



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Синдром микроделеции 2q23.1



rarechromo.org

Источники и ссылки

Информация в этом руководстве частично взята из медицинских публикаций.

Чтобы вы могли найти статьи или их резюме в интернете на ресурсе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), мы приводим фамилию первого автора и год публикации.

При желании вы можете получить большинство статей через Unique. Также в этой брошюре приведена информация из обзора 2013 г. по участникам Unique (эти ссылки обозначены как Unique).

Когда мы писали это руководство в апреле 2013 года, среди участников проекта Unique было 15 семей, чьи дети (в возрасте от 1 до 13 лет) имели микроделецию 2q23.1.

Синдром микроделеции 2q23.1

Микроделеция 2q23.1 — редкая генетическая особенность, связанная с утерей крошечного участка одной из 46 хромосом человеческого организма, а именно хромосомы 2. Для нормального развития хромосомы должны содержать ровно столько материала, сколько нужно: не слишком много и не слишком мало. Пропажа даже небольшого участка может привести к нарушениям развития.

Что такое хромосомы?

Хромосомы — это структуры, которые содержатся в ядрах клеток нашего организма.

Каждая хромосома содержит тысячи генов. Можно сказать, что это такие индивидуальные инструкции (или рецепты), которые содержат всю генетическую информацию, определяющую развитие, рост и функционирование организма. Хромосомы (и гены) — это обычно парные структуры, при этом в каждой паре одна хромосома наследуется от одного родителя, а другая от другого. У человека 23 пары хромосом, то есть всего 46 хромосом. Из них две хромосомы — половые, то есть определяющие пол организма. У женщин в этой паре две X-хромосомы, а у мужчин — одна X- и одна Y-хромосома. Оставшиеся 44 хромосомы образуют 22 пары, которые нумеруются от 1 до 22 в порядке убывания размера — от самых больших до самых маленьких. У каждой хромосомы есть два плеча: короткое (petit, p) и длинное (q); на рисунке на стр. 3 они изображены соответственно в верхней и нижней части.

Хромосомные делеции

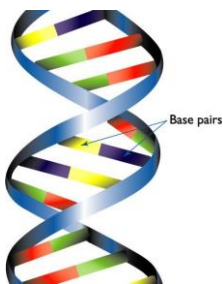
И отцовский сперматозоид, и материнская яйцеклетка содержат только по одной копии каждой хромосомы. Сливаясь вместе, они образуют клетку, где таким образом получается по две копии каждой хромосомы. Теперь эта клетка должна делиться, создавая свои многочисленные копии (а также копии всех своих хромосом и генетического материала), чтобы сформировать все клетки, нужные для роста и развития организма. Иногда во время образования сперматозоида или яйцеклетки, или во время этого сложного процесса копирования и репликации кусочки хромосом могут «отламываться» или располагаться не так, как обычно. У людей с микроделецией 2q23.1 одна хромосома 2 не повреждена, а вот на второй не хватает одного кусочка длинного плеча. Поэтому считается, что большинство клинических проблем возникает из-за того, что в организме есть только одна (вместо двух) копия гена или генов, располагающихся на «выпавшем» кусочке. Мы все еще изучаем, какие специфические функции выполняют гены в этой области. Важно помнить, что для будущего развития, потребностей и достижений ребенка важны и другие гены, а также окружающая среда и личные особенности.

Подробнее о 2q23.1

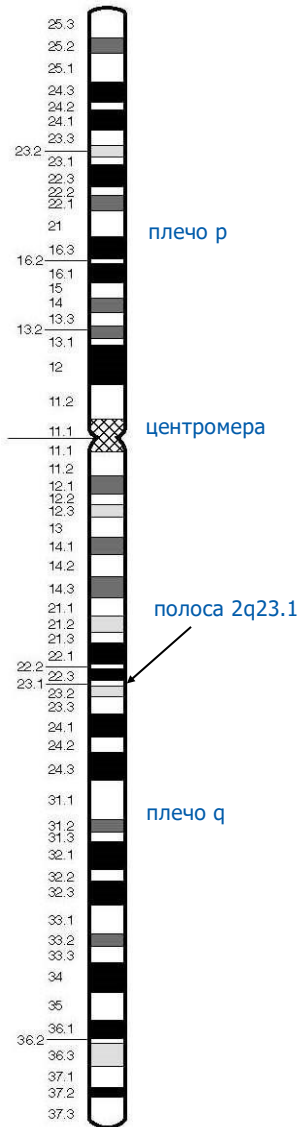
Хромосомы нельзя увидеть невооруженным глазом. Однако если их окрасить и увеличить под микроскопом, мы увидим, что у каждой хромосомы есть свой уникальный рисунок светлых и темных полос.

Справа на рисунке можно видеть полосы на длинном плече хромосомы 2. Полоса 2q23.1 содержит примерно 1,2 миллиона пар оснований. Кажется, что это очень много, но на самом деле это небольшой участок: лишь 0,04% всей клеточной ДНК и лишь 0,5% ДНК хромосомы 2. (Пары оснований — это химические соединения, играющие роль «перекладин» в той лестнице, на которую похожа структура ДНК.)

Даже если увеличить изображения хромосом до предела, примерно в 850 раз, хромосома 2 с микроделецией q23.1 выглядит нормальной. Когда на какой-то хромосоме не хватает материала, это называется делецией, но когда выпавший участок настолько мал, что его не видно даже при высоком разрешении микроскопа, это называется микроделецией. Микроделецию 2q23.1 можно обнаружить только используя молекулярные или ДНК-технологии — в частности, метод, который называется микроматричным анализом (array-CGH). Этот метод позволяет обнаруживать крошечные лишние и утерянные участки ДНК по всему геному и показывает, есть ли в наличии конкретные гены или же их нет. Считается, что практически за все (или абсолютно за все) особенности людей с синдромом микроделеции 2q23.1 «отвечает» ген, который называется *MBD5* (см. раздел «Исследования 2p23.1» на стр. 17). В этой брошюре описаны как пациенты с микроделецией 2p23.1, так и люди с мутациями или делецией гена *MBD5*.



1 пара оснований — bp
1000 пар оснований — 1 kb
1 000 000 пар оснований —
1 Mb



Генетик или генетический консультант (*специальности «генетический консультант» нет в Российской Федерации, за интерпретацией результатов генетических анализов необходимо обратиться к врачу-генетику - прим. Поляк М.Е.*) объяснит вам, где именно произошел разрыв хромосомы у вашего ребенка. При микроделеции 2q23.1 результаты будут выглядеть примерно так:

arr[hg19] 2q23.1(148,867,234-149,172,531)x1

arr анализ проведен методом матричной (array) сравнительной геномной гибридизации (CGH).

hg19 геном человека, сборка 19. Это референсная последовательность ДНК, к которой относятся указанные номера пар оснований. По мере накопления информации о геноме человека формируются новые «сборки», и номера пар оснований могут корректироваться.

2q23.1 делеция произошла в хромосоме 2, в полосе q23.1.

148,867,234-149,172,531

обнаружена делеция пар оснований между 148 867 234 и 149 172 531. Если вычтеть первое из этих длинных чисел из второго, получим 305 297 (то есть 0,305 Mb или 305 kb). Это и есть число «пропавших» пар оснований.

x1 означает, что у этих пар оснований только одна копия, а не две (по одной на каждой хромосоме 2), как должно быть в норме.

Синдром микроделеции 2q23.1

Описание человека с микроделецией 2q23.1 было впервые опубликовано в 2009 году. С тех пор в медицинской литературе по всему миру сообщалось примерно о 100 таких случаях. Когда определенный набор особенностей развития встречается в достаточном количестве людей в узнаваемом и более или менее повторяющемся виде и возникает по одной и той же причине, говорят о синдроме. С микроделецией 2q23.1 дело обстоит именно так, поэтому часто говорят о **синдроме микроделеции 2q23.1**. Эта делеция встречается одинаково часто у мальчиков и у девочек (Waggenstaller 2007; Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Chung 2011; Noh 2012; Chung 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013).

Что нам известно?

Сравнивая разных детей и взрослых с микроделециями 2q23.1 между собой, мы видим, что некоторые проявления у них в целом сходны. В данной информационной брошюре рассказано, что известно об этих проявлениях. Сравнивая результаты матричного анализа у вашего ребенка и у других, описанных в медицинской литературе и в рамках проекта Unique, можно составить общее представление о том, чего ожидать. Однако между вашим ребенком и другими детьми с, казалось бы, сходными результатами анализа все равно могут быть различия, иногда очень значительные. Важно помнить, что каждый ребенок — отдельный человек, и прямые сравнения с другими людьми, у которых те же результаты хромосомного анализа, не всегда уместны. В конце концов, каждый из нас уникален.

Какие особенности встречаются чаще всего

Поскольку каждый человек с микроделецией 2q23.1 уникален, у разных людей будут разные проблемы со здоровьем и развитием. Кроме того, ни у одного человека не будут

собраны все без исключения особенности, указанные в этой брошюре.

Тем не менее можно указать на некоторые общие черты:

- Скорее всего, этим детям потребуется помощь при обучении. Насколько существенной должна быть эта помощь, зависит от конкретного ребенка.
- Судорожные припадки.
- Замедленное речевое и языковое развитие.
- Проблемы с поведением, такие как расстройства аутистического спектра (РАС) или синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).
- Нарушения сна.
- Низкий рост.



Какой прогноз?

Пока что мы не можем сказать наверняка, но, кажется, нет причин, по которым у здоровых в целом людей не могло бы быть нормальной продолжительности жизни. Однако в трех из приблизительно 100 случаев, описанных в медицинской литературе, упоминается о регрессе. Так, у 44-летнего пациента регресс касался поведения: существенно усилилось навязчивое пощипывание кожи и обсессивно-компульсивные расстройства. Четырехлетняя девочка в возрасте 28 месяцев ходила без поддержки, но в возрасте 4 лет ее словарь сократился, и она перестала ходить, только стояла с поддержкой. У шестилетнего ребенка были отмечены прогрессирующие проблемы с мелкой моторикой и равновесием, ухудшение поведения и утеря умения рисовать линии и круги (Chung 2011; Noh 2012; Hodge 2013).

Также, к сожалению, у одной женщины в 9 месяцев начались судорожные приступы, от которых она умерла в возрасте 26 лет.

Беременность и роды

Во многих случаях эти дети рождаются от неосложненных беременностей на нормальном или почти нормальном сроке.

У многих (13 из 22) матерей не было проблем во время беременности ребенком с микроделецией 2q23.1, роды проходили нормально, и только после родов обнаруживалось, что с ребенком что-то не так. Тем не менее сообщалось и об осложнениях беременности у таких матерей. Два ребенка родились в результате экстренного кесарева сечения на сроках 35 и 36 недель: в одном случае причина была в отслойке плаценты (отделении плаценты от стенки матки до родов) на сроке 30 недель, в другом — в преэклампсии (резком повышении кровяного давления и присутствии избытка белка в моче; в отсутствие лечение преэклампсия может иметь серьезные последствия для здоровья матери и ребенка). У двух младенцев было обнаружено ВМОР — внутриматочное ограничение роста. Этот термин используется для младенцев, рост которых в матке замедляется, и в результате рождается ребенок меньшего размера, чем можно было бы

предполагать на соответствующем сроке беременности. В одном из этих случаев пришлось вызывать родовую деятельность на сроке 36 недель. В другом случае у ребенка с ВМОР при ультразвуковом исследовании был обнаружен почечный рефлюкс; с учетом этой проблемы и преэклампсии у матери пришлось вызвать роды на сроке 32 недели. Одна из матерей очень плохо себя чувствовала во время беременности из-за недиагностированной целиакии (непереносимости глютена). У еще одной матери было сниженное количество околоплодных вод и высокое кровяное давление; на сроке в 28 недель начались преждевременные роды, и ее перевели на постельный режим. Один ребенок во время внутриутробного развития двигался меньше ожидаемого. У одного из детей — участников проекта Unique во время ультразвукового исследования на сроке 20 недель была обнаружена увеличенная правая почка. Этот ребенок родился на сроке 38 недель путем кесарева сечения, проведенного ввиду высокого кровяного давления у матери (Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Bonnet 2013; Unique).

Первые проявления и возраст постановки диагноза

У многих детей первыми признаками наличия синдрома микроделеции 2q23.1 становятся задержки в достижении определенных этапов развития, таких как умение сидеть, передвигаться, говорить, или же задержка роста. Другим диагноз был поставлен после возникновения проблем с обучением или поведением.

Немало детей сперва проверяли на другие синдромы с похожими характеристиками, такие как синдромы Ангельмана, Ретта или Смит — Магенис; для всех этих синдромов характерны специфические особенности поведения (van Bon 2010; Unique). Возраст при постановке диагноза варьирует от 6 месяцев до (случай, описанный в медицинской литературе) 44 лет (Hodge 2013; Unique).



Кормление и рост

Синдром микроделеции 2q23.1 может влиять на питание и рост детей. Примерно у половины детей с синдромом микроделеции 2q23.1 наблюдается ограничение роста и/или низкорослость. Вес при рождении в большинстве случаев, зафиксированных Unique, был нормальным (в среднем 3,28 кг), и это говорит о том, что в большинстве случаев задержка роста возникает уже после рождения. Однако среди 26 младенцев, данные о которых есть в литературе и у Unique, у четырех при рождении в срок был низкий вес (менее 2,6 кг). Еще четыре ребенка родились раньше срока (менее 36 недель беременности) (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

Диапазон веса при рождении в срок или приблизительно в срок:

От 1,134 кг до 4,3 кг.

После рождения эти младенцы обычно растут медленнее, чем их ровесники. У небольшого меньшинства наблюдается плохая прибавка в весе и замедление физического роста в течение какого-то периода времени. Могут быть и проблемы с кормлением. У детей с синдромом микроделеции 2q23.1 часто встречается гипотония, то есть низкий мышечный тонус, и из-за нее могут быть проблемы с сосанием и глотанием, а также с захватом груди. Младенцам с высоким нёбом также может быть трудно сосать и глотать. Мышечная вялость может повлиять на функцию пищевода и способствовать возникновению гастроэзофагеального рефлюкса — состояния, при котором еда легко возвращается из желудка обратно в пищевод. Обычно с этой проблемой легко справиться, кормя ребенка медленно, в полувертикальном положении, а при необходимости приподнимая изголовье постели во время сна. Если этого недостаточно, можно использовать загустители для еды или рецептурные лекарства для нейтрализации желудочной кислоты, но некоторым детям помогает фундопликация — хирургическая операция, улучшающая функционирование «клапана» между желудком и пищеводом (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

Примерно в четверти случаев, описанных в медицинской литературе, отмечается ожирение, связанное с гиперфагией — повышенным аппетитом. Однако ни у одного из участников Unique этой проблемы не было (van Bon 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Shichiji 2013; Unique).

“Она сама ничего не ест, даже не подбирает ничего. Она давится даже банановым пюре и ни за что не съест крекер или что-нибудь такое” — 18 месяцев.

Двигательные навыки (сидение, передвижение, ходьба)

Дети с синдромом микроделеции 2q23.1 часто начинают сидеть и ходить позже других.

Почти во всех случаях, в которых сообщалось о времени достижения тех или иных этапов развития, отмечалась задержка в их достижении. Это значит, что им может потребоваться чуть больше времени, чтобы научиться переворачиваться, сидеть, ползать и ходить. Судя по имеющейся информации, эти дети учатся переворачиваться в возрасте от 3 до 15 месяцев (в среднем 8 месяцев), сидеть без поддержки в возрасте от 8 месяцев до 2 лет (в среднем в 1 год), ползать в возрасте от 10 месяцев до 4 лет (в среднем в 19 месяцев) и ходить в возрасте от 1 до 5 лет (в среднем в 2 года 4 месяца). В медицинской литературе описан случай десятилетнего мальчика, который мог недолго стоять без поддержки, но не мог ходить (Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

Одна из причин замедленного двигательного развития у детей с синдромом микроделеции 2q23.1 — гипотония, которая часто встречается при этом синдроме (30/42). Такие дети кажутся вялыми и расслабленными, когда берешь их на руки, но благодаря физической терапии и упражнениям происходит постепенное улучшение и гипотония может пройти (Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

У некоторых людей с синдромом микроделеции 2q23.1 наблюдается так называемая атактическая (неустойчивая, с нарушенной координацией движений) или необычная походка. У них могут быть трудности с равновесием и/или их могут описывать как неуклюжих (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Noh 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

“Она не перекатывается с боку на бок с целью достать какой-то предмет. Она не может самостоятельно сесть. Может сидеть несколько минут, а потом падает. Она любит играть с кубиками” — 16 месяцев.

“У нее очень плохо с равновесием. Она стала ползать в 14 месяцев и хлопать в ладоши в 15 месяцев. Она пока что осваивает все нужные навыки крупной и мелкой моторики, но она ближе к верхней границе нормальных временных рамок. Она любит вставать около мебели. Она пока еще не ходит, но переступает вбок туда-сюда, держась за мебель” — 18 месяцев.

“Она ходит, ползает на попе и ходит на занятия по физкультуре в детском саду. У нее проблемы с координацией движений, и она неловкая” — 4 года.

“Она бегаёт, ходит, лазает. Она ОБОЖАЕТ играть в парке, особенно качаться на качелях или залезать куда-нибудь” — 5 с половиной лет.

“Он сидит, ходит, поднимается по лестницам. Не может прыгать — скорее подскакивает, отталкиваясь одной ногой. Он любит лазать и бегать” — 5 с половиной лет.

“У нее, кажется, проблемы с равновесием. Она медленно двигается и легко устает. Чтобы подняться по лестнице, ей нужно держаться за перила. Ей нравится бывать на детских площадках, но там она больше наблюдает за другими” — 7 лет.

“Он пользуется ортопедическими стельками. С физическими движениями у него все более или менее нормально, но иногда он бывает неуклюжим. Он может сидеть, ходить, МЕДЛЕННО подниматься и спускаться по лестнице. Может и прыгать. Он пошел поздно, в 3 года, и несколько месяцев ему нужны были ходунки, прежде чем он смог ходить сам. Физическая терапия и эрготерапия сильно расширила его возможности и повысила качество жизни. Ортопедические стельки все еще ему нужны и, скорее всего, будут нужны всю жизнь” — 9 лет.

Мелкая моторика и самообслуживание

Синдром микроделеции 2q23.1 может повлиять на развитие мелкой моторики у детей.

Гипотония может также повлиять на развитие мелкой моторики у детей с синдромом микроделеции 2q23.1. Им может потребоваться больше времени, чтобы научиться тянуться за игрушками и хватать их, а также чтобы научиться держать бутылочку или чашку. Затем могут быть задержки в освоении таких навыков, как самостоятельная еда, одевание (особенные сложности возникают с застежками-«молниями» и с пуговицами), держание ручки при письме или рисовании. Некоторым детям помогают специальные широкие столовые приборы для детей, чашки с ручками, и освоение навыка нарезания еды. Тем детям, которым трудно удерживать письменные принадлежности и двигать ими,

может быть проще освоить клавиатуру или сенсорную панель — тачпад. Четырехлетняя девочка может рисовать каракули или строить башню из двух кубиков, но не может самостоятельно одеться. Описаны два семилетних ребенка, которые могут сами и одеваться, и есть (Chung 2010; van Bon 2010; Noh 2011; Unique).



Могут быть трудности и с обучением туалетным навыкам. Семилетний мальчик освоил контролироль мочеиспускания и дефекации в возрасте 6 лет. Девятилетний ребенок уже контролирует мочевой пузырь, а кишечник пока не полностью. Дети пяти и семи лет носят подгузники в течение дня и ночью. Или четырехлетний ребенок, который днем вовремя садится на горшок, но ночью пока в подгузнике (van Bon 2010; Unique).

“Она стала удерживать бутылочку в 14 месяцев, но до сих пор быстро устает, и в середине кормления ей уже надо помогать. Она может потрясти погремушкой, но легко ее роняет» — 16 месяцев.

“Она удерживает игрушки с 10 месяцев, а бутылочку — с 13» — 18 месяцев.

“Ей трудно контролировать усилие, и она использует всю кисть целиком. Мы помогаем ей с помощью игр, таких как паззлы и тесто для лепки» — 4 года.

“Развитие мелкой моторики у нее очень замедленное. Сейчас оно как у ребенка от полутора до двух с половиной лет. С ней занимаются эрготерапией, ее приучают правильно есть, и она использует столовые приборы с широкими ручками. Она до сих пор носит подгузник, и 98 процентов времени ей нужна помощь. Только теннисные туфли она надевает сама» — 5½ лет.

“Он до сих пор в основном берет предметы в кулак и не умеет как следует поворачивать ложку, так что при еде он весь перемазывается. Он до сих пор носит подгузники и днем, и ночью. Он может сам почистить зубы и помыться, но не слишком хорошо. Легко сам раздевается, а вот при одевании ему нужна помощь» — 5 с половиной лет.

“Ей очень трудно использовать столовые приборы и ножницы, и она дрожит, когда держит чашку. Когда она что-то берет в руки, кажется, что у нее слабые запястья и ей трудно удерживать предмет. Она получает физическую терапию и эрготерапию» — 7 лет.

“Ему очень трудно писать от руки. Это невозможно прочесть. Из-за низкого мышечного тонуса писать особенно сложно, и поэтому возникают проблемы со школьными заданиями. С первого класса он стал использовать компьютер под названием Alphasmart, и это здорово помогает. Он может сам одеваться, но очень медленно» — 9 лет.

Обучение

У детей с синдромом микроделеции 2q23.1 часто встречаются нарушения обучения (интеллектуальные нарушения).

У всех детей, случаи которых описаны к настоящему моменту, есть проблемы с обучаемостью, чаще всего в диапазоне от умеренных до тяжелых. Из 16 детей, об степени проблем с обучаемостью которых мы знаем, у одного небольшие проблемы с обучаемостью, у четырех умеренные, у двух от умеренных до серьезных, и у пяти серьезные (тяжелые). Также описано два ребенка, имеющие значительные проблемы с обучаемостью. Некоторые дети гиперактивны или их описывают как легко отвлекающихся или трудно сосредотачивающихся, что затрудняет обучение (см. раздел «Поведение», стр. 12). Ребенок, имеющий проблемы с обучением, с большой вероятностью будет нуждаться в той или иной поддержке, и многим детям полезно посещать специализированные школы (Waggenstaller 2007; van Von 2010; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

“У нее умеренное нарушение обучаемости - какие-то навыки у нее как у двухлетнего ребенка, какие-то как у трехлетнего. Ее сильные стороны - хорошее настроение, приветливость и собирание пазлов. Она может рисовать каракули и круги. Она гиперактивна, и когда вокруг много всего происходит, она отвлекается» - 4 года.

“Нарушение обучаемости у нее между умеренным и тяжелым. Лучше всего она учится, когда материал положен на музыку или дается с повторениями» - 5½ лет.

“У него нарушение обучаемости между умеренным и тяжелым. Во всех категориях он отстает от ровесников на 2-3 года. Его сильные стороны - память, музыкальность, характер и чувство юмора. Он интересуется всем на свете и хорошо соображает» - 5½ лет.

“У нее серьезное нарушение обучаемости. Она ходит в массовую школу, но учится по программе для детей с особыми потребностями, со специальными классами и преподавателями» — 7 лет.

“Он очень любит читать, но у него сложности с математикой и пониманием понятия числа. Прогресс есть, но медленнее, чем у других детей. Он дважды проходил дошкольную программу, так что сейчас он на год старше своих одноклассников. Когда в следующем году он будет во второй раз учиться во втором классе, он будет уже на два года старше одноклассников. Но надеюсь, что именно это ему нужно для успешного обучения» — 9 лет.



Речь и общение

Дети с микроделецией 2q23.1 часто с опозданием овладевают речью и языком

У большинства детей наблюдалась задержка речевого развития (37/54), но неизвестно, соответствует ли эта задержка общей задержке в развитии интеллекта ребенка. У детей с микроделецией 2q23.1 может быть разная степень развития речи: кто-то говорит короткими предложениями, кто-то невербален. Большинство детей понимают простые фразы и/или пиктограммы, но у них трудности с экспрессивным языком (речью). Так, два ребенка в возрасте 3 с половиной лет используют отдельные слова; пятилетний ребенок — несколько слов, но не предложения; семилетний ребенок говорил фразами из 2—3 слов и распознавал пиктограммы. Еще один семилетний ребенок к 3 с половиной годам освоил более 100 знаков, 15 слов и мог выполнять простые команды, а к 5 годам строил фразы из 4—5 слов. Девятилетний ребенок произнес первые слова в 12 месяцев, использовал два слова вместе с 2 с половиной лет, но лишь в семь лет научился говорить фразами. Десятилетний ребенок в возрасте 5 лет неплохо понимал простую речь, но собственная речь у него была ограниченной; в 10 лет он много разговаривал, используя в основном отдельные слова и фразы из 2—3 слов. Другой десятилетний ребенок говорит простыми предложениями. Еще одна девочка, которой тоже 10 лет, к 2 годам 11 месяцам знала 50 слов, но лишь в возрасте 9 лет стала их комбинировать; сейчас у нее нечеткая речь, но она продолжает узнавать новые слова и может выполнять простые инструкции. У тринадцатилетнего ребенка хриплый голос и минимальное количество слов. У двух детей была зафиксирована регрессия речевых навыков. Четырехлетняя девочка, занимавшаяся с логопедом, в возрасте 30 месяцев говорила предложения из двух слов, но к четырем годам перестала использовать слова. Она может показывать на части тела и на картинки (это уровень двухлетнего ребенка), она способна к общению и выполнению простых команд. Еще одна четырехлетняя девочка в 13 месяцев произнесла первые слова, но между 24 и 30 месяцами у нее произошла регрессия языковых навыков. Также можно указать на четырех десятилетних детей и одного взрослого, которые вообще не говорили или не говорят; один из десятилетних детей общается при помощи картинок и понимает простые фразы (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Nih 2011; Talkowski 2011; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

«В 16 месяцев она пока не говорит слов. Она понимает знаки, но не умеет их воспроизводить» — 16 месяцев.

«Она хочет, чтобы ее держали на руках. Она подползает к нам или протягивает к нам руки. Если она хочет посмотреть какое-то видео на компьютере, а не на планшете или телевизоре, она стучит по компьютеру. Остальное общение у нее скорее как у младенца: она начинает хныкать или плакать и так подает нам сигнал, что надо поменять ей памперс или покормить ее» — 18 месяцев.

«Она использует предложения из 4—5 слов, но над произношением и над структурой предложений надо еще поработать. Начиная с трех с половиной лет у нее большой прогресс. Она занималась с логопедом, использовала визуальные знаки из языковой программы Makaton и курс More than Words®. Планшет и компьютер тоже помогли, есть хорошее приложение Busy Beaver» — 4 года.

«Она использует кое-какие знаки, слова и звуки. Первые знаки она научилась подавать в 20 месяцев, а первые слова произнесла в 31 месяцев. В основном она говорит отдельные слова, но есть и фразы из двух слов» — 5½ лет.

«Он использует слова с двух лет, и сейчас, если он хочет объяснить, что ему нужно, он говорит предложениями из 5—6 слов. Отвечая на вопросы, он использует фразы из 2—3 слов. Ему, конечно, надо поработать над артикуляцией и дикцией. Он использует специальные картинки, знаки, программу Hanen® — ОЧЕНЬ советую родителям детей с 2q! — и занятия ранней логопедической терапией» - 5½ лет.

«Слова у нее то приходят, то уходят. Когда она была маленькой, то использовала слова, которые сейчас не говорит. В последние четыре года она пытается на занятиях использовать картинки для коммуникации. Она очень любит планшет, мы загрузили туда много картинок, но она пока не сообразила, как именно можно его использовать при общении» — 7 лет.

«Он говорит, у него большой словарь, но иногда он тараторит и его трудно понять. Он занимается с логопедом с 2 лет. Ему это помогло и с произнесением слов, и со скоростью речи, и с пониманием значений слов — ведь все это трудные задачи для него. Он стал использовать язык знаков с годовалого возраста, а говорить по сути начал после 3 лет» — 9 лет.

Поведение

У некоторых детей с синдромом микроделеции 2q23.1 есть трудности с поведением, такие как расстройства аутистического спектра (РАС) или синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)

Детей с синдромом микроделеции 2q23.1 часто описывают как радостных, активных, общительных, с хорошим чувством юмора. Однако у многих из них, хотя не у всех, есть сходные поведенческие проблемы.

Среди 94 детей, чье поведение было описано, у 67 отмечены расстройства аутистического спектра (РАС) или аутистические черты, а у 27 — синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), проблемы с гиперактивностью или со вниманием. Также часто встречаются стереотипные повторяющиеся действия или махание руками, самостимулирующее поведение (скрип зубами, жевание рук и материалов) (van Bon 2010; Talkowski 2011; Hodge 2013; Unique).



Сенсорная терапия

У некоторых детей отмечалась тревожность, у других — обсессивно-компульсивные проявления и приверженность к рутине. Иногда встречается агрессия или самоповреждающее поведение (например, дети щиплют себя за кожу, ковыряют в глазах). В довольно многих случаях у детей отмечался высокий болевой порог (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Hodge 2013; Unique).

Примерно у 20% людей с синдромом микроделеции 2q23.1 очень легко вызвать смех, часто неуместный (van Bon 2010; Talkowski 2011; Hodge 2013; Unique).

Есть мнение, что у некоторых детей поведение может ухудшаться в периоды повышенной судорожной активности. У одного ребенка поведение резко улучшилось после перехода на диету с исключением глютена и молочных продуктов (van Bon 2010).

“Она любит игры с водой. Она чудесно хохочет! Обычно она в хорошем настроении, но в новых местах она беспокоится, особенно если с ней пытаются общаться. Она любит детей, но боится взрослых» — 16 месяцев.

“Обычно она веселая и здоровая. У нее никаких трудностей с поведением, разве что, если она простужена или что-то в этом роде — тогда она просто в плохом настроении. Она очень общительная. Ей нужно время, чтобы привыкнуть к новым людям, а потом все отлично» — 18 месяцев.

“Ей нравятся телевизор, компьютер, планшет, паззлы, куклы, музыка и игры, нравится играть с детьми постарше. Когда что-то идет не так, как ей хочется, она устраивает истерику. Она гиперактивна в многолюдных местах и может убежать: она не чувствует границ, и мы не можем доверять ее действиям в общественных местах. Мы справляемся благодаря твердости и последовательности. Когда она волнуется, то кусает себя за руки» — 4 года.

“Она любит ходить в парк. Любит слушать музыку — детскую и классическую. Любит смотреть DVD, играть с паззлами, смотреть на книжки, ходить в церковь и библиотеку, играть с сестрами, кузенами и соседскими животными. Если у нее забрать какую-то любимую вещь, она может устроить настоящую истерику. Может кидаться предметами. Но вообще-то она очень дружелюбна. Ее нельзя оставлять одну, потому что она куда-нибудь залезет, или впустит в дом незнакомых, или выскочит на улицу. Ночью и в новых обстоятельствах она тревожится» — 5 с половиной лет.

“Он очень любящий и радостный. Он гиперактивный и беспокойный по ночам (его никак не уложить спать) Он любит телевизор, музыку, танцы, любит, когда ему читают, любит компьютеры и планшет, лазать и бегать. Он много играет параллельно с другими детьми, любит разговаривать, любит здороваться. У него нет страха расставания. Он сам не начинает игру, но, если другой ребенок его попросит, он откликнется. А вот про личное пространство и границы он пока плохо понимает — он подходит ближе, чем было бы комфортно обычным детям его возраста» — 5 с половиной лет.

“Она любит книжки. Любит, когда ее катают в сидячей коляске и когда катают на машине. Ей нравятся лошади, кошки и собаки. Дома она ведет себя совсем не так, как в школе. В школе ее с этой стороны даже не знают, но дома она агрессивна, устраивает истерики, лягается, дерется, дергает за волосы, кричит, кидается едой и швыряет предметы об пол, когда она раздражена» — 7 лет.

«Он очень любит игры на компьютере и видеоигры. Любит любой спорт и постоянно смотрит кабельный спортивный канал. Он очень веселый, но при этом может быть и внимательным, и заботливым. У него есть аутистические проявления, такие как взмахи руками, и иногда он жует себе руку, пока не начинает идти кровь. Он любит, когда все происходит по заведенному порядку, и может запаниковать, когда этот порядок нарушается. Когда его просят выключить компьютер или телевизор, у него срывает тормоза. Мы работаем над тем, чтобы поставить ему границы и не давать ему психовать, чтобы он мог продолжать получать то, что любит. Он очень тревожный, и его постоянно надо убеждать, что все хорошо» — 9 лет.

Сон

Судя по всему, у детей с синдромом микроделеции 2q23.1 часто встречаются проблемы со сном. Самая распространенная проблема — частые ночные пробуждения, а у некоторых детей также есть ночные страхи. У других детей есть трудности с засыпанием. Некоторые принимают мелатонин для облегчения проблем со сном (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2011; Hodge 2013).

«Она нормально засыпает, но обычно просыпается около часа ночи и потом не спит до 4-5 часов утра, и это повторяется три-четыре раза в неделю. В таких случаях я устраиваю ей лечебные физические упражнения прямо в нашей гостиной, чтобы она утомилась. Потом теплая ванна или душ, и она засыпает через два часа, а не через три или четыре» — 16 месяцев.

«У нее нерегулярный сон — и дневной, и ночной. По ночам недавно стало лучше, а с дневным сном иногда хорошо, а иногда совсем никак. Сейчас большую часть ночей она спит, не просыпаясь» — 18 месяцев.

«Ей трудно заснуть ночью, но уже когда это удастся, дальше она обычно спит всю ночь. Если она засыпает днем, потом становится хуже, и она старается днем не задремать. Мелатонин очень ей помогает, но на следующий день она становится неуклюжей и чувствует себя более усталой» — 4 года.

«У нее были эпизоды апноэ (временной остановки дыхания) во сне. Потом ей удалили миндалины и аденоиды, и стало лучше. Бывало, что она просыпалась из-за болезненной сыпи под памперсом. Ей трудно заснуть, но, если читать ей вслух или ставить классическую музыку, это помогает» — 5½ лет.



“Мелатонин имел ключевое значение в налаживании сна» - 5½ лет.

“У нее апноэ сна, ей удалили миндалины и аденоиды. Мы постарались установить режим дня, и это помогает ей осознать, что пора ложиться спать» — 7 лет.

“У него очень беспокойный сон, он часто просыпается ночью. Ему нужно, чтобы кто-то спал рядом с ним. Он может заснуть один, но, если он проснется и никого не будет рядом, он сильно испугается» — 9 лет.

Внешний вид

■ Черты лица

У детей с синдромом микроделеции 2q23.1 могут быть некоторые особенности строения лица.

У многих детей маленькая голова (микроцефалия). Генетики, обученные распознавать особенности внешности, могут заметить такие черты, как густые дугообразные брови или сросшиеся брови (избыток волос между бровями, из-за которого они выглядят как одна длинная бровь). Другие возможные особенности — большой выступающий нос (или маленький грушевидный), маленький подбородок, редкие зубы, тонкая верхняя губа и опущенные вниз уголки рта (van Bon 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Гирсутизм

В семи примерах, описанных в медицинской литературе, и у одного участника Unique наблюдался гирсутизм — избыточный рост волос на теле (van Von 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Кисти рук и ступни

У людей с синдромом микроделеции 2q23.1 часто встречаются аномалии кистей рук и ступней: маленькие кисти рук и/или ступни с короткими пальцами, искривление мизинцев на руках (клинодактилия 5-го пальца), короткие мизинцы на руках или на ногах, плоскостопие и сандалевидная щель (увеличенная щель между первым и вторым пальцами ноги). В целом речь идет о разнообразных малых аномалиях строения рук и ног (Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

Проблемы со здоровьем

■ Судорожные приступы или аномальная ЭЭГ

У детей с синдромом микроделеции 2q23.1 повышен риск судорог

У большинства детей с микроделецией 2q23.1 бывают судорожные приступы. Они могут начаться в разном возрасте: от первых дней жизни до 12 лет. Бывают приступы разных типов, и есть несколько сообщений о случаях, когда их не удается контролировать с помощью лекарств. У одного мальчика была эпилепсия в детстве, но он «перерос» ее к 10 годам. У четырехлетнего ребенка нет приступов с тех пор, как его перевели на кетогенную диету (с высоким содержанием жира, адекватным количеством белком и малым количеством углеводов) (Jaillard 2009; Chung 2010; van Bon 2010; Williams 2010; Noh 2011; Motobayashki 2012; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

■ Запоры

Судя по всему, запоры — частая проблема у детей с синдромом микроделеции 2q23.1. Изменения пищевого рациона и/или лекарства помогут решить эту проблему (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Разболтанность суставов

У некоторых пациентов отмечалась разболтанность суставов (говорят также об их нестабильности, гипермобильности или о «двойных суставах») (van Bon 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Позвоночник

В медицинской литературе описано 9 пациентов со сколиозом (искривлением позвоночника), а у одного ребенка — участника Unique был отмечен синдром фиксированного спинного мозга (то есть спинной мозг аномально подсоединен к тканям рядом с позвоночником), который потребовал операции (Jaillard 2009; van Bon 2010; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Зубы

В целом, у детей с хромосомными нарушениями обычно наблюдается несколько больше проблем с зубами, чем у их ровесников. Поэтому особенно важен регулярный и качественный уход за зубами (Talkowski 2011; Hodge 2013; Unique).

■ Аномалии половых органов

У малышей с хромосомными нарушениями, чаще у мальчиков, нередко встречаются малые аномалии половых органов. Так, описаны два мальчика с маленьким размером пениса, у трех было неопущение яичка (возможна операция для его опускания в мошонку), а у одного — гипоспадия (отверстие, в норме располагающееся на конце пениса, вместо этого находится на его нижней поверхности) (Jaillard 2009; van Bon 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013; Unique).

У одной девочки была гипоплазия (недоразвитие) гениталий (Jaillard 2009)

■ Зрение

У семи детей сообщалось о косоглазии одного или обоих глаз – сходящемся (кнутри), расходящемся (кнаружи) или вертикальном с отклонением кверху. Как минимум у шести выявлен астигматизм — аномальная кривизна роговицы глаза, то есть прозрачной оболочки, покрывающей радужную оболочку и зрачок. Из-за этого предметы кажутся размытыми. Иногда головной мозг может скомпенсировать астигматизм, но, если проблема слишком сильно выражена, компенсации не получится достичь без очков. У трех человек отмечена гипоплазия зрительного нерва — врожденное состояние, при котором число волокон между глазом и мозгом (нужных для передачи информации о видимом мире) меньше нормы. У 16 человек зафиксирована дальнозоркость или близорукость (Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Hodge 2013; Unique).

■ Слух

Обычно у этих детей нормальный слух. Правда, у маленьких детей нередко бывает временное ослабление слуха из-за скопления жидкости за барабанной перепонкой (экссудативного отита), но потом они естественным образом это перерастают. Если проблема серьезная или сохраняется в течение долгого времени, можно ввести в барабанную перепонку трубочку, чтобы пространство за ней (среднее ухо) заполнилось воздухом и слух улучшился. Четыре ребенка среди детей Unique используют слуховые трубки для вентиляции среднего уха (Jaillard 2009; Unique).

■ Сердце

О проблемах с сердцем сообщалось редко. У трех детей были отверстия в стенке сердца (часто они сами закрываются, но иногда нужна и операция). У троих был легочный стеноз: это значит, что артерия, по которой кровь от сердца движется к легким, имеет необычно узкую входную часть (van Bon 2010; Williams 2010; Motobayashi 2011; Talkowski 2012; Hodge 2013; Unique).

■ Прочее

Другие проблемы, возможно, и не связаны с микроделецией, так как каждая из них наблюдалась лишь у одного пациента. Среди них — дисплазия (недоразвитие) тазобедренных суставов, паховая грыжа (ткани брюшной полости выбухают через выпячивание в паху), почечный рефлюкс (обратный ток мочи от мочевого пузыря к почкам, который потенциально способен привести к повреждению почек) и долихомегаколон (необычно длинный толстый кишечник).

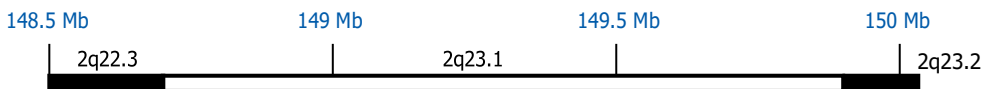
Исследования, касающиеся 2q23.1

Микроделеции, которые наблюдаются при синдроме микроделеции 2q23.1, могут быть длиной приблизительно до 5,5 Mb. Однако недавно в медицинской литературе был описан целый ряд случаев, при которых либо делеции имеют очень малый размер и включают в себя только ген *MBD5*, либо обнаружена только мутация одной пары оснований в пределах *MBD5*. Характерные особенности у всех этих пациентов очень похоже на те, которые наблюдаются при более протяженных делециях, и это говорит в пользу того, что наблюдаемые особенности определяются именно геном *MBD5* (Waggenstaller 2007; Jaillard 2009; van Bon 2010; Williams 2010; Chung 2011; Noh 2012; Chung 2012; Bonnet 2013; Hodge 2013).

Хотя *MBD5* — основной ген, определяющий синдром микроделеции 2q23.1, предполагается, что его изменений все же недостаточно, чтобы стать причиной всех особенностей при этом синдроме. У детей с более протяженными делециями, затрагивающими и другие гены, есть и дополнительные особенности по сравнению с теми, кто имеет мутацию или делецию только *MBD5*, такие как микроцефалия, малые размеры кистей рук и ступней, задержка роста (van Bon 2010; Talkowski 2011).

Хромосома 2q23.1:

Расположение:



Гены:

ACVR2A *ORC4*

MBD5

EPC2

Важно помнить, что, хотя важно идентифицировать гены, отвечающие за те или иные особенности синдрома микроделеции 2q23.1, и хотя это ценная информация, которая поможет в дальнейших исследованиях, она не приведет к немедленному повышению эффективности лечения. Кроме того, даже если у пациента «не хватает» гена, который предположительно отвечает за какие-то проявления, это не всегда означает, что эти проявления действительно будут наблюдаться. На присутствие или отсутствие тех или иных особенностей часто могут влиять другие генетические факторы или факторы окружающей среды.

Как это произошло?

В большинстве описанных случаев микроделеция 2q23.1 возникла случайно, «из ниоткуда», без каких-то явных причин. В таких случаях в генетике употребляют термин *de novo* (dn), и анализ крови показывает, что у обоих родителей нормальные хромосомы. Микроделеции 2q23.1 *de novo* возникают в результате ошибки при формировании родительского сперматозоида или яйцеклетки, или в самые первые дни после оплодотворения.

В медицинской литературе описан один случай, когда ребенок унаследовал микроделецию 2q23.1 от родителя (Talkowski 2011).

Одно известно совершенно точно: вы, как родитель, не могли сделать ничего, чтобы это предотвратить. Никакие факторы внешней среды, никакие особенности диеты или образа жизни не приводят к микроделециям 2q23.1. Ни один из родителей ни до, ни во время беременности не мог сделать ничего, что послужило бы причиной микроделеции *de novo*.

Может ли это повториться?

Если у обоих родителей нормальные хромосомы, рождение еще одного ребенка с микроделецией 2q23.1 или какой-то иной хромосомной аномалией маловероятно. Но очень редко (менее чем в 1% случаев) бывает так: у обоих родителей анализ крови показывает нормальное строение хромосом, при этом у кого-то из них среди яйцеклеток или сперматозоидов есть несколько клеток с микроделецией 2q23.1. Это называется **гонадным мозаицизмом** и означает, что у этих родителей, несмотря на нормальные результаты хромосомного анализа клеток крови, может родиться более одного ребенка с делецией. Сообщалось об одной семье, где ни у одного из родителей при анализе клеток крови не обнаруживалось делеции 2q23.1, но у них есть двое детей (брат и сестра) с синдромом микроделеции 2q23.1 (van Bon 2010).

В семьях, где микроделеция 2q23.1 унаследована от кого-то из родителей, при каждой следующей беременности вероятность рождения ребенка (мальчика или девочки) с микроделецией возрастает до 50%. Однако невозможно надежно предсказать, как именно микроделеция повлияет на развитие, состояние здоровья и поведение конкретного ребенка.

Перед следующей беременностью вы можете обратиться в генетический центр для консультации.

Семьи рассказывают.....

“Когда ребенок уже не новорожденный, вы увидите, как он вас любит. Увидите это в его улыбках, в том, как он вас целует и обнимает. Держитесь! Трудитесь и никогда не сдавайтесь» — 16 месяцев.

“Нам с ней забавно, нам веселее, когда она рядом. И мы радуемся ее маленьким достижениям» — 4 года.

“Благодаря ему я меньше думаю о себе, но гораздо больше устаю!» - 5½ лет.

“Ее любят все, дети и взрослые. Она совершенно особенная» — 7 лет.

“Кажется, что люди к нему тянутся. Он легко принимает все происходящее и вдохновляет и меня, и других. Со временем я научилась воспринимать каждое его достижение как праздник и помнить, что он развивается, пусть и медленнее большинства» — 9 лет.



Поддержка и информация



Группа поддержки пациентов с редкими хромосомными изменениями
The Stables, Station Rd West, Oxted, Surrey. RH8 9EE. England
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders



Делеции/дупликации 2q23.1:
2q23.org

Группа в Facebook для семей, столкнувшихся с синдромом микроделеции 2q23.1: www.facebook.com/groups/260449943985091/

Twitter:

@2q231 (информация)

@2qte_MDS (исследования)

Присоединяйтесь к UniqUe – здесь вы получите связь с другими семьями, информацию и поддержку.

UniqUe — благотворительная организация, не получающая государственного финансирования. Она существует только за счет пожертвований и грантов. Вы можете пожертвовать средства через страницу нашего сайта

www.rarechromo.org/donate

Помогите нам помочь вам!

UniqUe иногда упоминает другие организации, доски объявлений и интернет-сайты, чтобы помочь семьям в поиске информации. Это не означает, что мы рекламируем написанное там или каким-либо образом отвечаем за их материалы.

Эта брошюра не может заменить личные медицинские консультации. По всем вопросам, касающимся генетической диагностики, лечебных мер и состояния здоровья, нужно консультироваться с квалифицированным врачом. Мы приводим информацию, которая считалась наиболее точной на момент публикации. Материалы для этой брошюры были собраны UniqUe и проверены доктором Sarah Elsea, Baylor College of Medicine, Houston, USA. 2013 Version 1.1 (SW)

Перевод выполнила Марина Молчанова, сотрудник БФ «Подари жизнь», Москва, Россия.. Медицинскую редакцию осуществила Поляк Маргарита Евгеньевна, врач-генетик, к.м.н., медицинский переводчик, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Бостон, США. Russian translation 2023 (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