



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Микроделеции 19p13.12



rarechromo.org

Источники

Информация, представленная в данной брошюре, взята из следующих четырех источников: медицинская литература, база данных о генетических вариациях Decipher (www.decipher.sanger.ac.uk), базы данных и результаты опроса членов группы Unique. Что касается медицинской литературы, обязательно указывается автор и дата публикации работы. Это облегчит поиск аннотаций и статей в сервисе PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/). Еще больше статей доступно на сайте Unique. Информация в данной брошюре взята в основном из медицинской литературы (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011; Gallant 2011; Dale 2012). Описываются случаи семи человек (четыре представителя женского пола, и три представителя мужского пола) в возрастном диапазоне от новорожденных до 31 года.

Микроделеции 19p13.12

Микроделеция 19p13.12 – это очень редкое генетическое заболевание, вызванное потерей небольшой части генетического материала хромосомы. В данном случае это участок хромосомы 19, или микроделеция p13.12 (см. диаграмму на стр. 3). Микроделецией называют недостающую маленькую по размеру часть хромосомы (меньше 5Мб). Информация в данной брошюре является новой, поскольку речь идет о недавно открытом синдроме. Вероятно, последствия данного заболевания могут быть разнообразными: от незначительных до серьезных.

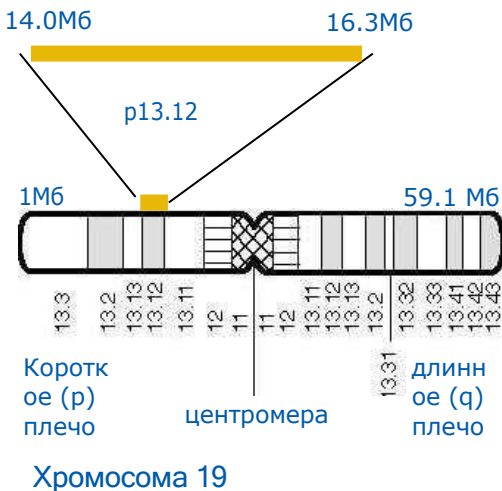
Гены и хромосомы

Тело человека состоит из триллионов клеток. В большинстве клеток содержится набор примерно из 20000 различных генов, которые несут в себе информацию о закономерностях развития, роста нашего организма и его функциях. Гены находятся в хромосомах, которые представляют собой структуры внутри клеток. Хромосомы содержат генетический материал или ДНК, из которого состоят наши гены. Хромосомы обычно располагаются парами, по одной хромосоме от каждого родителя. У человека имеется 46 хромосом, две из которых являются половыми: XX (пара X- хромосом) у девочки и XY (одна X-хромосома и одна Y- хромосома) у мальчика. Оставшиеся хромосомы группируются в 22 пары и нумеруются от 1 до 22, начиная с самых больших хромосом до самых маленьких. Каждая хромосома имеет короткое (p) плечо (от французского petit – маленький) и длинное (q) плечо (см. диаграмму на странице 3). В целом для нормального развития организма нужно определенное количество генетического материала – не слишком мало и не слишком много. На развитие человека, формирование его личности, на потребности и достижения оказывает влияние как генетический материал, так и среда, в которой он живет.

Рассмотрим хромосому 19p13.12

Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом, но если окрасить их и увеличить под микроскопом, то можно рассмотреть на каждой из них характерный рисунок из светлых и темных полос. Эти полосы можно увидеть на диаграмме хромосомы 19 (см. стр. 3). Каждая полоса каждой хромосомы содержит миллион пар оснований ДНК. Пары оснований – химические соединения в ДНК, которые образуют некие перекладки, похожие на лестницу структуры ДНК.

У людей с микроделецией 19p13.12 размер недостающей части генетического материала хромосомы варьируется от 0.16Мб до 2.53Мб.



1 пара оснований = п.о.
 1 000 пар оснований = 1 т.н.
 1 000 000 пар оснований = 1 Мб

Показатели на данной диаграмме относятся к версии сборки генома человека 19 (hg19; см. более подробная информация доступна на стр. 4). В генетическом паспорте вашего ребенка могут содержаться данные о другой версии генома человека. За разъяснением любой информации можете обратиться в фонд Unique или к врачам-генетикам

Генетический паспорт

Микроделеции хромосомы 19 настолько малы, что их невозможно увидеть даже с помощью самого мощного микроскопа. Молекулярная ДНК технология позволяет получить наиболее точные данные о размере и расположении недостающего участка. Это важно, поскольку ученые распознают гены и определяют их расположение на хромосоме.

Генетические исследования

Наиболее широко используемые методы исследования – Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) и применение микрочипов:

- Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) – метод, при котором с помощью флуоресцентных красителей детектируется количество копий небольших участков хромосом. На сайте Unique опубликована отдельная брошюра, посвященная методу FISH.

Однако, редкие хромосомные заболевания могут быть вызваны настолько маленькими и неочевидными на первый взгляд изменениями в хромосомах, что их невозможно увидеть с помощью микроскопа.

- Высокочувствительный метод матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) позволяет увидеть появление (и потерю) крошечных участков ДНК в хромосомах. С помощью матричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) можно определить дублированные или недостающие участки хромосом.

Генетическое заключение

Врач-генетик или специалист по генетическому консультированию сможет рассказать вам, какие участки хромосом вашего ребенка повреждены. При микроделеции 19p13.12 результаты, вероятнее всего, будут следующими:

arr[hg19] 19p13.12 (14,661,584-15,655,570) x1 dn

arr Анализ проведен методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах (array CGH)

hg19 Версия генома человека 19. Это эталонная последовательность ДНК, в соответствии с которой нумеруются пары оснований. По мере изучения генома человека появляются новые версии генома, и номера пар оснований тоже могут меняться

19p13.12 Поврежденная хромосома – 19, делеция в участке хромосомы p13.12
14,661,584-15,655,570 Пары оснований между 14,661,584 и 15,655,570 участками отсутствуют. Вычитаем первое число из второго, и получаем 993,986 (0,88 Мб или 588 т.о.). Это количество недостающих пар оснований.

x1 означает, что на этом участке имеется только одна копия этих пар оснований, когда обычно таких пар две (по одной на каждой хромосоме 19)

dn означает *de novo*. При анализе хромосом родителей не было выявлено делеции или других изменений на участке хромосомы 19p13.12. Очень маловероятно, что делеция была унаследована, скорее всего она впервые появилась именно у ребенка. **mat** означает, что делеция была унаследована от матери, а **pat** – от отца.

Формирующийся фенотип: чего ожидать

Изменения хромосомы 19 встречаются нечасто, а о случаях с микроделецией сообщается крайне редко. Лишь у двух членов группы Unique имеется микроделеция 19p13.12.

Недавно в медицинской литературе была опубликована информация о семи случаях микроделеции 19p13.12. (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011; Gallant 2011; Dale 2012). В базе данных Decipher (www.decipher.sanger.ac.uk) также содержится информация о шести людях с микроделецией 19p13.12. Поскольку людей с данным отклонением крайне мало, нет конкретного представления о полном спектре всех возможных проявлений данного вида микроделеции. Представленная здесь информация взята в основном из медицинской литературы. Наиболее характерные признаки:

- **Новорожденные** – дети с микроделецией 19p13.12 обычно рождаются очень маленькими. К другим ярко-выраженным признакам относятся: маленький размер головы, черты лица (такие как, деформированный череп, миндалевидная форма глаз и низко посаженные, ротированные назад ушные раковины с бородавками), гипотония и затрудненное дыхание.
- **Рост** – Дети рождаются с низким весом; по мере взросления может наблюдаться замедление темпов роста, что приводит к низкому росту в зрелом возрасте. Часто встречается сколиоз (искривление позвоночника).

- **Развитие: сидение, движение, ходьба (грубая моторика):** Вероятна определенная задержка в развитии, иногда довольно серьезная, в приобретении навыков крупной моторики. Гипотония (низкий тонус мышц и снижение мышечной силы) может повлиять на развитие крупной моторики.
- **Развитие: зрительно-моторная координация, ловкость рук и способность ухаживать за собой (мелкая моторика):** У детей с микроделецией 19p13.12 наблюдается отставание в развитии не только грубой моторики, но и мелкой. В медицинской литературе говорится о широком диапазоне общей задержки развития, начиная от легкой и до тяжелой степени, но нет никакой дополнительной информации о мелкой моторике. Для успешного формирования навыков самообслуживания, необходимо развитие мелкой моторики.
- **Речевое и языковое развитие:** часто наблюдаются проблемы в общении; для детей характерна значительная задержка развития речи. У некоторых людей речь развита плохо, поэтому они используют язык жестов.
- **Поведение:** Дети с микроделецией 19p13.12 часто выглядят счастливыми и коммуникабельными. Но у многих может наблюдаться гиперактивность, тревожность и склонность к агрессии.
- **Обучение:** у детей с микроделецией 19p13.12 наблюдаются трудности с обучением, степень которых варьируется. Трудности в общении, вероятно, влияют на способность к обучению.
- **Зрение:** для некоторых людей с микроделецией 19p13.12 характерны одна или сразу несколько проблем со зрением, включая косоглазие, близорукость или дальнозоркость.
- **Слух:** у большинства людей с микроделецией 19p13.12 имеются проблемы со слухом.
- **Сердце:** примерно в половине случаев дети с микроделецией 19p13.12 рождаются с отверстием в сердце: у некоторых оно закрывается само по себе, другим требуется хирургическое вмешательство.
- **Ноги и руки:** примерно у 70% людей с микроделецией 19p13.12 руки и ноги выглядят не так, как у здоровых людей, и эти отклонения могут затруднять движения и влиять на гибкость.
- **Половое созревание:** для детей с микроделецией 19p13.12 характерно раннее половое созревание. Эти особенности рассмотрены ниже, однако подробную информацию в некоторых случаях не всегда можно найти.

Беременность и роды

Некоторые дети с микроделецией 19p13.12 родились в срок, при этом беременность протекала без осложнений, другие родились раньше срока путем кесарева сечения, при этом регулярно отмечалось замедление внутриутробного роста (до рождения).

В одном из случаев беременность протекала без осложнений, но после 21-й недели УЗИ показало задержку роста ребенка и внутриутробного развития (ЗВУР). ЗВУР означает состояние, когда размеры плода ниже ожидаемых на данном сроке беременности. Ребенок родился на 32-й неделе путем кесарева сечения (Engels 2007). В другом случае беременность также была осложнена задержкой в развитии плода, которая была обнаружена за месяц до родов.

Еще одной проблемой стал полигидрамнион (избыток околоплодных вод в амниотической полости). Два других ребенка также родились путем кесарева сечения. В одном случае ребенок родился путем кесарева сечения на 36 неделе беременности, во втором случае кесарево применялось из-за снижения двигательной активности, возникшей в результате уменьшения объема околоплодных вод (Jensen 2009). Один из детей родился на 35 неделе после тяжелой степени ЗВУР (Unique). Примерно 40 процентов (3/8) родились, как и положено, на 40-41 неделе, никаких осложнений во время беременности в данных случаях не наблюдалось (Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011).

Новорожденные

Дети с микроделецией 19p13.12 часто рождаются маленькими. Для них характерны следующие особенности: маленький размер головы, гипотония или затрудненное дыхание. Часто дети с делецией 19p13.12 рождаются с низкой массой тела. Вес при рождении у семи детей находился в следующем диапазоне от 1,29 кг до 2,74 кг (2 фунта 14 унций – 6 фунтов 1 унция), средний вес при рождении составлял 2,25 кг (4 фунта 15 унций) (Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011; Gallant 2011; Dale 2012; Unique). Такие дети первое время после рождения находятся в отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных (ОРИТ). В отделении интенсивной терапии новорожденных ухаживают за больными или недоношенными детьми. Один из членов Unique находился в ОРИТ 13 недель, получая респираторную поддержку и питание через назогастральный зонд. Назогастральный зонд (НГЗ) вводится в желудок через нос; он применяется для кормления и введения лекарственных средств. Еще один ребенок также получал дополнительный кислород в течение первых нескольких дней жизни (Jensen 2010). У одного ребенка из отделения ОРИТ были выявлены апноэ (временная остановка дыхания) и брадикардия (замедление сердечного ритма) (Bonaglia 2010), а у другого вскоре после рождения появились трудности с дыханием (Dale 2012). Физическое состояние новорожденного оценивается с помощью балльной системы по шкале Апгар, которая учитывает показатели по таким параметрам, как сердцебиение, дыхание, тонус мышц, быстрота реакции на раздражители и цвет кожи. Измерения проводятся через одну, пять и десять минут после рождения. Идеальным считается максимальный показатель в 10 баллов. В одном случае, у ребенка с микроделецией 19p13.12 баллы при первом измерении были низкие – 3 в первую минуту после рождения. Уже через пять минут при втором измерении результат составлял 9 баллов. (Jensen 2010). В другом случае показатели ребенка составили 6 баллов через минуту после рождения и 8 баллов через пять минут. (Gallant 2011). У двух других детей показатели по шкале Апгар были следующими: 9 баллов через минуту и 10 баллов за 5 минут после рождения (Bonaglia 2010; Kosaki 2011).

Помимо низкой массы тела у новорожденных могут наблюдаться и другие признаки микроделеции 19p13.12. Например, необычные черты лица и форма головы (маленькая голова или неправильно сформированные уши). У малышей также может наблюдаться мышечная гипотония, потеря мышечного тонуса, что приводит к вялости мышц.

Кормление/пищеварение

В медицинской литературе нет подробной информации о процессах кормления или пищеварения. Единственная доступная информация - сведения о ребенке

(Engels 2007), которому был диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс (при котором кислота, поступающая из желудка, повреждает слизистую пищевода), а также сообщение о ребенке, который умер в возрасте шести лет (Gallant 2011), у него были обнаружены некоторые кишечные проявления (включая мальротацию средней кишки — заворот кишечника). Один из членов Unique также страдал ГЭРБ (гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью).

Лечение проводилось путем хирургического вмешательства с помощью фундопликации по Ниссену. Благодаря этому в возрасте девяти месяцев ребенок уже мог нормально питаться, без использования зонда.

Другой член Unique страдал недержанием кала в возрасте семи лет.

Недержание было вызвано неврогенной возбудимостью кишечника. При таком заболевании поврежденные нервы приводят к неспособности контролировать процесс опорожнения кишечника.

“ У него наблюдалась оральная гиперчувствительность, при которой оральные сенсорные рецепторы слишком чувствительны к различным текстурами. Он получает терапию кормления. Мы пробовали разные методы и упражнения, которые рекомендовал терапевт, чтобы помочь ему; улучшения есть, но впереди еще долгий путь. Еще он не любит, когда его передевают или вытирают ему лицо. С помощью эрготерапии мы улучшаем навыки чистки зубов” – 2 года.

Рост

Дети рождаются с низким весом; так у детей старшего возраста и у взрослых темп роста может быть медленным, что приводит к низкому росту в зрелом возрасте. Часто встречается сколиоз (искривление позвоночника).

Показатели роста можно представить на графике, чтобы показать нормальный диапазон значений; Среднее значение находится на 50-м центиле (процентиле).

Показатели людей с микроделецией 19p13.12 могут находиться в том же диапазоне, что и у здоровых людей (Engels 2007; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Unique). Вес может быть пропорционален росту или, как в случае с двумя людьми низкого роста (в возрасте 15 лет и 31 года); у них могут быть проблемы с лишним весом (Bonaglia 2010; Van der Aa 2010).

Низкая масса тела – распространенный признак при рождении. Одна из участниц Unique родилась на 35-й неделе беременности с очень низким весом (1,290 кг/2 фунта 14 унций). В возрасте 34 месяцев она была еще очень маленькой для своего возраста. У одного ребенка в возрасте 18 месяцев был низкий рост. Показатели роста, веса и окружности головы были ниже 3- го процентиля. Однако к восьми годам эти показатели были в пределах нормы (Engels 2007).

В медицинской литературе было описано три случая сколиоза (искривление позвоночника) (Jensen 2009; Bonaglia 2010). Одному ребенку диагностировали расщепление позвоночника (spina bifida) (врожденный дефект позвоночника, возникающий внутриутробно, при котором из-за щели часть спинного мозга выпирает. В результате чего часто возникает паралич нижних конечностей и порой трудности в развитии) (см. "Скелет", стр. 12) (Unique).

Обычно у детей наблюдается маленький размер головы. В медицинской литературе имеется информация о пяти случаях, когда у детей окружность головы была меньше 10-го центиля (Engels 2007; Bonaglia 2010; Kosaki 2010; Van der Aa 2010; Gallant 2011).

Развитие навыков крупной моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

Вероятна определенная задержка в развитии, иногда довольно серьезная, в приобретении навыков крупной моторики. Гипотония (низкий тонус мышц и снижение мышечной силы) может повлиять на развитие крупной моторики.

В медицинской литературе нет подробного описания случаев с крупной моторикой, но имеется информация о задержке развития, например, в способности держать голову, ползать или ходить. Дети с нормальным развитием без каких-либо хромосомных отклонений хорошо держат голову в 4-6 месяцев, садятся из положения лежа без посторонней помощи в возрасте около 7 месяцев и начинают ходить в среднем в 13 месяцев (возрастной диапазон 9-18 месяцев).

Дети могут довольно поздно начать держать голову самостоятельно, например, один ребенок научился держать голову в два года (Bonaglia 2010). У одного ребенка наблюдалась задержка в развитии крупной моторики умеренной степени: когда он начал садиться без посторонней помощи в 15 месяцев, а первые попытки ползать появились только в 16 месяцев (Engels 2007).

Возраст, когда ребенок начинает ходить, может сильно варьироваться: трое детей начали ходить в возрасте одного года (Kosaki 2011), двух (Van der Aa 2010) или трех лет (Bonaglia 2010) соответственно. Один ребенок из числа членов Unique начал ходить в два года. У одного из членов Unique (31 года) наблюдается симптом хождения маленькими шажками (Bonaglia 2010).

У некоторых детей задержка в развитии более выражена, чем у других. Гипотония (низкий тонус мышц и, следовательно, снижение их силы) может стать серьезной проблемой. При этом гипотония возникает при рождении и сохраняется у некоторых людей и во взрослом возрасте (Bonaglia 2010).

Развитие навыков мелкой моторики: умение сидеть, двигаться, ходить

У детей с микроделецией 19p13.12 наблюдается отставание в развитии не только грубой моторики, но и мелкой. В медицинской литературе содержится информация о различных проблемах, связанных с общей задержкой развития, но нет дополнительной информации по развитию мелкой моторики. Именно уровень развития мелкой моторики влияет на успешное формирование навыков самообслуживания (умыться, одеваться, ходить в туалет).

В целом, когда родители из числа членов Unique замечают, что их детям трудно выполнять повседневные задачи, например, одеваться, держать карандаш или есть, эрготерапия и психотерапия приходят на помощь, часто даже в самом раннем возрасте.

Речевое и языковое развитие

Часто наблюдаются проблемы в общении; для детей характерна значительная задержка развития речи. У некоторых людей речь развита плохо, поэтому они используют язык жестов. В таком случае хорошо помогают логопедия и эрготерапия.

Дети могут начать говорить значительно позже, чем их здоровые сверстники. Степень задержки речевого развития может варьироваться от легкой до тяжелой (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki

2011; Gallant 2011; Dale 2012; Unique).

Экспрессивный язык подразумевает под собой способность выражать мысли словами, в то время как рецептивный язык – это способность понимать устную или письменную речь.

Одна девочка в 34 месяца не может говорить, но хорошо понимает аж два языка. А еще в ряде случаев у детей наблюдаются: осмысленная речь в возрасте 12 месяцев и составление предложений из двух слов в возрасте 31 месяца (Kosaki 2011), отсутствие речи в 18 месяцев (Engels 2007) или легкая или тяжелая степень задержки речевого развития (Bonaglia 2010). Несмотря на то, что в настоящее время речевые навыки улучшились (в возрасте 15 лет), у одного мальчика в раннем возрасте коммуникативные навыки были развиты плохо из-за задержки развития экспрессивной речи (Van der Aa 2010).

Применение различных методов логопедии и эрготерапии способствует развитию навыков общения. Язык жестов можно изучать с раннего возраста, например, с 14 месяцев. Один из членов Unique обучается по программе Макатон (с использованием знаков и символов, которые помогают людям общаться); В возрасте 34 месяцев уже можно проследить небольшой прогресс. PECS (коммуникационная система обмена изображениями, метод, основанный на изображениях) также может помочь в развитии навыков общения.

Поведение

Детей с микроделецией 19p13.12 можно описать как счастливых, общительных и способных легко идти на контакт людей. Но у многих может наблюдаться гиперактивность, тревожность и склонность к агрессии.

В 34 месяца один ребенок очень счастливый и активный. Она общительная и впечатлительная (Unique). У другого ребенка в восемь лет наблюдаются трудности с поведением. В нескольких докладах упоминается о гиперактивном поведении (Engels 2007; Bonaglia 2010; Dale 2012). У одного пятилетнего ребенка диагностировали СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности) (Dale 2012).

С возрастом поведение может меняться. Один мальчик в детстве был очень веселым и общительным, а в возрасте 15 лет он стал очень застенчивым, крайне неуверенным в себе и тревожным (Van der Aa 2010). Поведение другого ребенка испортилось в подростковом возрасте: постоянные вопросы, ограниченные интересы наряду с агрессией, особенно при минимальном изменении внешней обстановки. Взрослому человеку в возрасте 31 года медикаментозная терапия помогла добиться значительных улучшений в поведении (Bonaglia 2010).

Тревожность или агрессия могут являться проблемой многих детей. Однако ввиду недостаточного количества сведений о пациентах, многие из которых еще совсем дети, неясно, насколько данная проблема серьезна и распространена. Иногда тревожность может возникать из-за трудностей в общении. В медицинской литературе, как правило, нет информации о поведении.

Обучение

У детей с микроделецией 19p13.12 возникают проблемы с обучением, однако уровень подобных нарушений может варьироваться. Трудности в общении, скорее всего, могут оказать воздействие на способность детей к обучению.

У большинства детей с микроделецией 19p13.12 отмечается слабое или умеренное ограничение возможностей обучения (Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Косаки 2011; Dale 2012). В медицинской литературе нет подробной информации о школьном обучении или об обучении в целом, хотя описаны случаи изменения уровня интеллекта у некоторых людей.

Коэффициент интеллекта, или IQ, – это оценка способности человека думать и рассуждать. Показатель в 100 баллов означает, что у вас средний уровень интеллекта по сравнению с людьми вашего возраста. Трудности в обучении можно разделить на три уровня: слабые (IQ 50-70), умеренные (IQ 35-50) и тяжелые (IQ 20-35). У одного ребенка уровень IQ в возрасте пяти лет составлял 63. Этот показатель соответствует слабой степени неспособности к обучению (Jensen 2009). Четверо других детей имеют умеренные трудности в обучении (Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011).

Проблемы со здоровьем

Некоторые отклонения у людей с микроделецией 19p13.12 могут встречаться чаще, чем у всех остальных, например, проблемы со зрением и слухом. Другие отклонения могут быть никак не связаны с микроделецией 19p13.12.

Некоторые проблемы со здоровьем, возможно, даже не были выявлены, поскольку число пораженных людей очень мало, и некоторые из них еще довольно молоды.

■ Зрение

У многих людей с микроделецией 19p13.12 встречаются одна или сразу несколько проблем со зрением, включая косоглазие, близорукость или дальнозоркость.

Например, у половины людей, случаи которых описаны в медицинской литературе, имеются проблемы со зрением. У одного ребенка в результате обследования в 11 месяцев не было выявлено никаких проблем со зрением; в восемь лет у нее обнаружили гиперметропию (дальнозоркость) и астигматизм (Engels 2007). У другого ребенка диагностировали косоглазие и закупорку слезных протоков (Jensen 2009). У взрослого человека (31 год) обнаружили нистагм (неконтролируемое движение глаз) и миопию (близорукость) (Bonaglia 2010). У четвертого человека диагностирована амблиопия правого глаза: понижение остроты зрения без видимой на то причины (Van der Aa 2010).

■ Слух

У большинства людей с микроделецией 19p13.12 возникают проблемы со слухом.

У людей с микроделецией 19p13.12 наблюдаются различные проблемы со слухом и детям может понадобиться слуховой аппарат (Jensen 2009; Bonaglia 2010). Один из детей в младенчестве не прошел аудиоскрининг (Gallant 2011). Трое детей страдают кондуктивной тугоухостью, а трое других – нейросенсорной тугоухостью (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Косаки 2011; Gallant 2011).

Существует два типа тугоухости: кондуктивная и сенсоневральная. Бывает и такое, что у одного человека диагностируют сразу два типа тугоухости; у нас имеются сведения о таком случае (Jensen 2009).

При кондуктивной тугоухости звуковые сигналы не могут свободно поступать во внутреннее ухо. Обычно это происходит из-за закупорки наружного или среднего

уха, например, скопления избытка ушной серы или жидкости при ушной инфекции (особенно часто встречается у детей). Тугоухость также может возникнуть в результате отклонений в строении наружного уха, слухового прохода или среднего уха или из-за разрыва барабанной перепонки. В зависимости от причины возникновения кондуктивная тугоухость может быть временной или постоянной.

Сенсоневральная тугоухость — это постоянная потеря слуха, возникающая в результате повреждения волосковых клеток, покрывающих орган улитки (крошечная структура во внутреннем ухе, похожая на раковину улитки) или слухового нерва (или того и другого).

■ Судороги

Судороги различного типа возникают примерно у 40 % человек с микроделецией 19p13.12.

У новорожденного начались судороги примерно на пятой неделе жизни (Gallant 2011). У одного семилетнего ребенка судороги начались в возрасте пяти лет. Противозипелитическое лечение не назначалось, поскольку приступы случались редко. Для получения результатов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) используется электроэнцефалография, с помощью которой регистрируется электрическая активность мозга. Электроэнцефалограмма показала электрическую активность характерную для эпилепсии (Bonaglia 2010). При клонических судорогах возникают повторяющиеся подергивающие движения мышц рук и/или ног. Иногда с обеих сторон, иногда с одной стороны или только в руке или ноге. У взрослого человека в возрасте 24 лет было несколько генерализованных судорог тонико-клонического типа, которые были связаны с увеличением дозы лекарств, принимаемых при проблемах с поведением. Это распространенный побочный эффект принимаемого лекарства. И поскольку было решено, что снижать дозу антипсихотических препаратов нельзя, было назначено противозипелитическое лечение. Научится полностью контролировать припадки получилось лишь через 8 лет благодаря постоянным наблюдениям. А результаты ЭЭГ показали замедление эпилептической активности (Bonaglia 2010).

■ Мозг

Может потребоваться томография головного мозга (МРТ – магнитно-резонансная томография) особенно, если имеются неврологические симптомы. Это высокочувствительный метод визуализации, с помощью которого можно получить подробную информацию о структуре мозга. Не всегда ясно, как те или иные выявленные отклонения связаны с развитием ребенка (они могут вообще никак не влиять на него), но регулярные обследования позволяют отслеживать любые изменения и, возможно, назначать лечение. У двух детей на МРТ не было выявлено никаких отклонений (Engels 2007; Bonaglia 2010). У одного из них на третий день жизни были обнаружены киста и кровоизлияние в мозг: в возрасте двух и пяти лет результаты МРТ были в норме (Bonaglia 2010).

У трех человек наблюдается отсутствие или истончение мозолистого тела (структуры, соединяющей правое и левое полушария мозга) (Jensen 2009; Van der Aa 2010; Gallant 2011). Судороги, задержки развития моторики и речи могут быть вызваны отклонениями в этой области головного мозга. У одного человека ствол мозга был заужен, но остальные показатели МРТ были в норме (Van der Aa 2010).

Ствол головного мозга расположен в основании черепа; он соединяет головной мозг со спинным мозгом. Ствол мозга контролирует и регулирует жизненно важные функции организма, такие как дыхание и регуляция сердцебиения. У двух детей на МРТ было обнаружено недоразвитие червя мозжечка (область мозга, отвечающая за координацию и движение) (Jensen 2009; Gallant 2011).

■ Сердце

Отверстия в сердце встречаются примерно у 40% детей с микроделецией 19p13.12: некоторые закрываются самостоятельно, другие требуют хирургического вмешательства. Детям может понадобиться плановый осмотр у кардиолога для проверки на наличие пороков сердца.

Примерно у одного из 250 детей, родившихся без хромосомных отклонений, имеются проблемы с сердцем или крупными кровеносными сосудами. Эти проблемы, вероятнее всего, чаще встречаются у детей с микроделецией 19p13.12, в медицинской литературе имеются сведения о трех подобных случаях. Характер проблемы зависит от масштабов и характера отклонения. В некоторых случаях симптомы незначительны или вообще отсутствуют, или врач может заметить шумы в сердце. У одного из членов Unique наблюдался небольшой дефект мышечной части межжелудочковой перегородки (ДМЖП): это отверстие в стенке (перегородке), которая разделяет две нижние камеры (желудочка) сердца. Дефект мышечной части межжелудочковой перегородки ДМЖП — это отверстие в нижней, мышечной части межжелудочковой перегородки, и это самый распространенный тип ДМЖП. У другого ребенка было несколько таких же маленьких отверстий в сердце, и все они закрылись сами по себе к трем месяцам (Jensen 2009). В случае с большими отверстиями может понадобиться хирургическое вмешательство.

Один ребенок в младенчестве страдал брадикардией (замедленным сердечным ритмом), кроме того, было выявлено незаращение боталлова протока. Боталлов проток — это кровеносный сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию плода. Вскоре после рождения, он закрывается и превращается в соединительнотканый канатик (связку). В редких случаях, когда боталлов проток не закрывается, необходимо хирургическое вмешательство. Персистирующий боталлов проток у этого ребенка был закрыт хирургическим путем. Кроме того, в раннем детстве у него наблюдалось овальное окно (еще одна форма отверстия в сердце), которое закрылось к восьми годам (Engels 2007; Bongalia 2010). У другого ребенка также было два отверстия в сердце (Gallant 2011).

■ Скелет

Один из членов Unique родился недоношенным. У него было обнаружено метаболическое заболевание костей незрелых детей (характеризующееся снижением минерализации костной ткани). Подобное заболевание не редкость у недоношенных детей, рожденных с низкой массой тела. Оно приводит к тому, что масса костей уменьшается, они становятся хрупкими и склонными к переломам.

Еще у одного члена Unique было расщепление позвоночника. Spina bifida (расщепление позвоночника) — это дефект развития позвоночника и спинного мозга, в результате чего в позвоночнике образуется щель. Симптомы бывают разной степени тяжести, в том числе трудности с подвижностью и недержание мочи/кала. Примерно один ребенок из 1000 рождается с миеломенингоцеле,

самой серьезной формой расщепления позвоночника.

В медицинской литературе было описано три случая сколиоза (искривление позвоночника) у людей в возрасте 8, 10 и 31 лет (Jensen 2009; Bonaglia 31). У детей и подростков сколиоз часто протекает без каких-либо видимых симптомов. При сколиозе человек не чувствует никакой боли, особенно если он протекает в легкой форме, поэтому заболевание может остаться незамеченным. По мере взросления подросткам с сильным искривлением позвоночника может понадобиться физиотерапия для укрепления мышц спины, корсет для спины и/или хирургическое вмешательство. Примерно один из 250 детей в Великобритании страдает сколиозом.

У одного из пациентов страдающего сколиозом также была выявлена такая врожденная аномалия как воронкообразная грудная клетка (Bonaglia 2010). При такой аномалии наблюдается западение грудины и передних отделов ребер; середина груди выглядит «прогнутой», тогда как в нормальном состоянии она должна находиться на одном уровне с ребрами. В Великобритании подобная аномалия встречается у одного из 250 детей и чаще всего недуг поражает мальчиков.

■ Ноги и руки

Примерно у 70% людей с микроделецией 19p13.12 руки и ноги выглядят не так, как у здоровых людей, и эти отклонения могут затруднять движения и влиять на гибкость.

У четырех из них брахидактилия (короткие пальцы рук и ног) (Jensen 2009; Bonaglia 2010; Kosaki 2011). Еще у одного человека, напротив, длинные тонкие пальцы на руках и широкие большие пальцы на ногах (Gallant 2011). У одного ребенка диагностирована синдактилия некоторых пальцев рук и ног (Bonaglia 2010). Это состояние, при котором два или более пальцев рук или ног срастаются вместе общей кожей, что приводит к появлению перепончатых сращений. У другого ребенка наблюдается клинодактилия. При таком отклонении пальцы согнуты или искривлены (Bonaglia 2010).

Черты лица

У детей с микроделецией 19p13.12 могут наблюдаться незначительные или заметные визуальные отличия от других членов семьи.

В число подобных особенностей могут входить: плоская форма головы, срастание бровей, миндалевидная форма глаз, длинный подносовой желобок (центральный желобок над верхней губой; он располагается между верхней губой и носом), маленькая нижняя челюсть или рот и маленькие и/или низко посаженные уши. Могут наблюдаться характерные особенности в строении ушей. У троих детей наблюдались ушные впадины, которые представляют собой вмятины или ямочки на щеках возле уха (Engels 2007; Jensen 2009). У одного из этих детей также есть предаурикулярные папилломы (Gallant 2011), лишняя часть кожного покрова, которая образуется возле уха. У другого ребенка также были папилломы, которые удалили хирургическим путем в 12 месяцев (Kosaki 2011). Дети, рожденные с предаурикулярными папилломами или ушными ямками, подвержены высокому риску потери слуха. У одного ребенка наблюдалась такая аномалия как высокий свод неба (Van der Aa 2010), а у других детей отсутствовали некоторые зубы или они были неправильной формы (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010). У одного восьмилетнего ребенка не было двух передних зубов на верхней челюсти

(Engels 2007), у другого - двух передних зубов на нижней челюсти (Kosaki 2011), а у третьего выступали вперед верхние и нижние резцы (Van der Aa 2010).

Другие проблемы со здоровьем

О других медицинских проблемах очень мало информации или такие проблемы встречаются довольно часто и могут быть никак не связаны с микроделецией 19p13.13.

У одного двухлетнего ребенка была диагностирована гипоспадия (Bonaglia 2010). Это довольно распространенный врожденный дефект. В Великобритании данное отклонение встречается у 1 из 125, а иногда и у 1 из 300 младенцев мужского пола. При гипоспадии отверстие, через которое моча и сперма выходят из организма, располагается не на кончике полового члена. Данная проблема была решена хирургическим путем в возрасте девяти месяцев (Unique). У другого мальчика был диагностирован криптохизм (неопущение яичек в мошонку) (Bonaglia 2010). У одной девочки была диагностирована полителия. Это относительно распространенное явление, при котором развивается лишняя пара сосков (Jensen 2010). Двое представителей мужского пола (в возрасте 15 и 31 года) страдают гипертрихозом, чрезмерным ростом волос по всему телу (Bonaglia 2010; Van der Aa 2010).

В медицинской литературе нет подробной информации о детских инфекциях или общем состоянии здоровья, хотя один подросток страдал рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и астмой в раннем возрасте (Van der Aa 2010).

Каковы были первые признаки микроделеции 19p13.12?

Дети с микроделецией 19p13.12 часто рождаются маленькими (см. «новорожденные», стр. 6).

При рождении могут быть обнаружены следующие отклонения: маленькая голова или специфические черты лица, гипотония (низкий тонус мышц, приводящий к мышечной вялости) или затрудненное дыхание.

У одного ребенка в первый месяц жизни вырос зуб. Хотя подобное случается редко, возможно, это никак не связано с микроделецией 19p13.12. У него также обнаружена предаурикулярная папиллома (см. «черты лица», стр. 13). В течение первых нескольких недель жизни показатели его веса и роста упали ниже 3-го перцентиля (см. «рост», стр. 7) (Engels 2007). В медицинской литературе не указано, в каком возрасте устанавливается диагноз, но при обнаружении первых признаков хромосомного отклонения могут быть назначены дальнейшие обследования, например, томография мозга и сердца. Одному ребенку в семь месяцев было назначено обследование у генетиков (Kosaki 2011).

Терапия/плановые визиты к врачу

Регулярные приемы у терапевта очень важны при постоянной работе по развитию навыков в любых условиях.

Регулярная терапия очень полезна в борьбе с отклонениями, возникающими при микроделеции 19p13.12. Некоторые терапевтические методы упомянуты в соответствующем разделе выше, но ниже приведены примеры наиболее распространенных методов с описанием их целей и преимуществ. Родители часто отмечают важность взаимодействия терапевтов с родителями и другими

взрослыми, которые заботятся о детях, и, следовательно, постоянного развития навыков и дома и в школе.

Приведенные ниже комментарии оставлены членами группы Unique с микроделецией 19p13.13, но некоторые из них могут быть актуальны и для людей с микроделетиями 19p13.12. **Логопедия (SALT):** Логопеды работают со всеми детьми, у которых имеются проблемы в общении. Во время приема пищи задействуются те же мышцы речевого аппарата, что и во время разговора, поэтому логопедия также помогает при проблемах с кормлением. Занятия с логопедом можно начинать уже в возрасте трех месяцев. Члены Unique часто обращаются за помощью к логопедам.

Эрготерапия (OT): Эрготерапевты работают с детьми, чтобы помочь им научиться справляться с повседневными бытовыми задачами. Они работают в разных направлениях; учат детей не только навыкам одеваться и раздеваться, но также навыкам письма и помогают преодолевать трудности с восприятием информации. Эрготерапия улучшает навыки мелкой моторики, навыки самообслуживания, а также может помочь справиться с расстройством сенсорной обработки и проблемами концентрации внимания. Она может быть полезна в подростковом возрасте.

Физиотерапия: с помощью упражнений физические терапевты помогают людям привести тело в хорошую форму и поддерживать ее в дальнейшем. Члены Unique сообщили, что физиотерапия способствовала улучшению навыков крупной моторики, например, способности сохранять равновесие. В список врачей, у которых проходят плановое обследование люди с микроделецией 19p13.13 или 19p13.12, могут входить следующие специалисты:

- **кардиолог** – специалист, который занимается обследованиями строения и функций сердца и нарушениями его работы
- **эндокринолог** – специалист в области заболеваний, вызванных гормональным сбоем.
- **гастроэнтеролог** – специалист, который занимается лечением заболеваний, связанных с органами пищеварения
- **нефролог** – специалист, который занимается лечением болезней почек
- **невролог** – специалист, занимающийся лечением болезней нервной системы (головного мозга, нервных путей и спинного мозга)
- **офтальмолог** – специалист, занимающийся лечением патологий зрения
- **педиатр** – специалист, занимающийся лечением детей
- **уролог** – специалист, который занимается нарушениями мочевыделительной системы. В перечень врачей при прохождении планового осмотра также могут входить:
- **специалист по проблемам с недержанием** – медицинский работник, специализирующаяся на проблемах с мочевым пузырем и кишечником
- **педагог-психолог** – специалист, помогающий детям с трудностями в обучении, например, с теми, что возникают из-за неспособности к обучению
- **генетик** – специалист в области генетики
- **генетический консультант** – медицинский работник, прошедший специальную подготовку и имеющий опыт работы в области медицинской генетики и консультирования
- **патронажная сестра** – медицинский работник, прошедший дополнительную

подготовку, который помогает семьям с младенцами и маленькими детьми

- **социальный работник** – человек, предоставляющий консультационную и практическую помощь по вопросам, связанным со льготами, жильем и поступлением в детский сад;

Каковы прогнозы?

Мы не уверены на сто процентов, но, считаем, что на данный момент у людей с микроделецией 19p13.12 нет причин переживать за свое здоровье. Многие дети, у которых есть трудности с обучением и развитием, по всей видимости, не имеют серьезных проблем со здоровьем.

Половое созревание и фертильность

Для детей с микроделецией 19p13.12 характерно раннее половое созревание.

У одной девочки менструация началась в девять лет, и выделения были довольно обильные (Jensen 2009). У девочек, не страдающих хромосомными заболеваниями, менструация в норме начинается в возрасте от 9 до 16 лет, средний возраст начала менструации – 13 лет. У двух мальчиков было диагностировано преждевременное половое созревание (половое развитие у девочек в возрасте до восьми лет и у мальчиков до десяти лет) (Van der Aa 2010; Bonaglia 2010). Половое созревание – это половое развитие в возрасте до восьми лет у девочек и до 10 лет у мальчиков.

Несмотря на то, что нет задокументированных случаев, когда у пораженных микроделецией 19p13.12 рождались дети с таким же отклонением, в медицинской литературе имеется информация о пятилетней девочке, которая унаследовала от своей матери микроделецию 19p13.12 размером 0,41 Мб (Dale 2012). У матери наблюдались неспособность к обучению и слегка измененные черты лица, но не было других заметных отклонений. В базе данных Decipher содержится информация о пациенте, который унаследовал микроделецию 19p13.12 размером 0,1 Мб от здорового родителя.

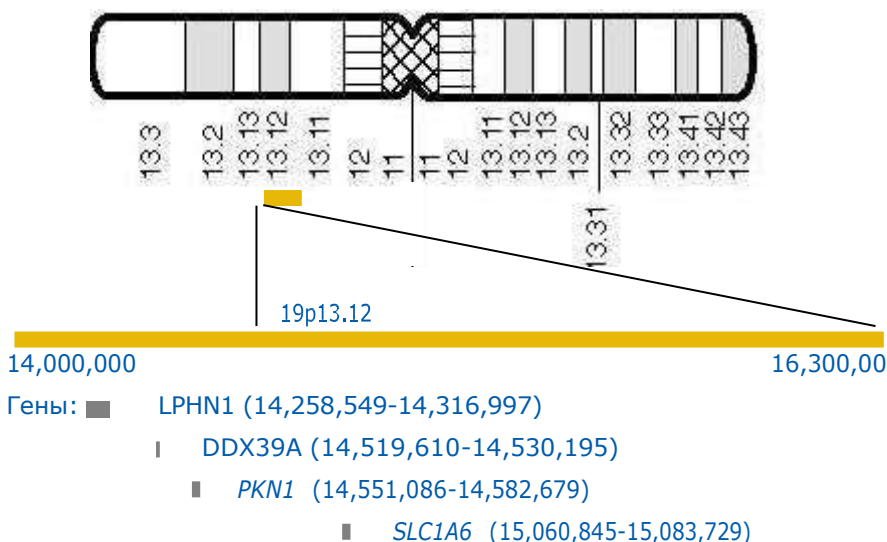
Текущие исследования: гены-кандидаты

Участок 19p13.12 расположен между 14.0Мб и 16.3Мб на хромосоме 19 (hg19). Колебание размеров микроделечий (от 0,16 Мб до 2,52 Мб) в пределах этой области может означать отсутствие примерно 5-64 генов (см. схему ниже). К генам-кандидатам, которые могут быть связаны с особенностями микроделеции 19p13.12, относятся:

- *DDX39A* – DEAD-бокс РНК-хеликазы. Это ген экспрессируется в развивающейся центральной нервной системе и играет роль в регуляции развития мозга.
- *LPHN1* в некоторой мере может быть причиной задержки развития речи, нарушений в приобретении навыков и/или проблем с поведением.
- *PKN1* участвует в различных функциях нервных клеток, и дефицит этого гена может влиять на умственное и речевое развитие.
- *SLC1A6* также участвует в формировании мозга и связан с задержкой речи и трудностями в приобретении навыков.

Поскольку 19p13.12 – это область с высокой плотностью генов, то существует большая вероятность того, что в ней будет находиться множество различных генов; точный размер и местоположение делеции (в пределах 14,0-16,3 Мб области 19p13.12) определяют то, каких генов не хватает. Важно помнить, что

ученые заинтересованы в выявление генов, являющихся причиной тех или иных клинические проявлений делеции 19p13, и новые данные могут лечь в основу будущих исследований. Тем не менее, это не приведет к мгновенному изобретению новых методов лечения. Кроме того, отсутствие какого-то гена не всегда означает, что связанные с ним отклонения будут проявляться, или что существует прямая связь между отсутствующим геном и определенным отклонением. Проявление того или иного отклонения во многом зависит от генетических факторов и факторов окружающей среды.



Показатели на данной диаграмме относятся к версии генома человека 19 (hg19; см. более подробная информация доступна на стр. 4). В генетическом заключение вашего ребенка могут содержаться данные о другой версии сборки генома человека. За разъяснением любой информации можете обратиться в фонд Unique или к врачам-генетикам.

Почему это произошло?

Анализ крови позволяет прочитать генетический код родителей и выявить причины возникновения микроделеции 19p13.12. Ребенок может унаследовать микроделецию от матери или отца. Однако, если при обследовании хромосом родителей структурных изменений выявлено не было, то микроделеция впервые возникла у ребенка и не была унаследована. Генетики называют подобные перестройки «*de novo*», что означает «*новые*». Делеции 19p13.12 *de novo* возникают в результате изменений, произошедших в процессе формирования родительских сперматозоидов или яйцеклеток, а также в процессе формирования и деления клеток плода на ранних стадиях после оплодотворения.

Все задокументированные случаи микроделеции 19p13.12 являются *de novo*, за исключением случая с одной девочкой (Dale 2012), которая унаследовала микроделецию от матери, имевшую трудности в приобретении навыков (Engels 2007; Jensen 2009; Bonaglia 2010; Van der Aa 2010; Kosaki 2011; Gallant 2011;

Decipher).

Вы, как родитель, не сделали ничего, что могло бы вызвать микроделецию ни до, ни во время беременности. Родителям нужно понять, что никакие изменения в образе жизни – в окружающей среде или питании – не смогли бы предотвратить ее появление.

Может ли это повториться?

Если у обоих родителей хромосомы в порядке, то шанс, что следующий ребёнок родится с синдромом делеции 19p13.12 или любым другим хромосомным заболеванием, очень мал. Встречаются редкие случаи (менее чем 1%), когда анализ крови у обоих родителей не выявляет каких-либо структурных изменений хромосом, но при этом в нескольких яйцеклетках или сперматозоидах содержится микроделеция 19p13.12.

Генетики называют такое явление **мозаицизмом клеток зародышевой линии**, то есть у таких родителей есть вероятность появления других детей с таким же хромосомным отклонением.

В семьях, где микроделеция 19p13.12 была унаследована от родителей, вероятность рождения ребенка с таким же нарушением составляет 12% в случае с каждой беременностью. Тем не менее, невозможно точно сказать, какое влияние микроделеция может оказать на развитие, здоровье и поведение ребенка.

При планировании следующей беременности необходимо проконсультироваться с врачами-генетиками.

Источники

Engels H, Brockschmidt A, Hoischen A, Landwehr C, Bosse K, Walldorf C, Toedt G, Radlwimmer B, Propping P, Lichter P, Weber RG. 2007. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology* 68(10):743-50.

Jensen DR, Martin DM, Gebarski S, Sahoo T, Brundage EK, Chinault AC, Otto EA, Chaki M, Hildebrandt F, Cheung SW, Lesperance MM. 2009. A novel chromosome 19p13.12 deletion in a child with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 149A (3): 396-402.

Van der Aa N, Vandeweyer G, Kooy RF. 2010. A boy with mental retardation, obesity and hypertrichosis caused by a microdeletion of 19p13.12. *Eur J Med Genet*. Sep-Oct. 53(5): 291-3.

Kosaki K, Saito H, Kosaki R, Torii C, Kishi K, Takahashi T. Branchial arch defects and 19p13.12 microdeletion: defining the critical region into a 0.8 M base interval. 2011. *Am J Med Genet A*. Sep.155A (9): 2212-4.

Gallant NM, Baldwin E, Salamon N, Dipple KM, Quintero-Rivera F. 2011. Pontocerebellar hypoplasia in association with de novo 19p13.11p13.12 microdeletion. *Am J Med Genet A*. Sep.155A (11): 2871-8.

Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, Peters GB. 2012 Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev Med Child Neurol*. Jul. 54(7): 618- 23.

Примечания:

Информация и поддержка



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,

The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE.

Великобритания Тел.: +44(0)1883 723356

электронная почта: info@rarechromo.org I сайт: www.rarechromo.org

Присоединяйтесь к сообществу UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь, а также контактные данные семей с такими же проблемами.

UniqUe – это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счёт грантов и пожертвований.

Если у вас есть возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем сайте: www.rarechromo.org/donate Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить медицинскую консультацию у специалиста.

По всем вопросам, касающимся здоровья, диагностики и лечения генетических заболеваний, семьям необходимо проконсультироваться со специалистами. Представленная в брошюре информация является наиболее актуальной на момент публикации. Информация в области генетики обновляется очень быстро, и если на момент публикации этой брошюры представленная информация является самой новой, то позже некоторые данные могут измениться. Группа UniqUe старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, переиздает опубликованные ранее брошюры. Брошюра составлена специалистами группы UniqUe и проверена Бритт-Мари Андерлид, заведующей кафедрой сестринского дела, Больница Каролинского университета, Стокгольм. Version 1.0 (SW) 2013

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqUe. Куратор переводческого проект – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнила Кожанова Татьяна Викторовна, к.м.н., врач лабораторный генетик, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия. Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © UniqUe 2018

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413