

Насколько распространён TBR1-ассоциированный синдром?

TBR1-ассоциированный синдром встречается крайне редко - не более 40 диагностированных случаев (на 2020 год) по всему миру. При этом большое число людей живет без диагноза. Отсутствие характерных симптомов усложняет задачу врачей, поэтому поставить диагноз возможно только с помощью секвенирования ДНК.

Почему это произошло?

При зачатии генетический материал родителей копируется в половые клетки, из которых в дальнейшем развивается плод. Процесс передачи генетической информации не всегда проходит идеально, поэтому иногда в генетическом коде детей возникают случайные мутации, которых нет в ДНК родителей. TBR1-ассоциированный синдром возникает, когда одна из этих случайных мутаций затрагивает ген TBR1. Подобные мутации происходят у всех биологических видов, в том числе и у людей, и не связаны с образом жизни или поведением.

Может ли это повториться?

Риск рождения ребенка с редким генетическим отклонением зависит от генетического кода родителей. В большинстве семей данная генетическая мутация произошла впервые, в виде TBR1-ассоциированного синдрома у ребёнка. Такое изменение называется de novo. Когда родители не имеют данного синдрома, риск рождения ещё одного ребёнка с таким синдромом крайне мал (<1%). Данное изменение может присутствовать в яйцеклетке или сперматозоиде и не обнаруживается в результате стандартного анализа крови. При TBR1-ассоциированном синдроме у одного из родителей риск передачи мутации гена TBR1 составит 50%. По имеющимся данным, никто из диагностированных с TBR1-ассоциированным синдромом пока что не стал родителем. Ситуация каждой семьи индивидуальна, поэтому только консультант по генетическим вопросам может дать семье конкретный совет.

Это можно вылечить?

Синдром является неизлечимым. Однако, зная диагноз, специалисты смогут подобрать ребенку подходящие обследования и лечение. Возможно, в будущем появятся новые методы лечения.

Группы в Facebook и другие ссылки:

Три группы об отклонениях гена TBR1 в Facebook:

<https://www.facebook.com/groups/508232163293215>

<https://www.facebook.com/groups/TBR1gene>

<https://www.facebook.com/%C3%81varo-GEN-TBR1-974245972744292>

Форум на французском сайте, посвящённом редким заболеваниям:

<https://forums.maladiesraresinfo.org/tbr1-t2980.html>

Рекомендации по обследованию

- Необходимо выяснить особые потребности ребёнка, чтобы в школе он смог получить дополнительную помощь
- Наравне с продолжительным наблюдением у врача, также важно, как можно раньше, обратиться к логопеду, физиологу и эрготерапевту.
- Может понадобиться помощь невролога или психоневролога.
- Может понадобиться консультация психиатра, специалиста по расстройствам аутистического спектра.
- При необходимости нужен контроль питания, в том числе зондовое питание в младенчестве
- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) для измерения электрической активности мозга при подозрениях на судорожный синдром
- Может потребоваться проверка зрения
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга
- Долгосрочное наблюдение у детского дефектолога
- Посещение специалиста по клинической генетике (расшифровка результатов генетических тестов, советы по планированию беременности и т.д.)
- Консультация врача-ортопеда при необходимости

Служба информационной поддержки



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

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Присоединитесь к группе Unique, чтобы получить дополнительную информацию, поддержку и контакты семей с аналогичными хромосомными нарушениями. Unique – это негосударственная благотворительная организация. Финансовая поддержка осуществляется исключительно за счет грантов и пожертвований. Вы также 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 о диагностированных генетических отклонениях, симптомах и их лечении обращайтесь к специалистам. Информация, представленная в данной брошюре, является актуальной на момент публикации, но, поскольку область генетических изменений развивается стремительно, некоторые факты позднее могут измениться. Unique старается быть в курсе последних изменений и по мере необходимости обновляет опубликованные брошюры. Эта брошюра была составлена доктором Софи Ханбо (Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Франция) и группой Unique (AP) Версия 1 (AP), Версия 1.1 (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 Кокорина Ольга Сергеевна, врач - генетик, врач - лабораторный генетик, ИНВИТРО, Клиника Фомина, Москва, Россия.

Russian translation 2021 (EV/AP)

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

TBR1-ассоциированный синдром



rarechromo.org

Что такое *TBR1*-ассоциированный синдром?

TBR1-ассоциированный синдром возникает из-за изменений в гене *TBR1* или при его делеции.

У детей с *TBR1*-ассоциированным синдромом выявляются трудности в нервно-психическом развитии. У них могут отмечаться задержка в развитии и нарушения интеллекта от легкой до тяжелой степени. У 75% пациентов обнаруживались аутистические черты. Прочие особенности *TBR1*-ассоциированного синдрома встречаются редко и не являются специфичными.

Проявления *TBR1*-ассоциированного синдрома

У многих детей присутствуют:

- Задержка в развитии
- Умственная отсталость различной степени
- Аутистические черты
- Расстройства поведения (чаще всего - синдром дефицита внимания и агрессия)
- Гипотония (низкий мышечный тонус/мышечная вялость) и задержка развития мелкой моторики

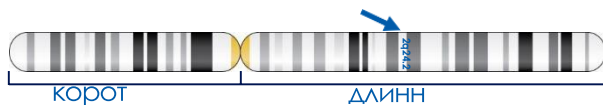
Другие возможные проявления синдрома:

- Особенности строения лица
- Особенности строения скелета
- Синдром задержки роста плода
- Атипичные движения
- Судорожный синдром / аномальная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) при отсутствии судорог
- Атипичные результаты МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга
- Запоры
- Трудности при кормлении
- Маленький размер головы (микроцефалия)

TBR1 и хромосома 2q24.2

Ген *TBR1* расположен в середине длинного плеча (q) 2-й хромосомы, в регионе 2q24.2. Его название является аббревиатурой названия белка (T-box brain transcription factor 1), который он кодирует.

TBR1 Хромосома 2



В наших клетках находится по две копии 2-ой хромосомы и, соответственно, две копии гена *TBR1*. *TBR1*-ассоциированный синдром возникает вследствие неправильного функционирования одной из копий гена *TBR1*.

Это может произойти из-за наличия изменения (мутации) в гене, которое мешает его нормальному функционированию. Также причиной может быть делеция целого гена, либо его части. Другая копия гена *TBR1* и ее функция остаются без изменений. Такое генетическое изменение проявляется аутосомно-доминантно, поскольку изменение происходит на аутосоме (одна из неполовых хромосом – с 1-ой по 22-ю пару)), и симптоматика присутствует при поражении только одной копии гена (доминантно).

Ген *TBR1* играет множество ролей в генетическом контроле развития и функционирования всего организма. Белок *TBR1* специфичен для головного мозга, он особенно активно экспрессируется в коре. *TBR1* регулирует экспрессию (активную работу) различных генов, связанных с интеллектуальными нарушениями и и различными вариантами расстройства аутистического спектра.

Развитие

■ Физическое развитие

Дети с *TBR1*-ассоциированным синдромом учатся ходить сами, но с возможной задержкой. Причиной задержек может быть гипотония и/или гипермобильность суставов.

■ Обучение

Дети с *TBR1*-ассоциированным синдромом обычно имеют трудности в обучении, и у них часто выявляют задержку умственного развития. Обычно они нуждаются в дополнительной помощи в школе. Несмотря на то, что многие дети посещают обычную начальную школу, учебная нагрузка в средней школе может оказаться им не по силам, в связи с чем они могут перейти на другую форму обучения или на специальную образовательную программу в обычной школе.

■ Поведение

Дети с редкими хромосомными и генными нарушениями часто испытывают трудности с контролем поведения, социализацией и/или в общении. Таким детям нужна поддержка и наблюдение у специалиста. При *TBR1*-ассоциированном синдроме часто встречаются расстройства поведения, в частности расстройства аутистического спектра, дефицит внимания, тревожность и агрессия. Тем не менее, родители характеризуют этих детей как счастливых и любящих.

■ Речь и язык

По имеющимся данным, все дети с *TBR1*-ассоциированным синдромом могут иметь задержку развития речи в различной степени. Некоторые дети совсем не говорят. Во избежание задержек развития необходимо, как можно раньше, распознать и устранить нарушения слуха и зрения.

■ Физическое развитие

Рост обычно нормальный. У некоторых детей отмечается низкий рост, но есть и высокие.

Проблемы со здоровьем

■ Неврологические отклонения

Низкий мышечный тонус (гипотония) и проблемы с мелкой моторикой в раннем детстве могут привести к задержке развития. У некоторых детей наблюдаются нарушения походки и атипичные движения, например, непроизвольные спазматические сокращения мышц (дистония), резкие отрывистые движения (хорея), тремор.

Посредством МРТ были обнаружены патологические изменения коры головного мозга и гиппокампа, а также тонкая, либо отсутствующая передняя комиссура (спайка). Эти отклонения являются следствием неправильного функционирования белка *TBR1* и объясняют когнитивные нарушения.

■ Судорожный синдром

Среди детей с *TBR1*-ассоциированным синдромом зарегистрированы случаи эпилептических припадков, в том числе с потерей сознания, тонико-клонические, а также генерализованные судороги. Тонические припадки характеризуются напряженными, застывшими мышцами, а клонические припадки сопровождаются непроизвольным сокращением мышц рук и ног. При генерализованных припадках происходит потеря сознания и непроизвольные движения конечностей. Эти симптомы поддаются обычному медикаментозному лечению как при эпилепсии. Патологические отклонения на ЭЭГ (электроэнцефалограмма) встречаются и при отсутствии судорожного синдрома.

■ Особенности строения лица

По имеющимся данным, чуть более половины детей с *TBR1*-ассоциированным синдромом имеют незначительные и неспецифические черты лица, такие как высокий или выраженный лоб, широкая переносица, длинный желобок между носом и верхней губой (губной желобок/ фильтрум), выступающая верхняя челюсть (прогнатия) и широкий рот.

■ Особенности строения скелета

Эти отклонения встречаются примерно у половины детей с данным синдромом. Они незначительны и сугубо индивидуальны. Например, встречается гипермобильность суставов, плоскостопие, искривление позвоночника (сколиоз) и/или деформация суставов.

Другие менее распространённые отклонения

■ **Запоры** беспокоят около 25% детей с *TBR1*-ассоциированным синдромом.

■ **Трудности при кормлении** встречаются в 15% случаев, описанных в медицинской литературе. Они могут привести к серьёзным осложнениям. Например, для лечения желудочно-пищеводного рефлюкса может потребоваться фундопликация по Ниссену.

■ **Страбизм** (косоглазие), обнаруженный у нескольких детей, остаётся единственным нарушением зрения при данном синдроме.