



Асфиксическая торакальная дисплазия, обусловленная мутациями в гене DYNC2H1

Лазаревич А.А., Мясников С.О.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Асфиксическая торакальная дисплазия (АТД) (синдром Жене) — редкая, часто летальная, аутосомно-рецессивно наследуемая остеохондродисплазия, относящаяся к группе цилиопатий. Характеризуется узкой колоколообразной грудной клеткой с короткими ребрами, что приводит к возникновению гипоплазии легких и легочной недостаточности после рождения. Трубочатые кости могут быть укорочены по ризомелическому типу или не изменены. Возможна постаксиальная полидактилия, у 30% пациентов развивается терминальная стадия почечной недостаточности, реже отмечаются фиброз печени и поражение сетчатки.

АТД вызвана мутациями в генах интрафлагеллярного транспорта (ИФТ), посредством которого осуществляются доставка и удаление компонентов, необходимых для поддержания структуры и функций цилии, включая ген моторной субъединицы ИФТ динеина-2 (DYNC2H1). Генетическая гетерогенность и большой «размер» гена DYNC2H1 (90 экзонов) затрудняют молекулярную диагностику АТД. Мутации в данном гене описаны также при синдромах коротких ребер-полидактилии 2-го и 3-го типов.

Цель исследования. Установление нозологической формы остеохондродисплазии, определение риска для жизни и здоровья пробанда, повторения в семье при проведении медико-генетического консультирования.

Пациенты и методы. Пробанд — мальчик в возрасте первых суток. Образец ДНК, выделенный из лейкоцитов крови методом солевой экстракции, исследован методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения с использованием панели TruSight Inherited Disease Sequencing Panel, Illumina.

Результаты. Ребенок от 4-й беременности 4-х срочных родов, родился в сроке 37 нед путем кесарева сечения (по показаниям матери). Физические показатели при рождении: рост — 54 см, вес — 3430 г (50 р.с.), окружность головы — 37 см (95 р.с.), грудной клетки — 28 см (менее 3 р.с.). Оценка по шкале APGAR — 6/ИВЛ. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью вследствие гипоплазии легких. При осмотре генетиком определялись выступающий лоб, западающая переносица, короткая шея, крайне узкая грудная клетка, сосочковый гипертелоризм, ризомелическое укорочение конечностей, эквинороварусная деформация стоп

легкой степени. По данным рентгенограммы установлены резко укороченные ребра, деформация ключиц, укорочение плечевых и бедренных костей с измененными метафизами, горизонтально расположенные вертлужные впадины с диспластичными внутренними краями, образующими симптом «трезубца». При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено. Клинический диагноз: АТД. По данным молекулярно-генетического тестирования установлено компаунд-гетерозиготное носительство мутаций в гене DYNC2H1: с.9044А>G (Asp3015Gly), с.2992С>Т (Arg998*). При анализе доступных данных литературы установлено, что наиболее частой причиной возникновения АТД являются мутации в гене DYNC2H1. Идентифицированы миссенс-, нонсенс-, мутации сдвига рамки считывания, сайта сплайсинга или делеции гена DYNC2H1, при этом ни у одного из пациентов не описаны гомозиготные нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга. Мутации в гене DYNC2H1 в первую очередь приводят к поражению скелета и не связаны со значительным поражением почек, печени и поджелудочной железы, что отличается от клинических данных у пациентов с АТД, вызванной мутациями в гене IFT140, где была описана высокая частота заболевания почек и ретинопатии. В нашем наблюдении поражение почек и сетчатки не выявлено. Этим объясняется более высокая частота выживаемости пациентов с мутациями в гене DYNC2H1 по сравнению с пациентами, несущими мутации в других генах, ответственных за возникновение АТД. Однако описана вариабельность степени поражения грудной клетки между пациентами с разными мутациями в гене DYNC2H1, а также между сибсами с идентичными генотипами DYNC2H1, что затрудняет прогноз для жизни и здоровья пробандов.

Заключение. АТД характеризуется широкой вариабельностью фенотипа и степени тяжести клинической картины. Основным проявлением АТД, обусловленной мутациями в гене DYNC2H1, является системное поражение скелета. Молекулярно-генетическая диагностика имеет первостепенное значение для подтверждения диагноза у пробанда, что позволяет оценить риск повторного рождения ребенка с АТД в данной семье и планировать пренатальную диагностику.