

# Значимость молекулярного кариотипирования для уточнения диагноза при цитогенетически визуализируемой хромосомной патологии\*

Беляева Е.О.<sup>1</sup>, Кашеварова А.А.<sup>1,2</sup>, Никонов А.М.<sup>3</sup>, Плотникова О.В.<sup>3</sup>,  
Скрябин Н.А.<sup>1,2</sup>, Назаренко Л.П.<sup>1,4</sup>, Лебедев И.Н.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: eo-belyaeva@mail.ru

<sup>2</sup> — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

<sup>3</sup> — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края»

<sup>4</sup> — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Актуальность:** Для пациентов с хромосомными заболеваниями характерен широкий клинический полиморфизм, причины которого разнообразны и не всегда ясны. Многообразие патологических признаков у пациента часто затрудняет постановку клинического диагноза. Использование стандартного цитогенетического анализа далеко не всегда позволяет выявить генетическую причину заболевания. Качество и точность диагностики значительно повышаются с применением высокоразрешающих полногеномных методов молекулярного кариотипирования. **Цель:** Целью работы являлось установление границ хромосомной мутации, приведшей к формированию кольцевой хромосомы 22, а также анализ гено-фенотипических корреляций у пациентки с задержкой психомоторного развития и множественными врожденными пороками. **Материалы и методы:** методом стандартного кариотипирования выявлена кольцевая хромосома 22. С использованием матричной сравнительной геномной гибридизации (860K, Agilent Technologies) диагностированы микроделеции 22q13.32-q13.33 и 3q13.31 размером 2024 млн п.н. и 382 т.п.н. соответственно. **Результаты:** У пациентки выявлены общие симптомы, характерные для обоих синдромов микроделеций 22q13.32-q13.33 (синдром Фелан—МакДермид) и 3q13.31 (задержка психомоторного развития и речи, признаки аутизма, выраженные лобные бугры, эпикант, аномалии ушной раковины), а также специфичные для микроделеции 3q13.31 (синдром дефицита внимания и гиперактивности, короткий, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, вентрикуломегалия) и для микроделеции 22q13.32-q13.33 (агрессия, высокий рост, микроцефалия, мясистый кончик носа, крестцовокопчиковая ямка, аномалии развития ЦНС, судороги, нарушение сна, пороки сердца). Ранее не описанные ни при одной из выявленных микроделеций признаки включали: скошенный затылок, прямые брови, монголоидный разрез глаз, телекант, широкую западающую переносицу, широкое пупочное кольцо, брахидактилию I и V пальцев кистей рук и всех пальцев ног, утолщенную дистальную фалангу больших пальцев кистей и стоп, плоско-вальгусную стопу. **Выводы:** Продемонстрирована значимость дополнительного молекулярного кариотипирования для пациентов с цитогенетически визуализируемой хромосомной патологией при наличии нетипичных для такой патологии клинических признаков.

**Ключевые слова:** кольцевая хромосома 22, синдром Фелан—МакДермид, синдром микроделеции 3q13.31, матричная сравнительная геномная гибридизация

## Введение

Для пациентов с хромосомными заболеваниями характерен выраженный клинический полиморфизм, причины которого разнообразны и не всегда ясны. Многообразие патологических признаков у пациента часто затрудняет постановку клинического диагноза. Использование стандартного цитогенетического анализа далеко не всегда позволяет выявить генетическую причину заболевания. Качество и точность диагностики значительно повышаются с применением высокоразрешающих методов молекулярного кариотипирования. В настоящей работе мы демонстрируем пример использования матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH) у пациента с кольцевой хромосомой 22,

выявленной при проведении стандартного кариотипирования, с нетипичными для такой хромосомной мутации клиническими признаками.

## Клинический случай

Пациент З., девочка, впервые проконсультирована в 1 год 8 мес. Мать ребенка предьявляет жалобы на задержку физического и психического развития (самостоятельно не ходит, голова не увеличивается в объеме, из речевых проявлений только гуление), гиперактивность, резкие перемены настроения, нарушение режима сна.

При составлении родословной удалось уточнить, что у племянника отца отмечается задержка интеллектуаль-

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-15-10231.

ного развития, мальчик находится на домашнем обучении, не обследован. Других особенностей в родословной выяснить не удалось.

Беременность первая (настоящая) протекала на фоне невроза и угрозы прерывания. Роды в 34 нед. путем операции кесарево сечение. Вес при рождении 1422 г (<3 процентиля), рост 48 см (25 процентиля). В первые 2 мес. отмечались судороги, назначена противосудорожная терапия, в 3 мес. препараты были отменены, так как судороги прекратились. Выписана в 3 мес. с диагнозом: *перинатальное поражение центральной нервной системы*. На искусственном вскармливании, плохо прибавляла в весе. До 6 мес. развивалась соответственно возрасту.

Первые признаки заболевания появились в 7–8 мес., когда мать стала замечать у ребенка задержку развития — девочка не начала садиться. В 10–11 мес., когда ребенок не начал ползать, неврологом был установлен диагноз *ДЦП, спастическая диплегия, акцент справа в ногах*. После проведенных реабилитационных мероприятий (ЛФК, массаж) самостоятельно пошла в 2 года. Ребенок регулярно наблюдается неврологом с диагнозом *ДЦП (атонически-астатическая форма, задержка психомоторного развития, задержка речевого развития)*; психиатром по поводу психического расстройства, обусловленного резидуально-органическим заболеванием головного мозга сложного генеза со снижением интеллекта до уровня дефекта (в степени выраженной дебильности), синдрома психомоторной расторможенности, несформированных функций контроля за физиологическими отправлениями.

На момент текущего осмотра ребенку 4 года. Вес — 14,5 кг (25 процентиля), рост — 108 см (95 процентиля). Телосложение астеничное, узкое туловище. Из фенотипических особенностей отмечаются микроцефалия (окружность головы 45,5 см, <2 процентиля), выступающие лобные бугры, скошенный затылок, прямые брови, монголоидный разрез глаз, эпикант, телекант, широкая, запавшая переносица, мясистый кончик носа, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, короткая шея, широкое пупочное кольцо, брахидактилия I и V пальцев кистей рук и всех пальцев ног, утолщенная дистальная фаланга больших пальцев кистей и стоп, плоско-вальгусная стопа, крестцовокопчиковая ямка. Обследование затруднено из-за беспокойства и выраженной активности девочки.

Клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в пределах нормальных показателей. На МРТ головного мозга визуализирована картина варианта Денди—Уолкера. На ЭЭГ зарегистрировано общее замедление корковой ритмики; задержка формирования биоэлектрической активности мозга. При проведении нейросоноскопии выявлена незначительная вентрикуломегалия. На ЭхоКГ обнаружены малые аномалии сердца: открытое овальное окно с минимальным лево-правым сбросом; расширенный коронарный синус; диагональная ложная хорда левого желудочка.

## Материалы и методы

Кариотип пациента был установлен методом стандартного анализа GTG-окрашенных метафазных хромосом с разрешением 400 бэндов. Анализ микроструктурных хромосомных aberrаций осуществлялся с использованием микрочипа SurePrint G3 Human CGH 8Ч60К (Agilent Technologies, США). aCGH-анализ проводился согласно рекомендациям производителя. Результаты были визуализированы в программе Cytogenomics (v3.0.2.11) (Agilent Technologies, США). Интерпретация микроделений проведена с использованием Базы данных геномных вариантов DGV и онлайн-версии Каталога наследственных болезней «Менделевское наследование у человека» (OMIM).

## Результаты и обсуждение

При проведении aCGH-исследования выявлена микроделеция 22q13.32-q13.33: arr[hg18]22q13.32q13.33(47,501,590-49,525,130)x1 (рис. 1а), которая затрагивает критический регион синдрома Фелан—МакДермид (OMIM #606232). Клиническим признакам данного синдрома у пробанда соответствовали такие симптомы, как задержка психомоторного и речевого развития, признаки аутизма, агрессия, высокий рост, микроцефалия, выраженные лобные бугры, эпикант, аномалии ушной раковины, мясистый кончик носа, крестцовокопчиковая ямка, аномалии развития ЦНС, судороги, нарушение сна, пороки сердца (таблица) [1, 2]. Остальные признаки, наблюдаемые у пациента, не укладывались в клиническую картину данного синдрома. Возможным объяснением этого является наличие в кариотипе дополнительной микроделеции 3q13.31 (arr[hg18]3q13.31(117,715,854-118,098,190)x1, рис. 1б), затрагивающей регион синдрома микроделеции 3q13.31 (OMIM #615433). У девочки отмечены такие признаки, характерные для данного синдрома, как задержка психомоторного развития и речи, признаки аутизма, синдром дефицита внимания и гиперактивности, выраженные лобные бугры, эпикант, аномалии ушной раковины, короткий, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, вентрикуломегалия (таблица) [3, 4]. Как видно, некоторые из отмеченных симптомов оказались общими для двух синдромов. В то же время такие аномалии, как скошенный затылок, прямые брови, монголоидный разрез глаз, телекант, широкая, запавшая переносица, широкое пупочное кольцо, брахидактилия I и V пальцев кистей рук и всех пальцев ног, утолщенная дистальная фаланга больших пальцев кистей и стоп, плоско-вальгусная стопа, ранее не были описаны ни при одном из синдромов. Формирование этих признаков может быть обусловлено клиническим полиморфизмом заболеваний, вариабельностью генового состава в области микроделений у разных пациентов, а также сочетанным эффектом зарегистрированных микроделений.

Клинические признаки у пациента З.  
и у пациентов с синдромами микроделеции 3q13.31 и Фелан-МакДермид

Клинические признаки		
Пациент З.	Синдром микроделеции 3q13.31 (OMIM #615433)	Синдром Фелан-МакДермид (OMIM #606232)
Задержка развития	+	+
Признаки аутизма	+	+
Синдром дефицита внимания и гиперактивности*	+	
Агрессия**		+
Задержка речи	+	+
Высокий рост**		+
Макроцефалия/микроцефалия**		Микроцефалия
Выраженные лобные бугры	+	+
Скошенный затылок		
Монголоидный разрез глаз		
Эпикант	+	+
Телекант		
Прямые брови		
Уши вывернутые, оттопыренные; противозавиток сглажен; мочка приросшая	Большие уши	Оттопыренные уши
Широкая, запавшая переносица		
Мясистый кончик носа**		+
Короткий фильтр, сглаженный*	+	
Тонкая верхняя губа*	Выступающие губы; полная нижняя губа; шатровидная верхняя губа	
Короткая шея		
Брахидактилия I и V пальцев кистей рук и всех пальцев ног		
Утолщенная дистальная фаланга больших пальцев кистей и стоп		
Плоско-вальгусная стопа		
Крестцовокопчиковая ямка**		+
Вентрикуломегалия*	+	
МРТ: вариант Денди-Уолкера**		Аномалии на МРТ
Судороги**		+
Нарушение сна**		+
Пороки сердца**		+
Широкое пупочное кольцо		
ДЦП, спастическая диплегия, акцент справа в ногах		

Примечание. \* - признаки у пациентки, характерные для синдрома микроделеции 3q13.31; \*\* - признаки у пациентки, характерные для синдрома Фелан-МакДермид; жирным шрифтом выделены признаки, ранее не отмеченные у пациентов с синдромом микроделеции 3q13.31 или Фелан-МакДермид

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует ценность дополнительного молекулярного кариотипирования для пациентов с цитогенетически визуализируемой хромосомной патологией, особенно при наличии нетипичных для такой патологии клинических признаков.

### Список литературы

1. Kolevzon A, Angarita B, Bush L et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord.* 2014; 6(1):39.
2. Luciani JJ, de Mas P, Depetris D et al. Telomeric 22q13 deletions resulting from rings, simple deletions, and translocations: cytogenetic, molecular, and clinical analyses of 32 new observations. *J Med Genet.* 2003; 40(9):690-696.
3. Vuillaume ML, Delrue MA, Naudion S et al. Expanding the clinical phenotype at the 3q13.31 locus with a new case of microdeletion and first characterization of the reciprocal duplication. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(1-2):90-97.
4. Molin AM, Andrieux J, Koolen DA et al. A novel microdeletion syndrome at 3q13.31 characterised by developmental delay, postnatal overgrowth, hypoplastic male genitals, and characteristic facial features. *J Med Genet.* 2011; 49(2):104-109.

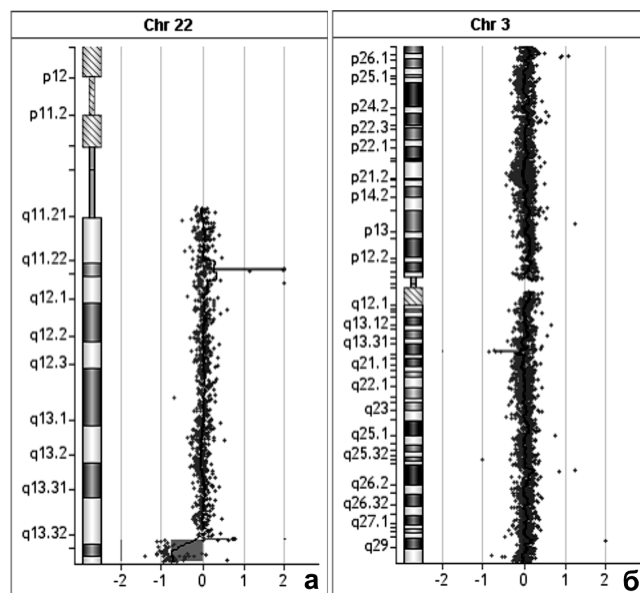


Рис. 1. Гибридационный профиль aCGH: а) в субсегменте 22q13.32-q13.33; б) в субсегменте 3q13.31.

## Significance of molecular karyotyping for diagnosis specification in case of cytogenetically detected chromosomal aberrations

Belyaeva E.O.<sup>1</sup>, Kashevarova A.A.<sup>1,2</sup>, Nikonov A.M.<sup>3</sup>, Plotnikova O.V.<sup>3</sup>, Skryabin N.A.<sup>1,2</sup>, Nazarenko L.P.<sup>1,4</sup>, Lebedev I.N.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russia  
e-mail: eo-belyaeva@mail.ru

<sup>2</sup> — Tomsk State University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> — Diagnostic Center of the Altai Region, Barnaul, Russia

<sup>4</sup> — Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**Introduction:** Patients with chromosomal disorders are characterized by wide clinical polymorphism, which reasons are quite varied and not always clear. For geneticist it is difficult to make an accurate diagnose because of symptoms variety in a patient. Conventional cytogenetic analysis is not always effective in identifying the genetic cause of the disease. The quality and accuracy of diagnosis is significantly increased with the use of high-resolution molecular karyotyping. **Aim:** The work was aimed to establish the boundaries of chromosomal mutation that led to the formation of a ring chromosome 22 and to analyze genotype-phenotype correlations in a patient with developmental delay and congenital malformations. **Materials and methods:** Ring chromosome 22 was revealed using the conventional cytogenetic analysis. Microdeletions 22q13.32-q13.33 and 3q13.31 were detected by aCGH (860K, Agilent Technologies). **Results:** The patient presented the symptoms of both syndromes (microdeletion 3q13.31 and 22q13.32-q13.33 (Phelan–McDermid syndrome): delayed psychomotor development and speech, signs of autism, frontal bossing, epicanthus, ear anomalies. Clinical features specific for 3q13.31 microdeletion were presented by attention deficit hyperactivity disorder, short and smooth filter, a thin upper lip, ventriculomegaly. Clinical features specific for 22q13.32-q13.33 microdeletion were presented by aggression, tall stature, microcephaly, bulbous nose, sacral dimple, CNS malformations, seizures, sleep disorders, heart defects. Features previously not described in any patient with either 3q13.31 or 22q13.32-q13.33 microdeletion include sloping occiput, straight eyebrows, up-slanting palpebral fissure, telecanthus, wide and depressed nasal bridge, wide umbilical ring, brachydactyly of I and V fingers of hands and all toes, thickened distal phalanx of first fingers of hands and feet, flat-valgus foot. **Conclusions:** The analysis shows the significance of the additional high-resolution molecular karyotyping for patients with cytogenetically visualized chromosomal abnormality in the presence of atypical clinical signs for such pathology.

**Keywords:** ring chromosome 22, Phelan–McDermid syndrome, 3q13.31 deletion syndrome, aCGH