

УДК: 575.191:577.21:616-056.7-053.1:616.899.3
DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.8КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
СИНДРОМУ ФЕЛАН-МАКДЕРМІДА
У ДІТЕЙ**В.О.Галаган, М.А.Циганкова,
О.В.Радзіховська, Ш.А.Кульбалаєва,
В.В.Куракова, О.Р.Оліфір***Національна дитяча спеціалізована лікарня
(НДСЛ) «ОХМАТДИТ», Спеціалізований
Медико-генетичний центр (СМГЦ);
Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця*
(м. Київ, Україна)

Резюме. У роботі представлено аналіз клініко-лабораторних даних однієї з рідкісних хромосомних патологій – синдрому Фелан-МакДерміда. В основі синдрому полягає наявність мікрodelеції довгого плеча хромосоми 22 (*del(22)(q13)*), а також кільцева хромосома 22. Медико-генетичне консультування проводилось на базі СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ» МЗ України у трьох дітей у віці 1,5 міс., 7,5 міс., 1 рік 6 міс., з діагнозом при надходженні затримка психо-речового розвитку.

Використані генетичні (клініко-генеалогічний, цитологічний, у т.ч. молекулярно-цитогенетичний (FISH), біохімічний і інструментальні методи обстеження. У статті представлено алгоритм роботи лікаря-генетика і лаборанта-генетика під час синдромологічної діагностики. Клінічні прояви синдрому не є специфічними і можуть бути виражені у вигляді м'язової гіпотонії (починаючи з неонатального періоду), затримки статокінетичного і психо-речового розвитку, а також лицевими дизморфіями. Дані ознаки служать показанням для медико-генетичного консультування і цитогенетичного обстеження з використанням FISH-методу (визначення мікрodelеції довгого плеча хромосоми 22, локусу ARSA). При відсутності синдрому необхідно застосовувати диференційну діагностику з іншою незбалансованою хромосомною патологією (синдром Прадера-Віллі, Ангельмана, Сміта-Магеніса, велокардіофасціальний синдром), а також з синдромами генного характеру (Мартін-Белл, Оліца-Каведжжі тощо).

Ключові слова: синдром Фелан-МакДерміда; медико-генетичне консультування; каріотипування; FISH-метод.

Вступ

Синдром Фелан-МакДермід (СФМД) - мікрodelеційний синдром, відомий в літературі під назвою Phelan McDermid syndrome (PMS), який характеризується неонатальною гіпотонією, затримкою психо-моторного (ЗПМР), розумового розвитку, лицевими дизморфіями та відсутністю або грубими розладами експресивної мови. Перший випадок моносомії дистального відділу хромосоми 22 був описаний у 1985 році у 14-річного хлопчика з грубим інтелектуальним дефіцитом, відсутністю мови, нормальним зростом і лицевими дизморфіями [1]. Незважаючи на рідку частоту в популяції (описано біля 1500 випадків) [2], слід відзначити, що у більшості випадків такі діти є інвалідами з дитинства і потребують витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів.

Синдром виникає в результаті нової мутації у вигляді делеції дистального сегменту довгого плеча хромосоми 22q13.3 (75-80%) або кільцевої хромосоми 22. Розмір делеції варіює від 50kb до 9Mb і при цьому залучається SHANK3 - ген асоційований із деякими нейро-психіатричними захворюваннями, включаючи розумову відсталість, аутизм та шизофренію [3].

Ген SHANK3 кодує однойменний білок Shank3, який відіграє найбільш важливу роль у діяльності центральної нервової системі, оскільки з нього складається постсинаптична мембрана глутаматергічного NMDA-рецептора. Глутамат – один із основних збуджувачих нейромедіаторів; глутаматергічні зв'язки беруть участь в процесах навчан-

ня і пам'яті. Ген SHANK3 починає експресуватися до народження і бере участь в процесах синаптогенезу. При порушенні структури білка Shank3 в процесі синаптогенезу нейрони гіпокампа і мозочка не утворюють достатньої кількості дендритних шипиків, що, відповідно, знижує щільність нейронних зв'язків. Після відкриття гена SHANK3 його визнали причиною виникнення аутизму, адже СФМД супроводжується поведінкою аутистичного характеру. Проте подальші дослідження спростували таке твердження. Виявилось, що лише 0,7% всіх пацієнтів з встановленим аутизмом несуть мікрodelецію 22q13.3[4]

Варто зазначити, що в літературі описані інтерстиціальні делеції в 22q13, які не включали SHANK3 за умови чітких клінічних проявів СФМД.[5]. Отже можна вказати про наявність в сегменті 22q13.3 регуляторних некодуючих ділянок (загалом 108 генів, що розміщені в межах ділянки з 22q13.2 до 22q13.3), які беруть участь в експресії SHANK3, або інших ключових генів, відповідальних за розвиток синдрому [6].

Слід зазначити, що на сьогодні лабораторна діагностика СФМД проводиться з використанням сучасних молекулярно-цитогенетичних (FISH) та молекулярно-генетичних методів, таких як: цитогенетичний – виключення збалансованих та незбалансованих хромосомних перебудов хромосом, кільцевої хромосоми 22; FISH-методом - виключення мікрodelеції 22q13.3(ARSA-); мікроarray аналіз хромосом регіону 22q13.3 (олігонуклеотидний array або дослідження SNP-array); а також

метод секвенування гену SHANK3 [4].

У зв'язку із труднощами в постановці діагнозу на первинному етапі роботи лікаря-генетика виникає потреба у вивченні клінічних проявів СФМД у дітей різного віку та аналізу лабораторних обстежень, з метою розробки клініко-лабораторного алгоритму діагностики при проведенні медико-генетичного консультування (МГК).

Мета роботи полягала у вивченні клініко-лабораторних характеристик СФМД у дітей, яким надає МГК в Спеціалізованому генетичному закладі.

Завдання роботи:

- вивчення фенотипових характеристик у дітей з підозрою на СФМД;
- визначення цитогенетичних варіантів у дітей з СФМД з використанням стандартного цитогенетичного та FISH-методу;
- визначення алгоритму при проведенні МГК у дітей з СФМД;
- диференційна діагностика СФМД з іншою синдромальною патологією.

Матеріали та методи

Робота виконувалась на базі СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України за період 2017-2018 рр. МГК проводилося 42 дітям з підозрою на СФМД, підтверджено діагноз у трьох дітей віком: 1,5 міс., 7,5 міс. та 1 рік 6 міс., з різних регіонів України, діагноз при зверненні у яких був у вигляді затримки стато-кінетичного та психомовного розвитку. Діти були оглянуті суміжними фахівцями: неврологом, офтальмологом, кардіологом, отоларингологом.

Методи дослідження: клініко-генеалогічний; біохімічний, у т.ч. тандем-мас-спектрометрія крові (ТМС); цитогенетичні, у т.ч. FISH-метод; параклінічні та інструментальні.

Результати та їх обговорення

При проведенні МГК дітей з СФМД був визначений алгоритм у роботі лікаря-генетика та цитогенетика. При первинному МГК лікарем-генетиком визначалася діагностична програма, яка необхідна у виявленні синдромальної, у т.ч. хромосомної патології у дітей з ЗПМР: аналіз сечі по скринінгу; біохімічні дослідження крові (ТМС - для виключення патології обміну амінокислот та ацилкарнітинів); вміст лактату та аміаку; вміст креатинфосфокінази (КФК) та загальноклінічні методи. З інструментальних обстежень враховували результати електроміографічного дослідження, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини і нирок, ехокардіографічного обстеження, магнітно-резонансної томографії головного мозку.

На другому етапі роботи лікаря-генетика проводилося консультування з урахуванням результатів цитогенетичного обстеження пробанда з використанням FISH-методу для підтвердження діагнозу. На третьому етапі МГК продився розрахунок генетичного ризику для сім'ї пробанда.

Після виявлення мікрделеції FISH-методом ish 22q13.3(ARSA-) у пробанда проводилося повторне МГК, у т.ч. членів його родини. З метою розрахунку генетичного ризику батькам пробанда проводилося клінічне та цитогенетичне обстеження.

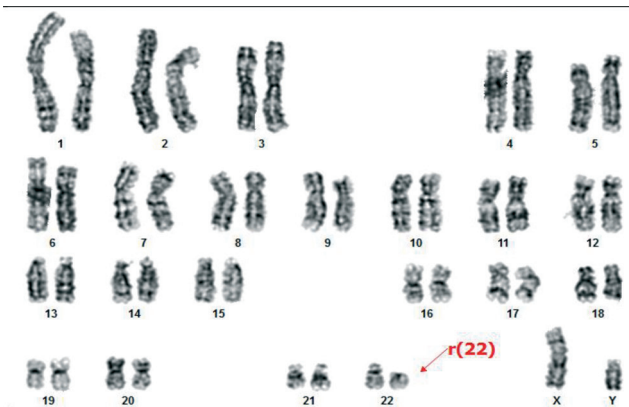


Рис.1. Кариограма лімфоцитів крові з кільцевою хромосомою 22; x1000

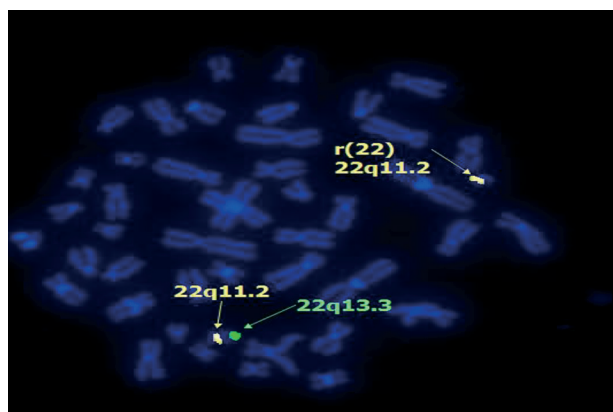


Рис.2. Ілюстрація метафазної FISH лімфоцитів крові; відповідними до кольору зонду стрілками вказані на локуси 22q11.2 та 22q13.3; x1000

Результати клініко-лабораторного обстеження у дітей з СФМД наведені у табл.1.

Аналіз наведених в табл.1 клініко-лабораторних даних показав, що діти народилися від нормальної вагітності, фізіологічних пологів; вік батьків яких на момент звернення був різний і знаходився в межах 20-42 років.

Основними клінічними проявами СФМД були:

- лицеві дизморфії у вигляді плаского обличчя, великих вушних раковин, вузьких очних щілин, очного гіпертелоризму;
- гіпоплазія нігтів, високі подушечки на пальцях рук, лімфедема рук і стоп;
- ЗПМР;
- антропометричні показники відповідно до віку;
- аутична поведінка та регрес набутих навичок.

Оцінюючи допоміжні клінічні прояви у дітей з СФМД слід зазначити наявність неврологічної симптоматики та офтальмологічних порушень різного характеру.

Таким чином, вище наведені клінічні прояви у пробанда не є специфічними для постановки клінічного діагнозу, але враховуючи наявність м'язової гіпотонії, починаючи з раннього віку та ЗПМР на фоні нормального фізичного розвитку, дітям рекомендовано проведення МГК із наступним цитогенетичним та FISH-методу обстеження.

У всіх клінічних випадках при проведенні аналізу родоводу не було виявлено у родичів пробанда спадкової патології, вроджених вад розвитку та хромосомних перебудов.

Таблиця 1

Клініка –лабораторна характеристика СФМД (2017-2018рр)

пробанд	стать	Вік про-банда при I МГК	Акушер-ський анамнез	Оцінка при наро-дженні			фенотип		Каріотип пробанда та батьків	Вік при II МГК	Вік при III МГК
				Вага, г	Зріст, см	Апгар, (бали)	Основні клінічні прояви	Допоміжні клінічні прояви			
I	дів	7,5 міс	Вагітність I, пологи I, 39-40 тиж; Вік батьків – мати – 26 років батьку- 27 років	3360	54	7-7	м'язева гіпотонія; вузькі очні щілини, очний гіпертелоризм, глибо посаджені очі, пласке обличчя, великі вуха, готичне піднебіння, гіпоплазія нігтів, високі подушечки пальців, ЗПМР (мова відсутня), затримка фізичного (не сидить, не ходить) труднощі при годуванні у зв'язку з порушенням ковтан-ня. Аутистична поведінка, регрес набутих навичок	збіжна косоо-кість, епікант, пупкова грижа, тетрапарез, слух та зір не порушені. ВВС - відкри-те овальне вікно, відкрита аортальна про-тока, При УЗД - тазо-стегнового суглоба - під-вивих.	46, XX, ish del(22) (q13.3) (ARSA-); Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1,8 років	16 років
II	хл	1 рік 6 міс	Вагітність I, пологи I, 39-40 тиж; Вік батьків – мати – 20 років батьку - 24 років	3070	52	6-6	ЗПМР; м'язева гіпотонія, плас-ке обличчя, очний гіперте-лоризм, широке пере-нісся, товсті губи, великі вушні раковини, акромегалія, гіпоплазія нігтів на стопах, лімфедема стоп, чоти-рипальцева складка на руках, конусовидні пальці, високі подушечки пальців рук,	Птоз, частко-вий блефароп-тоз, МРТ: вентри-куломегалія, арахноїдальна кіста. вроджений стридор; частковий парез лице-вого нерва. гіпогонадизм, крипторхізм.	46, XY, ish del(22) (q13.3) (ARSA-) (IMГК) Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1,8 років	2 роки
II	хл	1,5 міс	Вагітність II, пологи I, 39-40 тиж Вік батьків – мати – 42 років батьку - 39 років	3300	57	8-9	ЗПРР, м'язева гіпотонія, пласке об-личчя, очний гіпертелоризм.	Спостерігалася тенденція до регресу стато-кінетичних навичок; на шкірі - дві пігментні плями кольору "кави з моло-ком"; синдактилія II і III пальців стоп, гіпермо-більність гоміл-ково-ступневих суглобів Зір та слух не порушені.	46, XY, r(22) (p11.2q13.2).ish 22q11.2q13.2(HIRA+, ARSA-). Мати - 46,XX; Батько- 46,XY	1рік 7міс	2 роки 4 міс

Диференційна діагностика синдрому СФМД наведена в табл.2.

Таблиця 2

Диференційна діагностика Синдром Фелан-МакДермід [2]

Назва синдрому	етіологія	Спільні симптоми зі СФМД	Відмінні симптоми
Синдром Прадера-Віллі	мікрделеція 15q11-q13 батьківського походження, материнська UPD, точкові мутації в гені SNRPN	неонатальна гіпотонія, труднощі при ковтанні, інтелектуальний дефіцит, косоокість, розумова відсталість	підвищений апетит та ожиріння; доліхоцефалія, вузький бітемпоральний діаметр, мигдалевидний розріз очних щілин, вузька верхня губа, направлені вниз кутики рота, акромікрія, гіпогонадізм
Синдром Ангельмана	Мікрделеція 15q11-q13 материнського походження, точкові мутації в гені UBE3A батьківська UPD	гіпотонія у ранньому віці, затримка розумового розвитку, відсутність мови, малі дизморфії обличчя.	мікроцефалія, пласка потилиця, атаксія, пароксизми сміху
Велокардіофасціальний синдром	мікрделеція 22q 11.2	м'язева гіпотонія, епікант, вузькі очні щілини, широке надперенісся, ЗПРР, ниркові аномалії.	вроджені серцеві вади, розщеплення губи і/або твердого та м'якого піднебіння, імунодефіцит, гіпокальціємія
Синдром Сміта-Магеніса	Інтерстеційна делеція 17p11.2	м'язева гіпотонія, ЗПРР, пласке обличчя, зниження чутливості до болю	дефіцит уваги і гіперактивність, поведінкові розлади у вигляді аутоагресії, порушення «цикадних» ритмів, стереотипні рухи.
Синдром Мартіна-Белла	FMR1	м'язева гіпотонія, інтелектуальний дефіцит, ЗПРР, аутична поведінка, гастроінтестинальний рефлюкс	макроцефалія, довге оличчя, виступаючий лоб, макрогнатія, гіпермобільність суглобів, макроорхідизм
FG синдром (синдром Опіца-Каведжіа)	NSD1	м'язева гіпотонія, інтелектуальний дефіцит, ЗПРР, аутична поведінка, гастроінтестинальний рефлюкс	анальна атрезія, хронічні запори, коротка статура, аномалії хребта, деформовані низько посажені вуха. поведінкові особливості: балакучість, імпульсивність

Аналізуючи літературні дані щодо диференційної діагностики СФМД з іншою синдромальною патологією слід зазначити, що основними клінічними проявами були: м'язева гіпотонія, затримка психо-мовного та розумового розвитку, поведінка аутистичного характеру.

Висновки:

1. Показанням до медико-генетичного консультування та цитогенетичного обстеження з використанням молекулярно-цитогенетичного методу є затримка психо-мовного та розумового розвитку в поєднанні з м'язевою гіпотонією у дітей різного віку.

2. Для підтвердження діагнозу Синдром Фелан-МакДермід рекомендовано провести молекулярно-цитогенетичне обстеження для виявлення

мікрделеції 22q13.3 та кільцевої хромосоми 22.

3. Відсутність специфічних клінічних ознак у пробанда з Синдром Фелан-МакДермід потребує розробки мінімальної діагностичної програми у вигляді відповідного алгоритму в роботі лікаря-генетика з метою синдромальної діагностики.

4. При відсутності у пробанда Синдром Фелан-МакДермід є необхідність у проведенні диференціальної діагностики з іншою синдромальною - як генною, так і хромосомною патологією, що є необхідним також для розрахунку генетичного ризику в сім'ї.

Конфлікт інтересів: Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Фінансування: Самофінансування.

Література

1. Watt JL, Olson IA, Johnston AW, Ross HS, Couzin DA, Stephen GS. A familial pericentric inversion of chromosome 22 with a recombinant subject illustrating a 'pure' partial monosomy syndrome. *J Med Genet.* 1985;22(4):283-7. doi: 10.1136/jmg.22.4.283.
2. Mitz AR, Philyaw TJ, Boccutto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(3):293-302. doi: 10.1038/s41431-017-0042-x
3. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology.* 2012;2(3-5):186-201. doi: 000334260.
4. Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;101(2):91-9. doi: 10.1002/1096-8628(20010615)101:2<91::aid-ajmg1340>3.0.co;2-c.
5. Nesslering NJ, Gorski JL, Kurczynski TW, Shapira SK, Siegel-Bartelt J, Dumanski JP, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. *Am J Hum Genet.* 1994;54(3):464-72.
6. Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Hum Genet.* 2014;133(7):847-59. doi: 10.1007/s00439-014-1423-7.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ФЕЛАН-МАКДЕРМИДА У ДЕТЕЙ

*В.А.Галаган, М.А.Циганкова, Е.В.Радзіховська,
Ш.А.Кульбалаева, В.В.Куракова, А.Р.Олифир**

Национальная детская специализированная
больница (НДСБ) «ОХМАТДЕТ»,
Специализированный Медико-генетический центр;
Национальный медицинский университет
имени А.А.Богомольца*
(г. Киев, Украина)

Резюме. В работе представлен анализ клинико-лабораторных данных одной из редко встречающейся хромосомной патологии у детей – синдрома Фелан-МакДермида. В основе синдрома лежит наличие микроделеции длинного плеча хромосомы 22 (del(22)(q13)), а также кольцевая хромосома 22. Медико-генетическая консультация проводилась на базе СМГЦ НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины у троих детей в возрасте 1,5 мес., 7,5 мес., 1 год 6 мес., с диагнозом при поступлении задержки психо-речевого развития.

Использованы генетические (клинико-генеалогический, цитогенетический, в т.ч. молекулярно-цитогенетический (FISH), биохимический и инструментальные методы обследования. В статье представлен алгоритм работы врача-генетика и лаборанта-генетика во время синдромологической диагностики. Клинические проявления синдрома не являются специфическими и могут выражаться в виде мышечной гипотонии (начиная с неонатального периода), задержки стато-кинетического и психо-речевого развития, а также лицевыми дисморфиями. Данные признаки являются показанием для медико-генетического консультирования и цитогенетического обследования с использованием FISH-метода (определение микроделеции длинного плеча хромосомы 22, локуса ARSA). При отсутствии синдрома необходимо проводить дифференциальную диагностику с другой несбалансированной хромосомной патологией (синдром Прадер-Вилли, Ангельмана, Смита-Магениса и велокардиофациального синдрома), а также с синдромами генного характера (Мартин-Белл, Опица-Каведжи и др.).

Ключевые слова: синдром Фелан-МакДермид; медико-генетическая консультация; кариотипирование; FISH-метод.

Контактна інформація:

Галаган Віра Олександрівна - д.мед.н., професор, завідувач СМГЦ НДСБ «ОХМАТ-ДИТ» МОЗ України (м. Київ, Україна)
Контактна адреса: вул.Чорновола 28/1, м. Київ, 01135, Україна
Контактний телефон: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

Контактная информация:

Галаган Вера Алексеевна – д.мед.н., профессор, заведующая СМГЦ НДСБ «ОХМАТДИТ» МОЗ Украины (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул.Чорновола 28/1, г. Киев, 01135, Украина
Контактный телефон: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

Contact Information:

Vira Halagan - Doctor of Medicine, Professor, Head of the Center of Medical Genetic of National children hospital "OKHMATDYT", Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
Contact address: 28/1 Chornovolova St., Kyiv, 01135, Ukraine
Contact phone: (044) 236-31-06.
e-mail: GalaganVA@ukr.net

CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH THE PHELAN-MACDERMID SYNDROME IN CHILDREN

*V. Galagan, M. Tsyhankova, O Radzyhova's'ka,
Sh. Kulbalaieva, V. Kurakova, O Olifir **

National children hospital "OKHMATDYT",
The Center of Medical Genetic;
Bogomolets National
Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Summary. The paper presents the analysis of clinical and laboratory research of one of the rarely chromosomal pathology, which occur in children - Phelan-MacDermid syndrome. The microdeletion of the long arm of chromosome 22 (del(22)(q13)) and the ring chromosome 22 is the main reason of this syndrome. Genetic counselling was conducted in The Center of medical genetic children hospital "OKHMATDYT". Three children were examined - 1.5, 7.5, and 18 months, with a diagnosis on admission - mental retardation.

Genetic (clinical and genealogical, cytogenetic, including molecular cytogenetic (FISH), biochemical and instrumental examination methods were used. The article presents the sample of teamwork, which consists of a clinical and laboratory part of a syndromological diagnosis. Clinical manifestations of the syndrome are not specific. The most frequent of them is muscular hypotonia, (starting from the neonatal period), stato-kinetic and psycho-speech developmental delay and facial dysmorphism. These signs are needs for medical genetic counselling holding and cytogenetic laboratory diagnostic using the FISH-method (determination of the microdeletion of the long arm of chromosome 22, the ARSA locus). In the absence of the syndrome, it is necessary to differential diagnostics with another unbalanced chromosomal pathology (Prader-Willi syndrome, Angelman, Smith-Magenis and velocardiofacial syndrome) and another genetic syndrome (FraX, Smith Lemli Opitz etc.).

Key words: Phelan-MacDermid Syndrome; Genetic Counselling; Chromosome Analysis; FISH.