



Understanding Chromosome & Gene Disorders

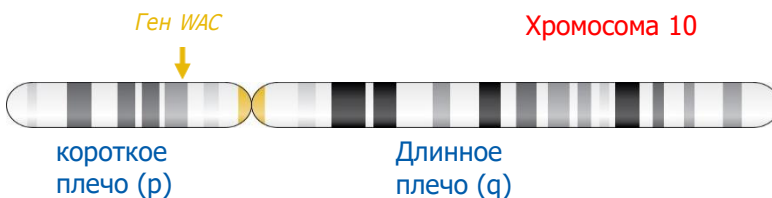
Синдром ДеСанто-Шинави / синдром WAC



rarechromo.org

Что такое синдром WAC?

Синдром WAC — это недавно открытое отклонение, которое возникает, когда одна из двух копий гена *WAC* перестает нормально функционировать. Причинами могут быть ошибки в структуре гена ([мутация](#)) или потеря участка хромосомы ([делеция](#)). Гены состоят из сложного химического вещества — [ДНК](#) — и представляют собой так называемую инструкцию по эксплуатации нашего организма, в которой описаны его функции, закономерности роста и развития. Гены расположены в нитевидных структурах, которые называются [хромосомами](#). В каждой клетке человека содержится 23 пары хромосом, — по одной от родителя в каждой паре, — в общей сложности 46 хромосом. Ген *WAC* расположен на хромосоме 10, и он кодирует белок, который играет важную роль в работе клеток и ДНК, в том числе в процессах развития мозга. Синдром WAC также называют синдромом [ДеСанто-Шинави](#) ([DESSH](#) или [DSS](#)).



Что такое синдром делеции 10p12p11 и как он связан с синдромом WAC?

Иногда при делециях теряется большой участок ДНК. Они затрагивают и соседние гены, среди которых может быть одна из копий гена *WAC*. Так происходит, например, при делеции 10p12p11, поэтому [синдром делеции 10p12p11](#) и синдром WAC имеют общие признаки.

На сегодняшний день в медицинской литературе описано 13 случаев делеции 10p12p11 у детей. У них схожие клинические симптомы, однако делеции у всех разные. В целом, делеция 10p12p11 и синдром WAC проявляются почти одинаково, но зачастую у детей с делецией 10p12p11, особенно в случаях с крупными делециями, проблем со здоровьем больше. Вероятно, это связано с утратой смежных генов, входящих в зону делеции 10p12p11. Речь идет о генах *LYZL1* и *SVIL*, которые иногда находятся в зоне делеции. Считается, что их потеря оказывает влияние на развитие аномалий сердца у детей с более крупными делециями.

Почему это случилось?

При зачатии генетический материал родителей (ДНК) копируется из яйцеклетки и сперматозоида, при слиянии которых развивается зигота (будущий эмбрион). Процесс копирования генетического материала (**репликация**) не всегда протекает гладко: иногда могут происходить случайные изменения (**мутации**), даже если родители ребенка полностью здоровы. Во всех семьях, о которых нам известно, изменения ДНК в гене *WAC* были выявлены впервые (генетики называют такие мутации *de novo*).

Хромосомные перестройки встречаются у детей по всему миру, независимо от их происхождения. Это естественный процесс, который случается даже в организмах растений и животных. Действия родителей до, во время или после беременности никак на него не влияют. Этот процесс заранее предупредить невозможно.

Может ли это повториться?

Если ни один из родителей не является носителем мутации гена *WAC*, выявленной у ребенка, вероятность рождения еще одного ребенка в данной семье с таким отклонением крайне мала. Исследования показали, что риск составляет менее 1%. Тем не менее, он есть, и это обусловлено редким явлением под названием «**гонадный мозаицизм**». В этом случае родитель является носителем генетической мутации, но она проявляется лишь в небольшой части яйцеклеток или сперматозоидов. По этой причине мутацию невозможно выявить с помощью анализа крови. Чтобы узнать о вероятности повторения мутации, родителям следует проконсультироваться с врачом-генетиком. Гонадный мозаицизм стал причиной развития синдрома *WAC* только в одном известном медицине случае.

Частые симптомы

Симптомы, характерные для большинства детей с синдромом *WAC*:

- Незначительные трудности в обучении, хотя даже у людей с одинаковым вариантом мутации *WAC* это может проявляться в разной степени
- Задержка в развитии

Другие проявления:

- Низкий мышечный тонус (гипотония), особенно затрагивающий область рта и горла, что приводит к плохой артикуляции (дизартрии) и затруднениям при глотании
- Поведенческие проблемы, включающие расстройство аутистического спектра, СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности), нарушение сна и тревожность
- Характерные черты лица: квадратная форма головы, глубоко посаженные удлиненные глаза, широкий рот и подбородок, а также незначительные аномалии развития ушей. Эти особенности проявляются не у всех людей и не обязательно вызваны синдромом *WAC*.

“У моей дочки «характерная» внешность, как у других детей с *DESSH*, но указать на конкретные черты лица не получается.” — 6 лет

Развитие

■ Физическое развитие

Развитие крупной моторики почти у всех детей происходит с задержкой: они позже учатся переворачиваться и ползать. Самостоятельно ходить начинают в возрасте от года до трех лет. Задержка в развитии наблюдалась у всех трех детей, обследованных группой *Unique*, при этом сидеть они начинали в возрасте от восьми до одиннадцати месяцев, а ходить — от двух до двух с половиной лет.

“ Она очень неуклюжая и часто падает, но, несмотря на это, ходит очень хорошо, широко шагает. Она сильная девочка, каждый раз упрямо встает, не расстраивается и не плачет. Кажется, она не любит показывать, что ей больно (похоже, у нее высокий болевой порог), и не хочет, чтобы мы суетились вокруг.”
— 6 лет

■ Обучение

У большинства детей с синдромом WAC наблюдается легкая степень интеллектуальной недостаточности (ИН). ИН в умеренной и тяжелой степени выявляют реже, чем в каждом пятом случае. Известные значения IQ варьируются от 44 до 98. Глубокое психо-когнитивное обследование некоторых детей выявило относительные трудности в навыках невербального общения, а также в поддержании внимания и концентрации. Базовые языковые навыки и словесная память развиваются хорошо.

“ У него потрясающая память. Сейчас, когда ему восемь и он больше разговаривает, мы понимаем, что он помнит события из детского сада, когда ему было три. Это удивительно, он ведь тогда не разговаривал и, казалось, не все понимал.” — 8 лет.

“ Когда нашей дочери было около года, мы понятия не имели, сможет ли она ходить и говорить. Сейчас ей пять лет, она ходит в обычную школу, где индивидуально занимается с преподавателем, и постоянно болтает. Она не перестает нас удивлять, и, хотя возникают проблемы с учебой, особенно с математикой, она не сдается и очень старается. Настрой у нее решительный, даже боевой. Она отлично читает, потому что хорошо помнит слова, а не расшифровывает их каждый раз заново.

Но во втором полугодии первого класса она начала отставать от сверстников. Мы подозреваем, что со временем это отставание станет только более явным, и родители детей с DSS в группе поддержки на Facebook подтвердили наши опасения. Несмотря на это она просто обожает ходить в школу и спокойно преодолевает трудности. У нее много друзей среди ребят.” — 6 лет

■ Поведение

Синдром WAC может проявляться в ряде поведенческих проблем. У детей выявляли СДВГ, аутизм, тревожность, расстройство сна и агрессию.

“ Врачи подозревали аутизм, но у него обнаружили не все признаки. Он сильно цепляется за распорядок дня, у него есть причудливые привычки и увлечения, но общаться с людьми ему нравится. Перед сном у него есть свои ритуалы, и укладывается он довольно долго. Один спать не любит. Может проснуться,

раскапризничаться и больше не уснуть, если кто-то не ляжет рядом. Мы обращались за помощью к сомнологу.” — *8 лет*

■ Речь

Почти у всех детей с синдромом WAC наблюдается задержка речевого развития. Говорить они начинают в возрасте от года и двух месяцев до пяти лет. Такие же результаты показали и дети, обследованные группой *Unique*. Лишь единицы не могут научиться говорить. В результате низкого мышечного тонуса в области рта и горла у некоторых детей возникают трудности с выговариванием звуков (дизартрия). Однако в более старшем возрасте почти все могут говорить полными предложениями.

“ Речь— наша самая большая трудность. В шесть лет у него обнаружили серьезное недоразвитие речи и артикуляции с возможной речевой диспраксией. Мы выучили язык жестов Макатон, чтобы ему помочь. Сейчас мы его уже не используем, но в целом этот язык очень удобный. Можно использовать для общения в семьях с нарушениями слуха. Логопед посоветовал нам платную терапию от Talk Tools. Мы оплатили ее сами, и не зря, — нашему мальчику действительно помогли.” — *8 лет*

“ Она отстает в речевом развитии приблизительно на год-полтора, предложения строит длинные и неуклюжие.” — *6 лет*

■ Навыки мелкой моторики

У детей с синдромом WAC нарушена мелкая моторика и зрительно-моторная координация. Обычно детям помогает физическая и эрготерапия.

■ Физическое развитие

Дети с синдромом WAC рождаются с нормальным весом и растут в обычном темпе.

В дальнейшем некоторые весят меньше нормы, а кто-то может набрать избыточный вес.

“ Пожалуй, контроль питания — это реальная проблема. — *6 лет*

Проблемы со здоровьем

■ Низкий мышечный тонус

Низкий мышечный тонус (гипотония) отмечается у примерно 50–75% детей и может сохраняться на протяжении всего детства, как у двоих из трех детей, обследованных группой *Unique*. Особенно сильно это проявляется в области рта и горла, что приводит к плохому произношению и трудностям с глотанием.

■ Трудности при кормлении

Отмечались трудности при кормлении новорожденных, в том числе забросы желчи в желудок. Детям с наиболее тяжелыми проявлениями синдрома WAC может потребоваться временное кормление через назогастральную трубку (вводится в желудок через нос).

“Он не мог питаться грудью, не получалось «ухватиться» губами. В возрасте двух недель мы перешли на искусственное вскармливание, но и с ним были проблемы — молоко вытекало у него изо рта. В три года он какое-то время принимал «Гевискон», чтобы не случалось забросов желчи. Еще были беспричинные приступы рвоты. Твердой пищей он всегда давился, и до сих пор часто ест с открытым ртом.” — *8 лет*

■ Запоры

Запоры наблюдались у нескольких детей с синдромом WAC. Вариантами лечения являются размягчители стула или слабительные средства. В особенно серьезных случаях могут помочь клизмы.

“Даже в младенчестве, когда он кушал только молочную смесь, кал был твердым и его можно было смыть из подгузника в унитаз. Вскоре после отлучения от груди у него начались запоры, и нам прописывали различные лекарства. В какой-то момент ситуация ухудшилась, и приходилось принимать их без перерыва. Сейчас пытаемся отучиться.” — *8 лет*

“Дочка страдала от запоров, особенно в младенчестве, и мы часто давали ей слабительные. Врачи говорили, что это из-за непереносимости глютена. В три года запоры прекратились.” — *6 лет*

■ Эпилепсия

Известно, что эпилепсией страдают несколько детей, включая двоих подопечных группы *Unique*. При первом подозрении нужно провести электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Встречались тонико-клонические и фебрильные судороги, провалы в сознании.

“Иногда у него вдруг закатывались глаза (врачи говорят, что это «афебрильные приступы пароксизма»). Один раз в сложный период у него случился припадок с потерей сознания (тонико-клонические судороги).” — *8 лет*

“У нее синдром Веста [разновидность детского эпилептического синдрома, для которого характерны судороги, нарушения биоэлектрической активности головного мозга (гипсаритмия) и интеллектуальная недостаточность].” — *6 лет*

■ Нарушения зрения

Сообщалось о широком спектре патологий, касающихся глаз и зрения. В их числе — беспричинное снижение зрения, корковое нарушение (мозг не может

распознать объекты, которые видят глаза), дальновзоркость и страбизм (косоглазие).

“ У него получается закатить глаза так, что видны только белки. Похоже, он делает это специально. Еще мы заметили, что он нечувствителен даже к очень яркому свету — не моргает и не отворачивается. Не знаю, как это объяснить. Мы постоянно наблюдаемся у офтальмолога, и врачи говорят, что никаких патологий нет.” — 8 лет

“ У нее очень хорошее зрение.” — 6 лет

■ Рецидивирующие респираторные инфекции

Почти у половины детей, упомянутых в медицинской литературе, наблюдали рецидивирующие респираторные инфекции. Чаще всего они возникали в детстве. Также были замечены случаи астмы и патологический тип дыхания.

“ Легкие — ее слабое место. Каждая простуда перерастает в легочную инфекцию со свистящими хрипами.” — 6 лет

■ Аномалии развития головного мозга

У некоторых детей обнаружены аномалии головного мозга. Чаще всего сообщают об увеличении желудочков (вентрикуломегалии) или расширении полости между двумя оболочками мозга (субарахноидального пространства). Это влияет на способность организма выводить спинномозговую жидкость из мозга, что приводит к гидроцефалии — скоплению жидкости в мозге. Встречаются такие аномалии достаточно редко. В более редких случаях диагностировали межполушарную асимметрию.

“ В 10 месяцев сделали МРТ. Оно показало участки с «белыми пятнами» [изменение белого вещества головного мозга]. Через год сходили на повторное МРТ. Белые пятна исчезли.” — 6 лет

■ Избыточный рост волос (гирсутизм)

У некоторых детей наблюдали избыточное оволосение частей тела, на которых волосы обычно отсутствуют или растут в небольшом количестве. Из трех детей, обследованных группой *Unique*, эта аномалия выявлена у двоих.

■ Другие врожденные пороки

Описан широкий спектр врожденных пороков, однако они встречаются не у всех детей с синдромом WAC. Были обнаружены патологии почек, окклюзия слезного канала, аномалии дыхательного горла (трахеи), дисплазия тазобедренных суставов, потеря слуха, пороки развития стоп и кистей рук, снижение иммунитета из-за рецидивирующих инфекций, снижение числа лейкоцитов или тромбоцитов в крови, диафрагмальная грыжа (недоразвитие мышечной перегородки между брюшной и грудной полостями, из-за чего органы брюшной полости смещаются в грудную).

Как правило, дети с делециями 10p12p11, которые включают как *WAC*, так и соседние гены, имеют более серьезные проблемы со здоровьем, чем дети с мутациями только гена *WAC*. Патологии сердца чаще всего наблюдают у детей с делециями 10p12p11.

Рекомендации

При постановке диагноза:

- Контроль питания при необходимости
- Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) при подозрении на эпилепсию
- Проверка зрения
- Лечение запора при необходимости
- Диагностика нарушения глотания при необходимости

После постановки диагноза:

- Постоянное наблюдение у детского дефектолога
- Поддержка развития речи
- Физическая терапия и эрготерапия при необходимости
- Регулярные проверки зрения

Семьи рассказывают...

“ Он настоящий озорник в самом лучшем смысле слова! Часто шалит, чтобы рассмешить окружающих. Прячет игрушки и спрашивает, где они, а потом говорит, что знал с самого начала. Мы просим его: «Скажи, я люблю маму». А он отвечает: «Я люблю Хоуп» (Хоуп — это соседская собака). Потом вовсе хохочет и все-таки повторяет: «Я люблю маму». Он всей душой любит младшую сестренку. Обожает обнимать ее и изо всех сил старается рассмешить!” — 3 года

“ Она очень открытая и милая малышка! Ей нравится всем помогать и всех радовать.” — 6 лет

“ Он необыкновенный, часто шутит и смешит нас. Чтобы занять его, мы придумываем интересные игры. Он любит играть с сестрой или со всей семьей. Он отлично понимает шутки, сейчас его начало забавлять то, что он видит по телевизору. Нас это очень радует.” — 8 лет

Публикации

Abdelhedi et al (2016). A de novo 10p11.23-p12.1 deletion recapitulates the phenotype observed in WAC mutations and strengthens the role of WAC in intellectual disability and behavior disorders. *Am J Med Genet A*. 2016 Jul;170(7):1912-7. PMID: 27119754

DeSanto et al (2015). WAC loss-of-function mutations cause a recognisable syndrome characterised by dysmorphic features, developmental delay and hypotonia and recapitulate 10p11.23 microdeletion syndrome. *J Med Genet*. Nov;52(11):754-61. PMID: 26264232

Lugtenberg et al (2016). De novo loss-of-function mutations in WAC cause a recognizable intellectual disability syndrome and learning deficits in *Drosophila*. *Eur J Hum Genet*. Aug;24(8):1145-53. PMID: 26757981

Mroczkowski et al (2014). Interstitial 10p11.23-p12.1 microdeletions associated with developmental delay, craniofacial abnormalities, and cryptorchidism. *Am J Med Genet A*. Oct;164A(10):2623-6. PMID: 25073539

Okamoto et al (2012). Deletion at chromosome 10p11.23-p12.1 defines characteristic phenotypes with marked midface retrusion. *J Hum Genet*. Mar;57(3):191-6. PMID: 22258158

Shahdadpuri et al (2008). Pseudoarthrosis of the clavicle and copper beaten skull associated with chromosome 10p11.21p12.1 microdeletion. *Am J Med Genet A*. Jan 15;146A(2):233-7.

Sosoi et al (2015). Prenatal and postnatal findings in a 10.6 Mb interstitial deletion at 10p11.22-p12.31. *J Hum Genet*. Apr;60(4):183-5. PMID: 25652353

Uehara et al (2018). Three patients with DeSanto-Shinawi syndrome: Further phenotypic delineation. *Am J Med Genet A*. 2018 Jun;176(6):1335-1340. PMID: 29663678

Vanegas et al (2018). DeSanto-Shinawi Syndrome: First Case in South America. *Mol Syndromol*. 2018 May;9(3):154-158. PMID: 29928181

Varvagiannis et al (2017). WAC-Related Intellectual Disability. PMID: 29190062

Wentzel et al (2011). Genomic and clinical characteristics of six patients with partially overlapping interstitial deletions at 10p12p11. *Eur J Hum Genet*. Sep;19(9):959-64. PMID: 21522184

Группы в Facebook и другие сайты

<https://www.dessh.org/> - The DESSH:

Некоммерческое сообщество родственников детей с синдромом ДеСанто-Шинави было создано, чтобы выявлять новых пациентов, способствовать новым исследованиям и собирать средства для оказания помощи в лечении DESSH.



<https://www.facebook.com/groups/dessh/> - Закрытая группа для родителей/ близких родственников пациентов. Требуется подтверждение заявки.

https://www.facebook.com/curedessh/?modal=admin_todo_tour

Информация и поддержка



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

Присоединяйтесь к сообществу *Unique*, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой

Unique — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счет грантов и пожертвований. Вы можете сделать пожертвование на нашем официальном сайте www.rarechromo.org/donate Пожалуйста, помогите нам помочь вам!

Unique указывает ссылки на внешние источники, чтобы предоставить семьям необходимую информацию и поддержку. Мы не несем ответственность за достоверность всего содержания этих источников.

Брошюра не заменяет профессиональную медицинскую консультацию. По всем вопросам, касающимся здоровья, диагностики генетических отклонений и их лечения, семьям необходимо проконсультироваться со специалистами. На момент публикации в брошюре предоставлена наиболее актуальная информация, но в связи с активным развитием генетики со временем данные могут устареть. Группа *Unique* старается быть в курсе последних изменений и, по мере необходимости, переиздает ранее опубликованные брошюры. Брошюра составлена доктором М. Р. Ф. Рейндерс, Департамент клинической генетики при Медицинском центре Маастрихтского университета+, Нидерланды, и Клэр Андерсен совместно с Приской Миддлмисс (*Unique*) 2019 Версия 1 (CA)

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 осуществила Коровко Анастасия Игоревна, врач-генетик, ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия. Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © Unique 2019

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями.

Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661.

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413