СИНДРОМ ЦЕЛЬВЕГЕРА У ПАЦИЕНТА С СУДОРОЖНЫМ СИНДРОМОМ, ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ И УСТАНОВЛЕННЫМ ПАТОГЕННЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ PEX1

Зобикова Ольга Леонидовна[1], Румянцева Наталья Владимировна[1], Бучель Юрий Юрьевич[1], Зиновик Александр Валентинович[1], Сивицкая Лариса Николаевна[2]

[1] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» 220053, ул. Орловская 66, г.Минск, Беларусь

[2] Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии национальной академии наук Беларуси» 220072, ул. Академическая 27, г.Минск, Беларусь

E-mail: olya_zobikova@mail.ru

Ключевые слова Синдром Цельвегера; ген PEX1; кортикальные дисплазии; симптом «двойной коры»

Введение. Пероксисомные болезни — это группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний, связанных с нарушением биогенеза и метаболизма пероксисом [1].

Выделяют несколько клинических фенотипов, которые описывались в ранних публикациях как отдельные нозологии: синдром Цельвегера (тяжелая форма), неонатальная адренолейкодистрофия (промежуточная) и болезнь Рефсума (легкая). В настоящее время все они рассматриваются в рамках единого спектра. Этиологической причиной указанных заболеваний являются патогенные мутации в генах *PEX1- 6*, *PEX10*, *PEX11β*, *PEX12-14*, *PEX16*, *PEX19* и *PEX26*. Из них мутации в *PEX1* составляют до 70% всех случаев, описанных при тяжелой форме (синдроме Цельвегера) [2]. В группу пероксисомных заболеваний также включена точечная ризомелическая хондродисплазия 1 типа, которая клинически значимо отличается от спектра Цельвегера. Она связана с мутациями в гене *PEX7* и проявляется системной скелетной дисплазией [2].

Синдром Цельвегера — это наиболее распространенное пероксисомное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и дебютом в младенческом возрасте. Встречается с частотой 1 на 50 000 живорожденных [2]. К типичным клиническим проявлениям синдрома относят характерные черепно-лицевые дисморфии, диффузную мышечную гипотонию, судороги, нарушения слуха и зрения, поражение печени и почек, кортикальные дисплазии. Нейровизуализация имеет важное клиническое значение в диагностике данного заболевания, особенно в тех случаях, когда нет четко выраженной симптоматики [3].

Цель исследования. Установить причину заболевания у ребенка с судорожным синдромом и задержкой развития, определить риск рождения потомства с данной патологией.

Материалы и методы. Пробанд — мальчик в возрасте 3,5 месяцев. Оценка физического развития ребенка проведена с использованием программы «WHO-Anthro», МРТ головного мозга — на аппарате «Ungenia 1.5T» компании «Philips Medical Systems». Уровни аминокислот, ацилкарнитинов определялись из сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Молекулярно-генетическое исследование геномной ДНК пробанда, полученной из образцов буккального эпителия, выполнено с использованием панели TruSight One Sequencing Panel (Illumina Inc., USA), результаты верифицированы секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Из анамнеза известно, что мальчик — первый ребенок в семье, от первой беременности. Родители — здоровы, не исключают кровного родства. В 33 недели гестации по данным пренатального УЗИ у плода диагностирована вентрикуломегалия. Ребенок родился в сроке 42 недели гестации путем экстренного кесарево сечения (брадикардия у плода), с массой 3190,0 гр (46,3 рс), длиной тела — 50,0 см (67,0 рс), окружностью головы — 33 см (22,9 рс) и оценкой по шкале Апгар 8/7. В первые сутки жизни у ребенка развился приступ клонико-тонических судорог. С рождения у мальчика отмечалась задержка психо-моторного развития, трудности вскармливания за счет бульбарных нарушений.

Первичный осмотр ребенка врачом-генетиком проведен в возрасте 3,5 месяцев. На момент осмотра масса составляла 4770,0 гр (2,5 рс), длина тела — 60,0 см (35,3 рс), окружность головы — 40,0 см (50,2 рс). Наблюдались черепно-лицевые дисморфии: высокий выступающий лоб, большой родничок 4,5 × 5,0 см, широкая плоская переносица, гипертелоризм, эпикант, высокое небо, микрогения. Определялись выраженная генерализованная мышечная гипотония, проявляющаяся «позой лягушки» при осмотре, отсутствием моторных навыков и задержка психо-речевого развития. Скрининговый тест на нарушения слуха (отоакустическая эмиссия) не пройден. При офтальмологическом осмотре установлена врожденная гипертрофия пигментного эпителия сетчатки.

На ЭЭГ зафиксирована высокоамплитудная пик-волновая активность. По данным МРТ головного мозга установлена ламинарная (линейная) гетеротопия больших полушарий, проявляющаяся симптомом «двойной коры», и отсутствие визуализации валика мозолистого тела. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровней трансаминаз. По результатам ТМС определялось повышенное содержание ацилкарнитинов с очень длинной цепью и лизинофосфатидилхолинов, характерное для нарушений пероксисомного бета-окисления.

Молекулярно-генетическое исследование установило наличие мутации c.1473dupT (p.I492fs) в экзоне 13 гена *PEX1* в гомозиготном состоянии. В клинико-генетических базах данных (NCBI, ClinVar, HGMD) она зарегистрирована как «патогенная», приводящая к нарушению биогенеза пероксисом и развитию синдрома Цельвегера. У родителей диагностировано носительство данной мутации в гетерозиготном состоянии.

Заключение. Клинические симптомы, наблюдаемые у ребенка, соответствуют классическому фенотипу синдрома Цельвегера. Аномалии кортикальной организации являются характерными проявлениями пероксосомных заболеваний. В большинстве описанных случаев заболевания диагностируются полимикрогирия, пахигирия, гетеротопия [3]. Ламинарная гетеротопия, является редким нарушением нейрональной миграции и, как правило, связана с мутациями генов *LIS1*, *DCX*, *XLIS*Результаты МРТ, диагностированные в нашем наблюдении, расширяют спектр кортикальных дисплазий у пациентов с синдромом Цельвегера.

Поскольку родители являются гетерозиготными носителями мутации c.1473dupT (p.I492fs) в гене *PEX1*, генетический риск рождения потомства с синдромом оценивается как высокий и составляет 25%. С учетом информативности семьи возможно планирование персонифицированной диагностики данной нозологии при подготовке к беременности (предимплантационное тестирование) или во время беременности (установление генотипа плода).

Литература:

1. Braverman N.E., Raymond G.V., Rizzo W.B. et al. Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines //J.Mol. Genet. Metab. — 2016. — Vol.117. — P.313–321.
2. Steinberg S.J., Dodt G., Raymond G.V., Braverman N.E., Moser A.B., Moser H.W. Peroxisome biogenesis disorders // J. Biochim. Biophys. Acta — 2006. — Vol.1763 –P. 1733–1748.
3. Van der Knaap M.S., Wassmer E., Wolf N.I., Ferreira P., Topçu M., Wanders R.J., Waterham H.R. MRI as diagnostic tool in early-onset peroxisomal disorders // J. S. Neurology. –2012. –Vol 78(17). P. — 1304–1308