СЛУЧАЙ УНАСЛЕДОВАННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ХРОМОСОМНОГО ДИСБАЛАНСА DUP(18P)/DEL(18Q) В ПОТОМСТВЕ НОСИТЕЛЯ ПЕРИЦЕНТРИЧЕСКОЙ ИНВЕРСИИ ХРОМОСОМЫ 18

© Румянцева Наталья Владимировна, Хурс Ольга Михайловна, Савенко Лариса Андреевна Венчикова Наталья Александровна, Наумчик Ирина Всеволодовна

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» ул. Орловская, 66, Минск, 220053, Беларусь. E-mail: rumiantseva@inbox.ru

Ключевые слова: перицентрическая инверсия; рекомбинантная хромосома 18; хромосомный дисбаланс; пренатальная диагностика.

Введение. Перицентрические инверсии (ПИ), являющиеся вариантом сбалансированных перестроек в кариотипе, описаны для всех аутосом и половых хромосом. Для носителей ПИ характерен нормальный фенотип, но повышенный риск патологии репродукции. Потомство может иметь нормальный кариотип либо наследовать хромосомную перестройку в сбалансированном или несбалансированном вариантах. Вероятность рождения ребенка с хромосомной болезнью и риск репродуктивных потерь зависит от размера инверсии. Поскольку в мировой литературе наблюдения хромосомного дисбаланса у потомства носителей ПИ 18 немногочисленны, анализ фенотипических проявлений такой патологии представляет научный и практический интерес.

Цель исследования. Представить результаты клинического наблюдения пациента с унаследованной рекомбинантной хромосомой 18 за 20-летний период и оценку прогноза потомства носителя ПИ 18.

Материалы и методы. Семья с отягощенным репродуктивным анамнезом обследована с использованием клинико-генеалогического, ультразвукового и цитогенетического (GTG-banding) методов. Проанализированы клинические данные ребенка (пробанд), его родителей и родственников.

Результаты.и их обсуждение. Пробанд родился в первом браке здоровых супругов от 2 беременности в срок с массой 3310 г, длиной тела 51 см. При цитогенетическом исследовании в возрасте 11 месяцев был установлен кариотип 46,XY,rec(18)dup(18p)inv(18)(p11.22q21.33)mat. Рекомбинантная хромосома 18 унаследована от матери — носительницы ПИ 46,XX,inv(18)(p11.22q21.33), имеющей нормальный фенотип. Кариотипы отца, сибса и бабушки по материнской линии нормальные, пороков развития и нарушений интеллекта не выявлено.

С рождения у ребенка отмечены черепно-лицевые дисморфии, стеноз правого и атрезия левого слуховых проходов, мышечная гипотония, дистония, гипорефлексия, нарушение вскармливания (частые срыгивания, недостаточная прибавка в массе). На первом году жизни наблюдалась задержка моторного развития: голову держит с 2,5 мес., переворачивается с 4 мес., сидит с 8 мес., переступает у опоры с 10 мес., ходит самостоятельно после 1 года. Проведено ортопедическое лечение по поводу плосковальгусной установки стоп. Офтальмологические расстройства: косоглазие, нистагм, гиперметропия. Пороков развития сердечно-сосудистой системы, органов брюшной полости, гениталий не установлено. В анамнезе зарегистрирован судорожный синдром.

В настоящее время возраст пробанда 21 год, находится в специализированном интернате ввиду выраженной задержки умственного и речевого развития. Периодически отмечается беспокойное, навязчивое поведение. Судороги отсутствуют. Физическое развитие в пределах нормы (рост 168 см, 10–25 р.с.; вес 64 кг, 25–50 р.с.; окружность головы 55 см, 25–75 р.с.). Вторичные половые признаки сформированы.

Поскольку у пациента имеет место комбинированный хромосомный дисбаланс dup(18p)/del(18q), были проанализированы данные мировой литературы по фенотипическим признакам соответствующих вариантов (только трисомия 18p либо моносомия 18q) и их сочетаниям. Трисомия p11.22→pter проявляется задержкой психомоторного развития (ЗПМР), неспецифическим комплексом дисморфий и аномалий развития, которые присущи большинству форм структурного аутосомного дисбаланса (Peron A., 2014). Напротив, моносомия дистальных участков (q21→qter) длинного плеча хромосомы 18 признана клинически очерченным синдромом (OMIM #601808), для которого характерны ЗПМР, микроцефалия,

стеноз/атрезия слуховых проходов, офтальмологические нарушения (косоглазие, нистагм, глаукома, атрофия зрительных нервов), гипоплазия средней трети лица, прогнатия, рот «карпа». Среди аномалий развития преобладают пороки сердца (25–35%).

Число опубликованных наблюдений живорожденного потомства с унаследованной от родителя рекомбинантной хромосомой rec(18) dup(18p) крайне ограничено, а точки разрывов в длинном плече различны. Среди 9 известных нам случаев аналогичный комбинированный дисбаланс dup(18p11.21→pter) и del(18q21.33→qter) описан у 2 сибсов с коарктацией аорты, умерших в первые сутки жизни (H. Hu et al., 2013). Двое из трех детей со сходным объемом дисбаланса dup(18p11.2/p11.3→pter) и del(18q22→qter) имели ЗПМР, в одном случае отмечен порок сердца и легкого (Mejia-Baltodano, 1997; Robers, 2001). У четырех пациентов с меньшим размером моносомии 18q23→qter также отмечалась умственная отсталость, у одного из них описана атрезия наружных слуховых каналов — характерный признак моносомии дистальных сегментов 18q (Vermeulen, 2005; Bartels, 2011). Очевидно, что симптомокомплекс у описанного нами пациента соответствует опубликованным в мировой литературе фенотипическим характеристикам моносомии 18q.

Медико-генетическое консультирование. Протяженность инвертированного участка в представленном случае inv(18)(p11.22q21.33) составляет ~66%, что обуславливает высокий генетический риск. По данным мировой литературы частота образования рекомбинантных вариантов в потомстве носителей ПИ 18 не менее 20% (Gardner R.J.M., 2016). В представленной семье в 3 из 4 беременностей наблюдался неблагоприятный исход: 2 спонтанных аборта и рождение ребенка с хромосомным заболеванием. Одна беременность завершилась рождением здорового мальчика с нормальным кариотипом, установленным пренатально.

Заключение. При данном варианте комбинированного дисбаланса dup(18p)/del(18q) в клинической картине доминируют признаки дистальной моносомии 18q. Представленное наблюдение демонстрирует значительную продолжительность жизни лиц с рекомбинантной хромосомой 18, ввиду отсутствия тяжелых ВПР. Ранняя инвалидизация пациентов определяется умственной отсталостью и нарушением слуха. Акушерский анамнез женщины-носителя ПИ 18 с размером инвертированного сегмента более 50% иллюстрирует высокий риск репродуктивных потерь и/или рождения потомства с хромосомным дисбалансом и диктует необходимость проведения инвазивной диагностики с целью определения кариотипа плода.