

Как часто встречается синдром Тимоти?

Синдром Тимоти встречается очень редко. Первое описание синдрома в медицинской литературе было в 1995 году, но на обнаружение гена, ответственного за его развитие, ушло еще много лет. На данный момент (2020 год) в медицинской литературе описано менее ста случаев. Так как информации о синдроме становится все больше, то и вероятность того, что в ближайшие годы его обнаружат у гораздо большего количества детей, повышается.

Почему же это произошло?

При формировании половых клеток (яйцеклетки и сперматозоида) генетический материал многократно копируется. Копирование генетического материала не всегда происходит идеально, поэтому иногда в генетическом коде детей происходят спонтанные изменения, которых не было в ДНК их родителей. Такие изменения происходят сами по себе и не зависят от образа жизни, питания или окружающей среды. В их возникновении никто не виноват. У большинства детей, у которых на сегодняшний день диагностирован синдром Тимоти, изменения в гене *CACNA1C* произошли случайно, и у родителей этих изменений нет. Такие изменения называют «de novo», то есть возникшие впервые в семье. Тем не менее, у некоторых родителей в нескольких (но не во всех) клетках был обнаружен патогенный вариант гена *CACNA1C* (такое явление называется мозаицизмом). Это значит, что они могут передать этот генетический вариант своим детям.

Может ли это повториться?

Риск рождения еще одного ребенка с редким генетическим отклонением зависит от генетического кода родителей. Если доказано, что изменение в гене *CACNA1C* произошло de novo, то есть ни у кого из родителей его нет, вероятность рождения еще одного ребенка с синдромом Тимоти крайне мала (меньше 1%). Существует определенная вероятность рождения ребенка с синдромом *CACNA1C*, если у одного из родителей есть генетический мозаицизм. О вероятности возникновения синдрома именно в вашей семье расскажет врач-генетик.

Поддается ли синдром Тимоти лечению?

На сегодняшний день синдром Тимоти неизлечим. Однако, зная диагноз, специалисты смогут подобрать ребенку подходящие обследования и лечение его симптомов.

Рекомендации по медицинскому обследованию

Дети с синдромом Тимоти должны находиться под наблюдением многопрофильной медицинской группы, включающей кардиолога. Во время операции нужно тщательно подбирать тип анестезии. В ходе операции и в период восстановления рекомендуется уделить серьезное внимание сердцу и уровню сахара в крови. Благотворное влияние может оказать как раннее физиотерапевтическое вмешательство, так и помощь в социальной адаптации. Прием повышенных доз магния может помочь при проблемах со стулом и при мигрени, которая также может доставлять дискомфорт.

Служба информационной поддержки



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями,
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey
RH8 9EE, UK.
Телефон: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Сайты, группы в Facebook и другие ссылки:

Сайт: <https://timothysyndrome.org.uk/>
Группа в Facebook: Timothy Syndrome and LongQT 8 — support group
Объединение «Синдром Тимоти» (Timothy Syndrome Alliance) — это благотворительная организация, зарегистрированная в Англии (номер регистрации 1185523). Цель организации — помощь в обучении, обмене опытом и проведении исследований для семей с детьми с синдромом Тимоти и со всеми другими патогенными вариантами гена *CACNA1C*.



Присоединитесь к группе UniqUe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой. UniqUe - это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Данная брошюра не может заменить профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, генетических отклонений и симптоматического лечения, семьям необходимо проконсультироваться со специалистом. Информация, представленная в данной брошюре, является актуальной на момент публикации, но, поскольку область интерпретации генетических вариантов развивается стремительно, некоторые факты позднее могут измениться. UniqUe старается быть в курсе последних изменений и по мере необходимости обновляет опубликованные брошюры. Данная брошюра была подготовлена доктором Кэтрин Тимоти (Katherine Timothy), объединением «Синдром Тимоти» (Timothy Syndrome Alliance) и фондом UniqUe. Проверено Кэтрин Тимоти. Версия 1 (AP). Copyright © UniqUe 2020
Перевод выполнен в рамках волонтерского переводческого проекта UniqUe кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Поляк Маргарита Евгеньевна, врач-генетик, к.м.н., лаборатория медицинской генетики, ФГБНУ "Российский Научный Центр Хирургии им. Б.В. Петровского", Москва, Россия. Russian translation 2021 (EV/ML/AP). Copyright © UniqUe 2021
Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями
Номер в реестре благотворительных организаций Англии и Уэльса 1110661.
Регистрационный номер в реестре компаний 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Синдром Тимоти *CACNA1C*



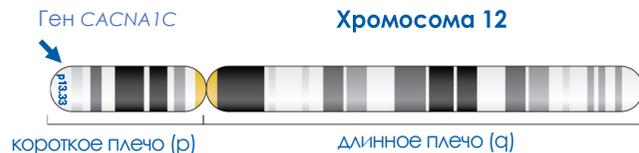
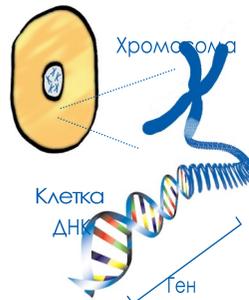
rarechromo.org

Что такое синдром Тимоти?

Синдром Тимоти — это редкое генетическое состояние, которое вызывает целый ряд проблем со здоровьем. К настоящему моменту у большинства детей с синдромом Тимоти описаны болезни сердца и задержка в развитии. Дети с этим синдромом могут иметь и другие особенности, включая слабый иммунитет и нарушения в работе эндокринной системы (то есть нарушения в работе желез, выделяющих гормоны). Синдром Тимоти назван в честь описавшей его Кэтрин Тимоти.

Что вызывает синдром Тимоти?

Синдром Тимоти вызывают определенные изменения гена *CACNA1C* (также их называют патогенными вариантами). *CACNA1C* - это аббревиатура от полного названия гена «кальциевый канал L-типа Cav1.2». В названии заложено описание функции гена. Кальциевые каналы отвечают за поступление кальция в различные клетки нашего организма, что, в свою очередь, запускает целый ряд важных процессов. Ген *CACNA1C* расположен на конце короткого плеча (p) хромосомы 12 на участке 12p13.33.



В наших клетках находится по две копии хромосомы 12 и, следовательно, по две копии гена *CACNA1C*. Синдром Тимоти развивается, когда изменена только одна копия гена *CACNA1C*. Другими словами, это синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, так как изменения происходят в аутосоме (любой из хромосом 1-22, за исключением половых хромосом X и Y) и симптомы проявляются при изменении только одной копии гена (доминантный тип).

Проблемы со здоровьем

У большинства детей с синдромом Тимоти выявлены следующие осложнения:

- Нарушения в работе сердца, в частности - аномальная электрическая активность сердца. В таком случае сердцу нужно больше времени между ударами на «перезарядку» (это явление еще называется удлинением интервала QT), что может привести к не нормальной частоте сердечных сокращений или нерегулярному сердечному ритму (аритмии).
 - Нарушение строения сердца [в том числе ОАП (открытый артериальный проток), ТФ (тетрада Фалло), ДМПП (дефект межпредсердной перегородки), ДМЖП (дефект межжелудочковой перегородки) и другие].
 - Задержка физического и социального развития, а также особенности психического развития. К последним относятся РАС (расстройство аутистического спектра), СДВ (синдром дефицита внимания), СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), ОКР (обсессивно-компульсивное расстройство), шизофрения и другие психические отклонения.
 - Иммунодефицит (который может привести к частым инфекциям дыхательных путей, бронхов и гортани).
 - Нарушения в работе эндокринной системы (в том числе проблемы с поджелудочной железой, надпочечниками и щитовидной железой).
 - Нарушение функции гладкой мускулатуры, проявляющееся в том числе заболеваниями желудочно-кишечного тракта (часто встречаются запоры).
 - Нарушение функции скелетной мускулатуры, в том числе низкий мышечный тонус (гипотония).
 - Челюстно-лицевые аномалии, синдактилия пальцев кистей и стоп (сращение двух или более пальцев руки или ноги).
 - Неярко выраженные аномалии зубов, кожи, глаз и/или волос.
- ### У некоторых детей с синдромом Тимоти выявлены:
- Низкий уровень сахара в крови (гипогликемия), особенно на фоне инфекций и в результате продолжительного голодания.
 - (Рекомендуется перекус перед сном. Крайне нежелательно голодание длительностью более 10 часов. Во время болезни рекомендуется регулярно принимать богатые сахаром жидкости).
 - Судороги (внезапная отклоняющаяся от нормы электрическая активность мозга).
 - Необычно низкая температура тела (гипотермия).

Развитие

■ Физическое развитие

У детей с синдромом Тимоти наблюдаются задержки основных этапов физического развития, таких, как умение ходить, прыгать и бегать.

■ Интеллектуальное развитие и способность к обучению

У некоторых детей с синдромом Тимоти были диагностированы трудности в обучении от легкой до средней степени выраженности. Такие дети имеют особые образовательные потребности.

■ Язык и речь

Часто встречаются значительные задержки развития речи. Детям проще воспринимать речь, чем говорить самим.

■ Поведение

В целом у детей с синдромом Тимоти нарушено социальное развитие. Большинство детей стеснительные, хотя иногда встречаются чрезмерно общительные дети. У нескольких детей были диагностированы нарушения нервно-психического развития, например, аутизм.

Типы синдрома Тимоти

Синдром Тимоти вызывают различные варианты гена *CACNA1C*, и в соответствии с этим выделяют три различных типа синдрома Тимоти. Синдром Тимоти первого типа (TS1) - часто выявляется при рождении, если у новорожденного обнаружены серьезные нарушения работы сердца и синдактилия. Генетическое тестирование выявляет изменение аминокислоты G406R в экзоне 8A гена *CACNA1C*. Синдром Тимоти второго типа (TS2) - часто выявляется при рождении, если у новорожденного обнаружены очень серьезные нарушения работы сердца, часто гипотония, но при этом нет синдактилии или других физических аномалий. Генетическое тестирование выявляет изменение аминокислоты G406R в экзоне 8 (не 8A). Синдром Тимоти третьего типа - это атипичный вариант синдрома Тимоти. Он часто выявляется при рождении, если у новорожденного обнаружены мультисистемные проблемы со здоровьем, которые в большинстве случаев (но не всегда) включают нарушения в работе сердца и пороки кистей рук. Генетическое тестирование выявляет патогенный вариант гена *CACNA1C*, отличный от генетических вариантов, приводящих к синдрому Тимоти первого и второго типа. Всем детям с подозрением на синдром Тимоти необходимо провести полное секвенирование гена *CACNA1C*, чтобы определить тип синдрома.