



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Интерстициальная делеция 8p с утратой региона 8p12

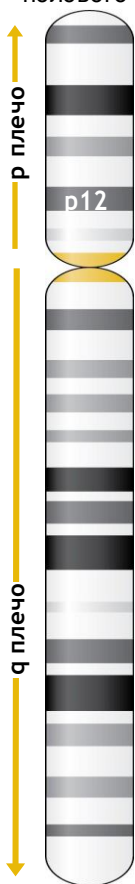


rarechromo.org

Интерстициальная делеция 8p с утратой региона 8p12

Интерстициальная делеция 8p, при которой утрачивается участок 8p12 — редкое генетическое заболевание, обусловленное потерей части одной из 46 хромосом, хромосомы 8. Интерстициальная делеция - это утрата фрагмента ДНК, не содержащего концевой участок хромосомы и оказавшегося между двумя разрывами: фрагмент ДНК отрывается с двух сторон, «теряется», а разорвавшиеся концы хромосомы соединяются между собой. Размер утраченного фрагмента варьирует у разных людей.

Для здорового развития организма в хромосомах должно содержаться определенное количество генетического материала — не больше и не меньше. Интерстициальная делеция 8p, захватывающая участок 8p12, может стать причиной задержки психического развития или умственной отсталости, анемии и нарушений полового развития.



Что такое хромосомы?

Хромосомы находятся в ядрах всех клеток и состоят из ДНК, где в форме генов зашифрована генетическая информация о том, как развиваться, расти и функционировать организму. Хромосомы образуют пары. Как правило, от каждого из родителей наследуется одна из хромосом в каждой паре. 44 из 46 хромосом объединяются в 22 пары, каждая из которых маркируется от 1 до 22. Оставшиеся две хромосомы из 46 называются половые хромосомы: они определяют пол. Мужской набор хромосом обычно содержит одну X-хромосому и одну Y-хромосому (XY), а женский — две X-хромосомы (XX). Каждая хромосома состоит из двух «плеч», соединенных узким перешейком, который называется «центромера». Плечо с меньшей длиной (короткое плечо) обозначается буквой «р», с большей длиной (длинное плечо) обозначается буквой «q».

Короткое плечо хромосомы 8

Хромосомы не видны невооруженным глазом. Но в клетках, подготовленных особым образом, хромосомы можно окрасить и увидеть под микроскопом. Можно заметить, что каждая хромосома обладает характерным рисунком из чередующихся светлых и темных поперечных полос (участков). Один из них — участок 8p12. Наблюдая хромосомы под микроскопом, можно увидеть дефекты генетического материала, особенно если утраченная часть достаточно велика. Однако, стать причиной редких хромосомных болезней могут и едва заметные, невидимые под микроскопом, изменения хромосом. В таком случае точный размер и место образования делеции определяют с помощью молекулярных методов исследования ДНК. На консультации врач-генетик сможет сказать, на каком участке хромосомы 8 у ребенка утрачен генетический материал. Более подробную информацию о молекулярных методах исследования ДНК см. в приложении на стр. 14.

Хромосома 8

Интерстициальная делеция 8p12

Впервые делеция 8p12 была описана в медицинской литературе в 1977 году. По состоянию на 2015 год описано 17 пациентов с такой генетической аномалией. (см. «Источники и ссылки»). Это не значит, что нет других пациентов с подобной делецией. Зачастую международные базы данных содержат ограниченную информацию о таких детях. А некоторые случаи попросту не зафиксированы в медицинских исследованиях.



Основные особенности у детей с интерстициальной делецией 8p с утратой региона 8p12

Основные особенности интерстициальной делеции 8p12 у детей, описанные в медицинской литературе, перечислены ниже. Неизвестно, возникают ли они непосредственно из-за делеции: некоторые из них наблюдаются и у детей без этой генетической особенности. Влияние делеции на организм полностью не изучено.

Делеция 8p12 у детей проявляется по-разному, чаще всего:

- Задержкой психического развития или умственной отсталостью (стр. 7—9);
- Врожденной анемией: наследственным сфероцитозом (стр. 4—5);
- Замедленным, неполным половым созреванием или его отсутствием (стр. 11—12);
- Заболеваниями глаз, включая нистагм и страбизм (косоглазие) (стр. 10).

Частота встречаемости интерстициальной делеции 8p12

Неизвестно, насколько распространен этот вид делеции. Как отмечалось ранее, в медицинской литературе описано 17 случаев.

Источники и ссылки

При составлении брошюры частично использованы данные медицинской литературы. Оригинальные статьи или аннотации к ним можно найти в интернете или онлайн-базе научных публикаций PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) по имени автора и дате публикации. Используются преимущественно полные тексты статей, иногда их фрагменты. По состоянию на 2015 год в медицинской литературе сообщалось о 17 случаях интерстициальной делеции 8p12 (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Lux 1990; Cohen 1991; Stratton 1992; Okamoto 1995; Tsukahara 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Klopocki 2006; Stewart 2007).

В брошюру также включены выдержки из опроса родителей детей с делецией 8p12 (Нидерланды). На момент составления брошюры у *Unique* были данные о 12 случаях интерстициальной делеции 8p12, не сопровождающихся иными хромосомными перестройками. В брошюре описаны истории семи семей. Тексты, подготовленные *Unique*, выделены серым цветом и помечены логотипом.

Прогноз жизни

Если у человека с делецией нет тяжелых пороков развития, то эта особенность не повлияет на продолжительность жизни. В медицинской литературе описаны случаи трех взрослых пациентов с такой делецией. В группе *Unique* также есть два взрослых участника.

Беременность

У большинства матерей, родивших ребенка с делецией 8p12, беременность протекала без осложнений. Роды проходили нормально, а о наличии хромосомных перестроек у ребенка становилось известно только после его рождения.

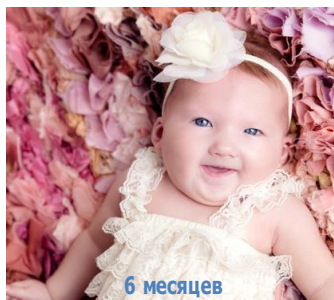
Одна мать перенесла парвовирус В19 во время беременности, но это не повлияло на еще не родившегося ребенка (Клороски 2006). Также зафиксирован случай родов путем кесарева сечения на 37 неделе на фоне задержки внутриутробного развития плода и маловодия (Stewart 2007).

Unique известно о 6 беременностях, большинство из которых протекали без осложнений. Один ребенок родился преждевременно (роды путем планового кесарева сечения).



Новорожденные. Наследственный сфероцитоз

Не у всех новорожденных интерстициальная делеция 8p12 имеет проявляется сразу после рождения. Средний вес при рождении (8 детей, по данным медицинской литературы) составил 2,639 кг (1,79 — 3,48 кг). (Beighle 1977; Chilcote 1987; Cohen 1991; Devriendt 1999; Klopocki 2006; Stewart 2007). Трое детей имели низкий вес при рождении (Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Tsukahara 1995).



У пяти новорожденных были обнаружены признаки желтухи (гипербилирубинемия). Билирубин — продукт распада гемоглобина. Гемоглобин — белок, который находится в эритроцитах и участвует в переносе кислорода (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988; Lux 1990; Vermeulen 2002; Dodé 2003). У одной девочки была анемия при рождении. У детей с делецией может развиваться анемия и гипербилирубинемия в результате наследственного сфероцитоза (НС), т.е., генетически обусловленной анемии. При НС эритроциты имеют патологическую форму, быстрее разрушаются в селезенке (важнейший орган иммунной системы), следствием чего становится анемия, желтуха, повышение концентрации билирубина и увеличение селезенки (спленомегалия). По данным медицинской литературы, у девяти из семнадцати человек с делецией 8p12 наблюдался НС разной степени тяжести (Chilcote 1987; Kitatani 1988; Lux 1990; Cohen 1991; Okamoto 1995; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005). В трех случаях лечение включало регулярное переливание крови и удаление селезенки (Chilcote 1987; Lux 1990; Vermeulen 2002; Dodé 2003). После удаления селезенки анемия прекращалась. У одной девочки были камни в желчном пузыре, поэтому помимо селезенки удалили и его. После этого симптомы анемии удалось облегчить (Cohen 1991).

Врачи считают, что НС у людей с интерстициальной делецией 8p12, обусловлен делецией гена *ANKK1* (Lux 1990), который расположен на участке 8p11.21 в пределах координат 41.510.739—41.754. 280 (см. «Исследования», стр. 15).

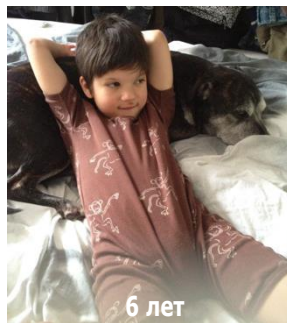
По информации *Unique*, вес детей при рождении составляет от 1,36 до 3,35 килограмма. У одного из семи младенцев в *Unique* наблюдался сфероцитоз, еще у одного — анемия.



Кормление

В трех случаях отмечались трудности при кормлении или недобор веса у детей (Beigle 1977; Chilcote 1987; Devriendt 1999).

Некоторым детям сложно глотать пищу и жидкость и сосать грудь. В какой-то мере это связано с низким мышечным тонусом (гипотонией). Сообщалось, что среди детей с интерстициальной делецией 8p12 гипотония была только у двух (Devriendt 1999; Klorocki 2006). У трех детей наблюдалось высокое нёбо (Beigle 1977; Kitatani 1988; Tsukahara 1995), у двух — расщелина нёба (Stratton 1992; Cau 2005).



У одной девочки было расщепление нёбного язычка (Klorocki 2006). Эти особенности могут затруднять процессы сосания и глотания.

Трудности при кормлении или недобор веса у детей выявлены в 10 из 12 случаев в группе *Unique*. Степень тяжести была разной. Наиболее выраженные осложнения наблюдались у детей с расщелиной нёба, заболеваниями органов дыхания или сердца.

У трех детей было высокое нёбо или расщелина в нем, но только одна семья сообщила о трудностях при кормлении. Один ребенок был на грудном вскармливании, но испытывал трудности, а бутылочку взял только в 15 месяцев, спустя год после первых попыток. Минимум двум грудничкам был нужен назогастральный зонд. Позже им и еще двум детям потребовалась гастростомия, чтобы еда попадала непосредственно в желудок. Одного ребенка кормили через гастростому до 9 лет. Часто у детей затруднено глотание, возникает рефлюкс (состояние, при котором кислота из желудка поднимается в пищевод и гортань), бывают трудности с набором веса и отлучением от груди. Многим детям назначают специализированные питательные смеси. У более взрослых детей родители отмечают плохой аппетит.

“С 8 месяцев у него стоят гастростомическая и трахеостомическая трубки. В полтора года мы начали учить его пить по онлайн-урокам www.notube.com. Из-за сильной аллергии он пьет специальное молочко с фруктами или овощами. Сам он выпивает примерно треть своей порции в 200 мл, а остальное получает через гастростому. Он прекрасно справляется и почти не давится”. (4 года и 9 месяцев)



Рост

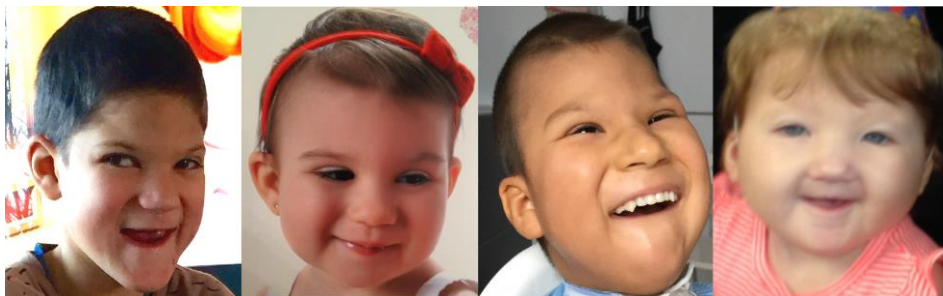
По данным медицинской литературы, у 10 из 17 детей наблюдается задержка роста или низкорослость (Beighle 1977; Kitatani 1988; Lux 1990; Cohen 1991; Tsukahara 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Kłopocki 2006). Дети с такими показателями роста входят в 3% людей с самым низким ростом в мире. Одной девочке в два с половиной года установили гастростомическую трубку из-за трудностей при кормлении. У другого ребенка был дефицит гормона роста (Vermeulen 2002; Dodé 2003).

“Наша дочь растет медленно. Мы добавляли специальный загуститель пищи ей в бутылочку — так она больше съедала. Она маленькая для своего возраста. Это из-за делеции”.

Шесть из семи детей группы *Unique* низкие для своего возраста. Никто из них не принимал медикаменты, чтобы ускорить рост. Один восьмимесячный ребенок носил одежду для новорожденных (от 0 до 3 месяцев); в 12 лет его рост (122 см), вес (19 кг) и размер обуви (27—28) соответствовали норме для семилетнего ребенка. Другие дети: в 19 месяцев ниже первого перцентиля роста; почти в 5 лет рост 92 см; в 8 лет рост 117 см, выраженная худоба; в 17 лет рост 145 см.



Внешность



7 лет и 6 месяцев

20 месяцев

4 года и 6 месяцев

1 год 4 месяца

В медицинской литературе сложно найти четкое описание внешности ребенка с делецией. Большинство детей похожи на своих родственников. У детей с делецией есть несколько характерных черт. Пять детей родились с маленькой головой (Beighle 1977; Kitatani 1988; Ostergaard 1989; Cohen 1991; Devriendt 1999). Еще одна девочка имела долихоцефальную форму черепа, т.е., продольный размер головы был гораздо больше поперечного. (Tsukahara 1995). У двух других детей сильно выступал лоб (Beighle 1977; Cau 2005).

Сообщалось как о широко расставленных, так и об узких (Beighle 1977; Devriendt 1999). маленьких глазах (Dodé 2003; Kłopocki 2006). У двух сестер описаны раскосые (монголоидные) глаза (Chilcote 1989). У одного мальчика была дополнительная складка кожи, закрывающая внутренний угол глаза (эпикант) (Kitatani 1988).

Аномалии уха встречались у девяти человек (Beighle 1977; Chilcote 1987; Ostergaard 1989; Cohen 1991; Tsukahara 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003). Уши могут быть расположены слишком низко или иметь неправильную форму. У двух сестер перед ушами были ямочки.

У шести человек описана маленькая нижняя челюсть (Chilcote 1989; Tsukahara 1995; Vermeulen 2002; Dodé 2003), в то время как у одной 19-летней девушки была выступающая нижняя челюсть (Beighle 1977). Сообщается, что у двух человек была тонкая верхняя губа (Tsukahara 1995; Kłopotcki 2006). У пяти встречались пороки развития кистей или стоп, в том числе их аномальное положение, патологии ногтей, слишком короткие или длинные пальцы, их сращение (Beighle 1977; Kitatani 1988; Devriendt 1999; Dodé 2003; Stewart 2007).

У пяти из десяти детей в группе *Unique* отмечались аномалии кистей: единственная поперечная ладонная складка на одной или обеих руках (3); слишком маленькие руки (1); длинные пальцы (2); утолщение кончиков пальцев (1). Три ребенка родились с деформированными стопами: второй палец перекрывал третий. Один ребенок родился с косолапостью.



Обучение и психомоторное развитие

У большинства детей с делецией, согласно данным медицинской литературы, отмечалась задержка психического развития (ЗПР) или умственная отсталость (УО) (Beighle 1977; Chilcote 1987; Kitatani 1988, Ostergaard 1989, Lux 1990; Cohen 1991; Tsukahara 1995, Okamoto 1995, Devriendt 1999; Cau 2005; Kłopotcki 2006; Stewart 2007).



Эта информация может быть не вполне объективной, так как при указанных особенностях зачастую требуется генетическое тестирование. Степень ЗПР или УО может быть разной, у одних детей — легкая (Cau 2005), у других — тяжелая (Lux 1990). Один пациент имел нормальное интеллектуальное развитие. Его направили на генетическое тестирование из-за задержки роста, гипогонадотропного гипогонадизма (см. стр. 11—12) и репродуктивных проблем. У одной молодой женщины были низкие показатели речи, навыков общения (IQ 70) и трудности с выполнением задач (IQ 76) (Beighle 1977). Одна девочка, которой сейчас два с половиной года, научилась сидеть в 14 месяцев, ползать — в 15 месяцев, а первые слова произнесла в 22 месяца (Kłopotcki 2006).

“Она развивается в своем темпе, в два раза медленнее сверстников. У нее уровень развития 6-летнего ребенка. Она очень активна и многое умеет: ходит, прыгает, танцует, катается на велосипеде с поддержкой со стороны. Все, чему она учится, — победы и для нее, и для нас! Для своего возраста она умеет гораздо больше, чем мы рассчитывали, это нас радует. Она открытая, честная, дружелюбная, мы ей гордимся!” (10 лет)

Обучение и психомоторное развитие (продолжение)

Задержка развития влияет на жизнь всех членов группы *Unique* и обычно носит глобальный характер. Дети поздно учатся уверенно держать голову и сидеть: 6 детей научились сидеть без поддержки в период от 8 месяцев до почти 4 лет. Они также поздно начинают двигаться: некоторые не ползают на четвереньках, а перекатываются, ползают «по-пластунски», отталкиваются руками или передвигаются сидя. 4 ребенка научились ходить в возрасте от 2 лет и 2 месяцев до 12 лет; некоторые не умеют ходить. Низкий мышечный тонус — одна из причин, по которой дети поздно учатся двигаться.

“В детстве у сына выявили низкий мышечный тонус, но сейчас ему трудно двигаться скорее из-за проблем с координацией: чтобы освоить движения, ему приходится много раз их повторять. Если его посадить, он сможет сидеть без посторонней помощи, если положить — перекатываться с бока на бок. Он умеет держать равновесие с года, но до сих пор учится стоять. Он развивается очень медленно, но прогресс видно постоянно. Когда мы с ним занимаемся, он вовлечен и терпелив, но хмурится и морщится, если устает”. (4 года и 9 месяцев)

“Из-за гипермобильности у него до сих пор проблемы с равновесием. Ему сложно залезать куда-нибудь и двигаться по неровной поверхности”. (почти 11 лет)

Степень трудностей в обучении, о которых сообщили в группе *Unique*, варьирует от умеренной до тяжелой — тогда детям нужно много повторять и тренироваться, чтобы освоить новые навыки. Из-за низкого мышечного тонуса и гипермобильности суставов детям бывает сложно держать игрушки и письменные принадлежности. Ребенок в возрасте трех с половиной лет умел считать до 12 и знал несколько цветов; к 12 годам его развитие было на уровне 4-летнего ребенка. Еще у одного мальчика к 11 годам были трудности с письмом (он учился в школе в 5-м классе), поскольку руки уставали держать ручки и карандаши. Ребенок возрастом около 5 лет тянется к предметам, хватает их и кладет в рот, особенно развивающую вибрирующую палочку.



4 года и 6 месяцев



“Наша дочь — очень-очень счастливая девочка! Она улыбается несмотря на то, что ей пришлось пережить за свою маленькую жизнь. Она приносит нам безграничную радость и уже тронула сердца многих людей. Старшие брат с сестрой просто обожают ее, а она любит внимание! Наша дочь показала всем нам, что нужно ценить каждую мелочь и не принимать жизнь как должное. А еще благодаря ей в нашем маленьком сплоченном сообществе узнали больше о хромосомных отклонениях”. (19 месяцев)

Речь



Восемь из восьми детей группы *Unique* демонстрируют задержку речевого развития, которая выражается по-разному. Один 3-летний мальчик пытается строить предложения, а другие дети того же возраста пока не умеют говорить. Еще одному ребенку мешает трахеостомическая трубка в области шеи. Средний возраст, в котором дети произносят первые слова, — от восьми месяцев до пяти с половиной лет.

“Из-за трахеостомии он не может полноценно издавать звуки. Но он пытается, и иногда у него получается. Он любит слушать, как играет музыка или кто-то подпевает, а когда у него установлен голосовой клапан, он и сам с удовольствием «поет», даже очень громко, ему это нравится. Но он сильно устает”. (4 года и 9 месяцев)

“До семи с половиной лет он пользовался всего несколькими словами и жестами, а потом вдруг начал много говорить. В восемь лет он говорит предложениями, но у него все еще неправильное произношение, и он пропускает некоторые слова. Чтобы понять его, нужно хорошо его знать. Он очень общительный и всегда таким был. Даже когда он почти не говорил и использовал только пару жестов, у него все равно получалось изъясняться и завязывать разговор”. (8 лет)



Проблемы со здоровьем

■ Голова и мозг

По данным медицинской литературы, трем детям провели МРТ головного мозга (Devriendt 1999; Клоповски 2006; Stewart 2007). У одного ребенка результаты были в пределах нормы, у двух других выявили увеличение желудочков и отсутствие или малый размер мозолистого тела (сплетение волокон в головном мозге, соединяющее левое и правое полушария). У одного ребенка наблюдали уменьшение объема белого вещества (гипоплазия), которое состоит из миелинизированных нервных волокон.

У пяти из пяти детей группы *Unique* отмечается микроцефалия или маленькая голова. У одного ребенка голова росла нормальными темпами первые 6 месяцев, а затем рост замедлился, и к 18 месяцам ребенок входил в 3% самых маленьких людей.

“Голова маленькая, но продолжает расти, так что микроцефалия не диагностирована”. (8 лет)

Одному ребенку провели сканирование мозга, которое показало степень уменьшения мозга и недоразвитие мозолистого тела (см. выше).



■ Сердце

Большинство детей с интерстициальной делецией 8p12 не имеют проблем с сердцем. Однако, чем дистальнее расположена делеция на коротком плече хромосомы 8, тем чаще наблюдаются проблемы с сердцем. Врачи полагают, что нарушения в работе сердца у этих детей возникают во многом из-за делеции участка 8p23.

В медицинской литературе зафиксировано четыре случая нарушений в работе сердца у детей с интерстициальной делецией 8p12 (Ostergaard 1989; Tsukahara 1995; Dodé 2003; Stewart 2007). В двух из четырех случаев подробное описание нарушений отсутствует.

У одной 24-летней женщины был открытый артериальный проток (ОАП). Артериальный проток — это короткий проток между легочной артерией и аортой, то есть между основными кровеносными сосудами, отходящими от сердца. Этот проток закрывается вскоре после рождения (Dodé 2003). У одного мальчика было отверстие между правой и левой сторонами верхних и нижних камер сердца — дефекты межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой (ДМЖП) перегородок (Stewart 2007).

Трое из шести детей группы *Unique* родились с заболеваниями сердца, двоим провели операции, каждая из которых прошла успешно. У одного ребенка было двойное отхождение сосудов от правого желудочка (ДОСПЖ), при котором оба основных кровеносных сосуда отходят от одного желудочка, а не от двух. У другого ребенка были отверстия между верхними и нижними камерами сердца. У третьего ребенка было распространенное отклонение под названием открытый артериальный проток (ОАП) (см. выше), который закрылся самостоятельно. У 11-летнего мальчика наблюдается учащенное сердцебиение, но пока он не нуждается в лечении.



■ Зрение

Заболевания глаз наблюдались менее, чем в половине случаев, описанных в медицинской литературе (в 8 из 17). У шести пациентов был нистагм (непроизвольное движение глаз) (Chilcote 1987; Devriendt 1999; Dodé 2003; Kłopotcki 2006; Stewart 2007), у трех — страбизм (косоглазие) (Beighle 1977; Cau 2005; Kłopotcki 2006). У одной молодой женщины была миопия (близорукость) (Beighle 1977). У одного мальчика глазные яблоки чрезмерно выступали вперед, веки полностью не закрывались (Cau 2005). У трех детей были заболевания зрительного нерва, помимо нистагма и страбизма (Dodé 2003; Kłopotcki 2006; Stewart 2007). У одного из них после обследования глаз обнаружили дополнительные серьезные проблемы со зрением (Stewart 2007).

Восемь из девяти семей группы *Unique* сообщают о заболеваниях глаз. Наиболее распространен нистагм (6 случаев), явные аномалии рефракции — дальнозоркость или близорукость (5 случаев), а также страбизм (косоглазие; 5 случаев). Из-за него один ребенок мог использовать лишь один глаз. Только одна семья сообщила об аномалии развития зрительного нерва, передающего информацию в мозг.

“У него нет нарушений зрительного нерва, но есть серьезное расстройство зрения. Он не смотрит на лица, не следит за движением, но узнает то, что часто видит”. (4 года и 9 месяцев)

“Симптомы как при близорукости, но очки не помогают. Врачи говорят, что со временем зрение может улучшиться”. (8 лет)

■ Слух

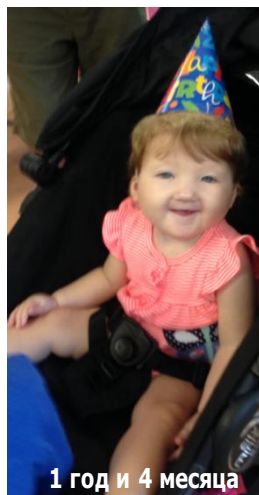
У детей с интерстициальной делецией 8p12 проблемы со слухом возникают нечасто. У одного 12-летнего мальчика подозрение на нейросенсорную и кондуктивную тугоухость (Cau 2005). При кондуктивном варианте имеется препятствие к проведению звука через среднее ухо ко внутреннему.

Нейросенсорный вариант проявляется при патологии внутреннего слухового отдела.

Нейросенсорная тугоухость необратима. У другого мальчика кондуктивная тугоухость возникла на фоне сращения костной ткани во внутреннем ухе (Cohen 1991).

Единственная патология, о которой сообщали семьи группы *Unique*, — экссудативный средний отит (флюктуирующий характер нарушения слуха; часто встречается у маленьких детей).

“Ушные каналы очень узкие, но слышит хорошо”.



1 год и 4 месяца

■ Половое созревание и половые органы

У детей с хромосомными отклонениями наблюдаются незначительные аномалии развития половых органов, чаще у мальчиков.

Среди девяти мальчиков, описанных в медицинской литературе (Kitani 1988; Ostergaard 1989; Lux 1990; Stratton 1992; Okamoto 1995; Devriendt 1999; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Cau 2005; Stewart 2007), у шести наблюдалось неопущение яичка (крипторхизм), у четырех — микропенис, у трех — паховая грыжа.

Микропенис может быть следствием гипогонадотропного гипогонадизма.

Половые органы (яички у мужчин и яичники у женщин) вырабатывают гормоны. Этот процесс контролируют гормоны, синтезируемые в мозге. Гормоны, вырабатываемые в половых органах (тестостерон у мужчин и эстроген у женщин), запускают процесс полового созревания: у мужчин начинается рост волос на теле, увеличивается пенис и яички, повышается выработка семенной жидкости; у женщин увеличивается грудь и начинается менструальный цикл. При гипогонадотропном гипогонадизме в половых органах вырабатывается недостаточно гормонов. Это приводит к замедленному, неполному половому созреванию или его отсутствию.

Гипогонадотропный гипогонадизм есть у пяти человек, описанных в медицинской литературе (Beighe 1977; Stratton 1992; Vermeulen 2002; Dodé 2003; Klopocki 2006). У брата с сестрой отмечались нарушения полового развития, но в качестве причины гипогонадотропный гипогонадизм указан не был. Этот диагноз также не упоминается при описании одного 12-летнего мальчика, у которого был микропенис и анозмия (потеря обоняния) (Cau 2005). Анозмия может появиться при гипогонадотропном гипогонадизме. Это явление также называется синдромом Каллмана. У одного мужчины на фоне гипогонадотропного гипогонадизма наблюдалась сниженная фертильность (Vermeulen 2002; Dodé 2003). У некоторых нельзя было оценить фертильность в силу возраста. Стимулировать половое созревание у молодых людей с гипогонадотропным гипогонадизмом можно путем введения гормонов.

По мнению врачей, гипогонадотропный гипогонадизм у людей с делецией вызван

утратой гена *FGFR1* на участках 8p11.22.3, в пределах координат 41.510. 739—41.754.280 (см. «Исследования», стр. 15) (Dodé 2003).

Только один из восьми мальчиков группы *Unique* родился с неопустившимися яичками, но это удалось исправить в ходе небольшой операции, при которой мальчику также удалили паховую грыжу. У одной девочки нет обоняния. У двух подростков, девочки и мальчика, половое созревание началось позже возрастной нормы.



■ Прочие особенности

У двух детей с делецией 8p12 были частые инфекции дыхательных путей (Beighle 1977; Cau 2005). Один мальчик умер в два с половиной года от тяжелой инфекции дыхательных путей. У него также был порок сердца (Ostergaard 1989). 9-летняя девочка страдала эпилепсией (Chilcote 1987). У одного мальчика в 13 месяцев была крестцовая ямка (Kitatani 1988). У другого мальчика имелись патологии левой почки (Stewart 2007). У одной девочки наблюдались пониженная выработка слезной жидкости, нарушение чувствительности к боли, нарушение сна, периферическая нейропатия, поражение нервов кистей и стоп (Kloroski 2006). Одному мальчику провели операцию из-за укорочения ахиллова сухожилия. У его сестры с такой же делецией был сахарный диабет. Кроме того, на фоне сращения нескольких шейных позвонков у нее сформировалась кривошея (Cohen, 1991). У одного мальчика были аномалии зубов (Cau, 2005).

К иным особенностям в группе *Unique* относятся:

■ Проблемы с зубами (6), в том числе позднее появление зубов (2), отсутствие молочных зубов (1), позднее выпадение молочных зубов (1); повышенное истирание, эрозия или разрушение коренных зубов (3); отсутствие коренных зубов (1).

■ Нарушения сна (4), в том числе проблемы с засыпанием после пробуждения ночью (2); недостаточный сон (2).

■ Гипермобильность суставов (3).

■ Затрудненное дыхание, требующее хирургического вмешательства (2), трахеостомии (введение дыхательной трубки), а также хронические респираторные инфекции и их последствия; супраглоттопластика (усечение эластичной ткани вокруг голосовых связок при ларингомалиции), дополнительная подача кислорода ночью при центральном и обструктивном апноэ сна.



4 года и 6 месяцев



К иным особенностям в группе *Unique* относятся:

- Искривление позвоночника (2), в том числе сколиоз (1) и искривление, возникающее при попытках уравновесить положение тела (1). Ямка у основания позвоночника.
- Эпилепсия (1); подозрение на абсанс — малый эпилептический припадок (1).
- Необъяснимые эпизоды головокружения, которые могут возникать при повышении температуры тела.
- Болезнь Гиршпрунга, вызывающая непроходимость кишечника (1); лечится хирургическим путем: формируется колостома, каловые массы отводятся в специальный мешок, прикрепленный к отверстию в брюшной стенке. Еще у одного ребенка были запоры.
- Задержка дыхания (1) вплоть до потери сознания, когда ребенок расстроен.
- Высокий уровень холестерина, несмотря на здоровое питание (1).
- Различные аллергии и экземы у детей (1).



“Наш сын очень жизнерадостный. Он почти всегда доволен (хотя его настроение может поменяться за считанные секунды), любит обниматься, слушать, как кто-то поет ему, и точно знает, какая музыка ему по душе, а какая — нет. У него отлично получается собирать мозаику, хотя мелкая моторика развита довольно слабо. Каждый день он дарит нам любовь, радость и повод гордиться, прямо как его старший брат, у которого нарушений здоровья нет”. (8 лет)

Если у человека с интерстициальной делецией 8p12 признаки делеции практически не проявляются, будет ли развиваться заболевание по такому же сценарию у его родственников?

Сложно сказать, поскольку известно мало случаев, когда носителями делеции являются сразу несколько членов семьи (Chilcote 1987; Cohen 1991).

Почему так происходит?

При зачати генетический материал родителей копируется в яйцеклетку и сперматозоид, из которых впоследствии развивается плод. Механизм копирования генетического материала несовершенен, и иногда в генетическом коде детей случайным образом возникают редкие мутации, которых нет в ДНК родителей. Врачи называют это явление *de novo*. Мутации происходят произвольно, независимо от образа жизни людей или других факторов. У большинства родителей детей с делецией 8p12 это отклонение не обнаруживается. В медицинской литературе описан случай, когда дети унаследовали делецию от матери (Cohen 1991). Некоторые клетки ее организма несли делецию. Но признаков или симптомов делеции у женщины не было, так как часть хромосомы 8, отсутствующая у ее детей, имела в виде отдельного фрагмента в других ее клетках. Поэтому при рождении ребенка с делецией важно провести анализ хромосом обоих родителей. Предотвратить делецию невозможно. В этом никто не виноват.

Это произойдет снова?

Риск рождения еще одного ребенка с редким хромосомным отклонением определяется генетическим кодом родителей. Если у матери и отца нормальный набор хромосом, вероятность повторения мутации крайне мала. Однако есть небольшой риск того, что некоторые яйцеклетки матери или сперматозоиды отца подвержены мутациям («гонадный мозаицизм»). Это означает, что маленькая вероятность рождения еще одного ребенка с отклонениями у родителей с невыявленными мутациями все же есть. В медицинской литературе был описан случай двух сестер с делецией 8p12 (Chilcote 1987).

Вероятность рождения еще одного ребенка с хромосомной мутацией растет, когда один из родителей — носитель делеции короткого плеча хромосомы 8. Ситуация в каждой семье уникальна, поэтому оценить вероятность мутации поможет только клинический генетик. Он также расскажет о возможностях проведения пренатальной диагностики или преимплантационной генетической диагностики (ПГД). Для проведения ПГД необходимо экстракорпоральное оплодотворение и биопсия эмбрионов. В матку матери переносят только здоровые эмбрионы. Если же родители выбирают естественное зачатие, то выявить хромосомные отклонения у ребенка можно с помощью пренатальной диагностики, включая биопсию хориона или амниоцентез.

Приложение

Результаты хромосомного анализа

При интерстициальной делеции 8p12 и других участков короткого плеча хромосомы 8 возможны следующие результаты:

arr[hg19] 8p22p12(18656021_36218432)x1

arr При анализе была использована технология микрочипов для сравнительной геномной гибридизации (CGH) или SNP-олигонуклеотидных микрочипов.

hg19 Геном человека, версия сборки 19. Это контрольная последовательность ДНК, с которой сопоставляются номера пар оснований в исследуемой ДНК

8p22p12 фрагмент ДНК между участками **22** и **12** короткого (**p**) плеча хромосомы **8** утерян.

(18 656 021_36 218 432)x1 Аномалия ДНК выявляется при сопоставлении номеров пар оснований — конкретных участков, на которых произошли хромосомные изменения. В данном примере аномалия ДНК обнаружена между парами оснований **18 656 021** и **36 218 432**. Имеется только одна копия указанного фрагмента ДНК (x1). В норме должно быть две копии каждой хромосомы. Значит, одна копия конкретного фрагмента ДНК утрачена, следовательно, такая аномалия ДНК называется делецией. Если вычесть меньшее число из большего, то получится 17 562 411 пар оснований (17,562 т. п. о. или 17,56 млн п. о.). Врачи называют это протяженной делецией 8p22p12, размер которой составляет 17,56 млн п. о.



ДНК

1 пара оснований = п. о.
1 000 пар оснований = 1 т. п. о.
1 000 000 пар оснований =
млн п. о.

46,XY,del(8)(p11.1p21.1)

46

Общее число хромосом в клетках.

XY

Две половые хромосомы: XY у мужчин/ XX у женщин.

del(8)

Делеция (**del**), утрата генетического материала в хромосоме 8.

(p.11.1p21.1)

Утерянная часть хромосомы **8** относится к короткому (p) плечу хромосомы 8 и включает в себя участки с **11.1** по **21.1**

(Chilcote 1987).

Изучение делеции 8p

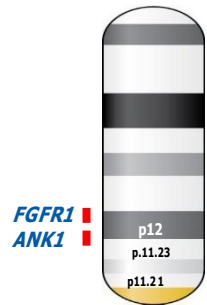


Симптомы при интерстициальной делеции 8p12 могут быть обусловлены утратой генетического материала и генов в этой части хромосомы. Важно точно определить утерянный участок и его длину. Сравнив особенности людей с делецией, ученые выделили гены, способствующие появлению симптомов делеции короткого плеча хромосомы 8.

В более ранних исследованиях ученые установили, что ген *FGFR1* на участках 8p11.23—3 между парами оснований 41, 510, 739_41, 754, 280 может отвечать за гипогонадотропный гипогонадизм (см. стр. 11—12).

Ген *ANK1* на участке 8p11.21 между парами оснований 41, 510, 739_41, 754, 280 отвечает за наследственный сфероцитоз (см. «Новорожденные», стр. 4—5) (Lux 1990).

Установить роль отдельных генов важно для будущих исследований. Напрямую к улучшению лечения это может не вести. Более того, особенности, часто встречающиеся при делеции определенного гена, проявляются не всегда. Риск рождения ребенка с хромосомным отклонением определяют так же другие генетические факторы и факторы экологии.



Короткое плечо хромосомы 8

“Наш сын — очень веселый и отзывчивый мальчик. Когда ему тяжело, он терпит, ждет нашей помощи. В плохом настроении он почти не бывает — только если у него что-то не так. Так здорово наблюдать за его маленькими шажками. Как будто смотришь в замедленной съемке, как он растет. Он доволен жизнью, и пока мы, как родители, живем в постоянной суете и заботах, он показывает нам главное: как хорошо просто дышать и наслаждаться моментом, не думая о будущем”. (4 года и 9 месяцев)

Поддержка и информация



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE
United Kingdom
Тел./факс: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique — это благотворительная негосударственная организация, функционирующая благодаря финансовой поддержке в виде грантов и пожертвований. Если вы хотите поддержать наш проект, сделайте пожертвование на сайте www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp
Помогите нам помочь вам!

Брошюра создана при поддержке: благотворительной организации FondsNutsOhra, национального информационного центра генетических исследований Erfocentrum, ассоциации VGnetwerken и ассоциации клинической генетики (VKGN) в Нидерландах.



Unique информирует о форумах и сайтах других организаций, которые могут быть полезны семьям, ищущим информацию и поддержку. Это не означает, что мы подтверждаем их содержание или несем ответственность за представленную на них информацию. Настоящая брошюра не заменяет личную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических заболеваний и их лечения, необходимо проконсультироваться со специалистом. Научная информация о генетических нарушениях быстро обновляется и несмотря на то, что информация в брошюре считается наиболее актуальной на момент публикации, некоторые данные со временем могут измениться. Группа *Unique* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет уже опубликованные материалы. Материал подготовлен Лаурой ван Дюссен, доктором медицинских наук, сотрудником Erfocentrum (Dr Laura van Dussen, MD, Erfocentrum, Netherlands), совместно с группой *Unique* и проверен профессором К. ван Рафенсвай-Артс (Prof Dr C. van Ravenswaaij-Arts, UMC Groningen) и Мике ван Леувен (Mieke van Leeuwen, VGnetwerken). Особая благодарность выражается Аннет ван Бетюв (Annet van Betuw, компания организационного консультирования VanBetuwAdvies), Марье де Киндерен (Marja de Kinderen, компания по управлению проектами и организации обучения PROK), Джойс Шалер (Joyce Schaper, благотворительный фонд Chromosome Foundation) и Саре Винн, бакалавру наук (с отличием), кандидат наук Имперского колледжа Лондона (Sarah Wynn, Unique). Версия 1 2016 hg19. (LvD-PM)

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта Unique. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию выполнили Опарина Наталья Вячеславовна, врач-лабораторный генетик лаборатории медицинской генетики ФГБНУ «РНЦ имени академика Б. В. Петровского», заведующая лабораторией цитогенетики ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия., и Мартемьянова Анастасия Ивановна, биолог лаборатории цитогенетики, ЦПМ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия. Russian translation 2024 (EV/AP)

Copyright © Unique 2016

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре компаний Англии и Уэльса

Номер в реестре благотворительных организаций 1110661
Регистрационный номер 5460413