и DGV. Молекулярный кариотип был указан в соответствии с ISCN 2013. Разрешающая способность расширенного хромосомного микроматричного анализа от 50 000 п.н. (в отдельных регионах от 10 000 п.н.). Исследование позволило установить молекулярный кариотип (согласно ISCN 2013):  $46,XX,del(16)(p13.3)(85880-162291) \times 1$ . Определена микроделеция на коротком плече (p) хромосомы 16 с позиции 85 880 до позиции 1 622 291, захватывающая регион 16p13.3. Размер делеции составил 1 536 411 п.н. Данная делеция ассоциирована с синдромом альфа-талассемии — умственной отсталости (OMIM 141750) [4, 8, 11]. В районе дисбаланса (рисунок) находится около 73 генов, в том числе гены  $Hb\alpha 1$  и  $Hb\alpha 2$ .

#### Обсуждение

Во многих случаях микроделений и микродупликаций (в том числе делеции хромосомы 16) возникают трудности в выявлении четкой связи между симптомами и выявленной хромосомной аномалией. Тяжесть и разнообразие симптомов ATR-16 у пациентов варьируют [4, 6, 9, 11, 13]. У новорожденных анемия может обусловить такие симптомы, как слабость, утомляемость, одышка, однако при синдроме ATR-16 анемия обычно имеет легкую степень, протекает бессимптомно и выявляется как случайная находка. Одним из проявлений синдрома является задержка моторного развития, но, как правило, она не является грубой. Дети начинают пе-



Короткое плечо хромосомы 16. Варианты микроделеции участка 16p13.3.

реворачиваться к 6—13 месяцу, самостоятельно сидеть в 8—10 мес., самостоятельно ходить к 1,5—2 годам.

Новорожденные с синдромом ATR-16 также могут иметь отличительные черты, такие, как гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкую переносицу, небольшие ушные раковины, ретрогнатия и короткую шею. В некоторых случаях могут встречаться скелетные аномалии, включающие эквиноварусную деформацию стоп и клинодактилию мизинцев. У мальчиков могут иметь место крипторхизм и гипоспадия [3, 7, 8, 11, 13].

Существует 3 клинических варианта делеции 16p13.3. Первый, наиболее легкий, это синдром ATR-16, проявляется при минимальной делеции (900 000—1 700 000 п.н.). Вторым, более тяжелым, синдромом Рубинштейна—Тейби, характеризующийся умственной отсталостью, постнатальной задержкой роста, микроцефалией, широкими первыми пальцами рук и ног и характерными лицевыми особенностями. И третий вариант, наиболее тяжелый, синдром микроделеции 16p13.3 включает кроме описанных выше симптомов более тяжелую форму синдрома Рубинштейна—Тейби: наблюдаются врожденные пороки развития сердца и почек, а также иммунодефицит [12].

#### Список литературы

1. Argentaro A., Yang J.C., Chapman L., Kowalczyk M.S., Gibbons R.J., Higgs D.R., Neuhaus D., Rhodes D. Structural consequences of disease-causing mutations in the ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) domain of the chromatin-associated protein ATRX // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 104. — P. 11939—11944.
2. Bezerra M.A., Araujo A.S., Philipsen M., Balak D., Kimura E.M., Oliveira D.M., Costa F.F., Sonati M.F., Harteveld C.L. The deletion of SOX8 is not associated with ATR-16 in an HbH family from Brazil // *Br. J. Haematol.* — 2008. — Vol. 142. — P. 324—326.
3. Daniels R.J., Peden J.F., Lloyd C., Horsley S.W., Clark K., Tufarelli C., Kearney L., Buckle V.J., Doggett N.A., Flint J. et al. Sequence, structure and pathology of the fully annotated terminal 2 Mb of the short arm of human chromosome 16 // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 339—352.
4. Dietmar Pfeifer, Francis Poulat, Elke Holinski-Feder, Frank Kooy, Gerd Scherer. 2000. The SOX8 gene is located within 700 kb of the tip of chromosome 16p and is deleted in a patient with ATR-16 Syndrome // *Genomics.* — 2000. — Vol. 63, №1. — P. 108—116.
5. Donnai D., Clayton-Smith J., Gibbons R.J., Higgs D.R. The non-deletion  $\alpha$  thalassaemia/mental retardation syndrome. Further support for X linkage // *J. Med. Genet.* — 1991. — Vol. 28. — P. 742—745.
6. Douglas R. Higgs. The molecular basis of  $\alpha$ -thalassaemia // *Cold Spring Harb Perspect Med.* — 2013. — №1. — P. 11—26.
7. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16 // *Cell.* — 1994. — Vol. 77. — P. 881—894.
8. Eustermann S., Yang J.C., Law M.J., Amos R., Chapman L.M., Jelinska C., Garrick D., Clynes D., Gibbons R.J., Rhodes D. et al. 2011. Combinatorial readout of histone H3 modifications specifies localization of ATRX to heterochromatin // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 777—782.
9. Gibbons R.J., Suthers G.K., Wilkie A.O.M., Buckle V.J., Higgs D.R. X-linked  $\alpha$  thalassaemia/mental retardation (ATR-X) syndrome: Localisation to Xq12-21.31 by X-inactivation and linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51. — P. 1136—1149.
10. Gibbons R.J., Wilkie A.O.M., Weatherall D.J., Higgs D.R. A newly defined X linked mental retardation syndrome associated with a thalassaemia // *J. Med. Genet.* — 1991. — Vol. 28. — P. 729—733.
11. Gibson W.T., Harvard C., Qiao Y., Somerville M.J., Lewis M.E.S., Rajcan-Separovic E. Phenotype-genotype characterization of  $\alpha$ -thalassaemia mental retardation syndrome due to isolated monosomy of 16p13.3 // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 146A. — P. 225—232.
12. Sevim Balci, Mehmet Ali Ergun, E. Berrin Yuksel-konuk, Oliver Bartsch. Rubinstein—Taybi syndrome with normal FISH result and CREBBP gene analysis: a case report // *Turkish J. of Pediatrics.* — 2008. — Vol. 50. — P. 265—268.
13. Villegas A.I., Ropero P., Gonzalez F.A., Anguita E., Espinos D. The thalassaemia syndromes: molecular characterization in the Spanish population // *Hemoglobin.* — 2001. — Vol. 25, №3. — P. 273—283.
14. Weatherall D.J., Higgs D.R., Bunch C., Old J.M. et al. Haemoglobin H disease and mental retardation: a new syndrome or a remarkable coincidence? // *N. Eng. J. Med.* — 1981. — Vol. 305, №11. — P. 607—612.

## Description of a clinical case 16p13.3 microdeletion with manifestations of alpha-thalassemia-mental retardation syndrome, identified during the chromosomal microarray (CMA) testing

Anisimova I.V., Kanivets I.V.

Research Centre of Medical Genetics, Moscow

ATR-16 syndrome is a rare genetic disorder in which affected individuals have a deletion of distal part of short arm of chromosome 16, which contains several adjacent genes. Symptoms include mental retardation, alpha thalassemia, a blood disorder characterized by reduced levels of functional hemoglobin, microcephaly and clubfoot. ATR-16 syndrome occurs as a spontaneous (de novo) event with no previous family history or if one of the parents has balanced chromosomal translocation that is inherited in an unbalanced manner. The article presents the results of a clinical and genetics examinations of a 3,5-year-old girl with ATR-16 syndrome identified during the chromosomal microarray (CMA) testing.

**Key words:** alpha-thalassemia, mental retardation, chromosomal microarray (CMA) testing