

УДК: 575.113.1:612.6.051:616.25-003.2:616.424

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ ХРОМОСОМНОЙ АБЕРРАЦИИ У РЕБЕНКА С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ



I. В. Ластівка

© Ластівка Ірина Володимирівна (Україна) – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці; КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня», пр. Незалежності, 98, м. Чернівці, 58029; e-mail: lastivkairina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9088-1301.

© Irina Lastivka (Ukraine) – PhD in Medicine, Associate Professor Department of Pediatrics and Medical Genetics, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Regional Children's Clinical Hospital, 98 Nezalezhnosti avenue, Chernivtsi, 58029; e-mail: lastivkairina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9088-1301.

© Ластивка Ирина Владимировна (Украина) – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии и медицинской генетики, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», КМУ «Областная детская клиническая больница», пр. Незалежності, 98, г. Черновцы, 58029; e-mail: lastivkairina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9088-1301.



В. В. Анцупова

© Анцупова Віта Вячеславівна (Україна) – к.мед.н., асистент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», навчальний корпус, вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, 58001; e-mail: vitaantsupova@ukr.net; ORCID: 0000-0002-7849-2602.

© Vita Antsupova (Ukraine) – PhD in Medicine, Assistant Professor of the Department of Physiology named after Ya. D. Kirshenblat, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Educational Building, 2 Bogomolets street, Chernivtsi, 58001; e-mail: vitaantsupova@ukr.net; ORCID: 0000-0002-7849-2602.

© Анцупова Вита Вячеславовна (Украина) – к.мед.н., асистент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», навчальний корпус, вул. Богомольця, 2, г. Черновцы, 58001; e-mail: vitaantsupova@ukr.net; ORCID: 0000-0002-7849-2602.



Г. О. Суворова-Григорівч

© Суворова-Григорівч Ганна Олександрівна (Україна) – к.мед.н., доцент кафедри психіатрії, наркології, неврології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, офіс 609, Північний корпус, пл. Свободи, 6, м. Харків, 61077, e-mail: aagrigorovich@karazin.ua; ORCID: 0000-0002-9843-9286.

© Hanna Suvorova-Grigorevich (Ukraine) – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Neurology and Medical Psychology of V.N. Karazin Kharkiv National University, Northern building, 6 Svobody Square, Kharkiv, 61077; e-mail: aagrigorovich@karazin.ua; ORCID: 0000-0002-9843-9286.

© Суворова-Григорівч Анна Александровна (Украина) – к.мед.н., доцент кафедри психіатрії, наркології, неврології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, офіс 609, Северный корпус, пл. Свободы, 6, г. Харьков, 61077; e-mail: aagrigorovich@karazin.ua; ORCID: 0000-0002-9843-9286.



О. В. Гришньєва

© Гришньєва Олена Володимирівна (Україна) – асистент кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Харківський національний медичний університет, пр. Науки 4, корпус А, м. Харків; 61000; пошукувач кафедри психотерапії Харківської академії післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176; e-mail: elena1969lena1969@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6704-8541.

© Olena Grishnjaeva (Ukraine) – Assistant Professor of the Department of Public Health and Healthcare Management, Kharkiv National Medical University, 4 Nauky avenue, building A, Kharkiv, 61000; postgraduate student of the Department of Psychotherapy, Academy of Postgraduate Education, 58 Amosov street, Kharkiv, 61176; e-mail: elena1969lena1969@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6704-8541.

© Гришньєва Елена Владимировна (Украина) – асистент кафедри общественного здоровья и управления охраны здоровья, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки 4, корпус А, г. Харьков, 61000; соискатель кафедры психотерапии, Харьковской академии последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков; 61176; e-mail: elena1969lena1969@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6704-8541.



І. Р. Тимофійчук

© Тимофійчук Інга Романівна (Україна) – доцент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», навчальний корпус, вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, 58001; e-mail: inga10051973@ukr.net; ORCID: 0000-0003-2617-9697.

© Inga Tymofiychuk (Ukraine) – Associate Professor of the Department of Physiology named after Ya. D. Kirshenblat, HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Educational Building, 2 Bogomolets street, Chernivtsi, 58001; e-mail: inga10051973@ukr.net; ORCID: 0000-0003-2617-9697.

© Тимофійчук Інга Романівна (Україна) – доцент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата, ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», навчальний корпус, вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, 58001; e-mail: inga10051973@ukr.net; ORCID: 0000-0003-2617-9697.

№ 9, 2018, стор. 11–16

ANGELMAN SYNDROME: A CLINICAL CASE OF COMPLEX CHROMOSOMAL ABERRATION IN A CHILD WITH A DELAY OF PSYCHOPHYSICAL DEVELOPMENT

Abstract.

In the structure of the genetic causes of Angelman syndrome, homogeneous disomy of paternal origin on chromosome 15 with translocation is about 1%. It is accompanied by unexpressed phenotypic manifestations, with a low incidence of convulsive paroxysms and satisfactory physical development of patients. The article presents a clinical case of complex chromosomal aberration of chromosome 15 in a child with Angelman syndrome and congenital malformations (nonunion of the thoracic lymphatic duct). During the examination, a whole range of different research methods were used: somatogenetic, clinical and genealogical, cytogenetic, molecular genetic, instrumental, clinical laboratory, biochemical, and others. A psycho-neurological examination of this child was also conducted. Based on a cytogenetic examination and a comparative genomic hybridization study, an abnormal male karyotype was detected in the patient: *de novo*: 45, XY, der (15) t (15; 15) (q10; q10) dup (15) (q13q11). Using the FISH method, the isodicentric chromosome 15 of parental origin was found, which was formed by two cen15 and contained two copies of the critical region (15) (q11q13) of Prader-Willi / Angelman syndrome, which is commonly called the "Proximal inverted duplication - invdup (15)". Phenotypic manifestations in partial trisomy along the long arm of paternal origin with isodicentric chromosome 15 with inverted duplication of the proximal region are described. As a result of the work, it was determined that children with congenital malformations and delayed psychophysical development, as well as their parents necessarily need medical genetic counseling and the use of modern molecular genetic diagnostic methods for verification of the diagnosis. Sick children, the karyotype of which has an isodicentric chromosome of 15 paternal origin, which contains two copies of the critical region (15) (q11q13) of Prader-Willi / Angelman syndrome, may have marked main clinical symptoms and craniofacial dysmorphism characteristic of Angelman syndrome.

Key words:

Angelman syndrome, homogeneous disomy, delayed psychophysical development, congenital chylothorax.

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ ХРОМОСОМНОЙ АБЕРРАЦИИ У РЕБЕНКА С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХОФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Аннотация.

В структуре генетических причин синдрома Ангельмана однородительская дисомия отцовского происхождения по хромосоме 15 с транслокацией составляет около 1%. Сопровождается невыраженными фенотипическими проявлениями, с низкой частотой проявления судорожных пароксизмов и удовлетворительным физическим развитием больных. В статье приведен клинический случай сложной хромосомной aberrации хромосомы 15 у ребенка с синдромом Ангельмана и врожденным пороком развития (несращение грудного лимфатического протока). При обследовании был использован целый комплекс различных методов исследования: сомато-генетический, клинко-генеалогический, цито-генетический, молекулярно-генетический, инструментальный, клинко-лабораторной, биохимический и другие. Также было проведено психоневрологическое обследование этого ребенка. На основании проведенного цитогенетического обследования и исследования методом сравнительной геномной гибридизации у пациента был выявлен аномальный мужской кариотип *de novo*: 45,XY,der (15)t(15;15) (q10;q10)dup(15)(q13q11). Методом FISH была обнаружена изодигетрическая хромосома 15 родительского происхождения, которая была сформирована двумя cen15 и содержала две копии критической области (15) (q11q13) синдрома Прадера-Вилли/Ангельмана, что принято называть «Проксимальной инвертированной дубликацией – invdup (15)». Описаны фенотипические проявления при частичной трисомии по длинному плечу изодигетрической хромосомы 15 отцовского происхождения с инвертированной дубликацией проксимального участка. В результате работы была определено, что дети с врожденными пороками развития и задержкой психофизического развития, а также их родители обязательно нуждаются в медико-генетическом консультировании и применении современных молекулярно-генетических методов диагностики для верификации диагноза. Больные дети, кариотип которых имеет изо-

дицентрическую хромосому 15 отцовского происхождения, которая содержит две копии критической области (15)(q11q13) синдрома Прадера-Вилли/Ангельмана могут иметь выраженные основные клинические симптомы и черепно-лицевые дизморфизмы, характерные для синдрома Ангельмана.

Ключевые слова: синдром Ангельмана, однородительская дисомия, задержка психофизического развития, врожденный хилоторакс.

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СКЛАДНОЇ ХРОМОСОМНОЇ АБЕРАЦІЇ У ДИТИНИ З ЗАТРИМКОЮ ПСИХОФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ.

Анотація.

У структурі генетичних причин синдрому Ангельмана однобатьківська дисомія батьківського походження по хромосомі 15 з транслокацією становить близько 1%. Супроводжується невираженими фенотипними проявами, з низькою частотою прояву судомних пароксизмів і задовільним фізичним розвитком хворих. У статті наведено клінічний випадок складної хромосомної аберації хромосоми 15 у дитини з синдромом Ангельмана і вродженою вадою розвитку (незрощення грудного лімфатичного протоку). При обстеженні був використаний цілий комплекс різних методів дослідження: сомато-генетичний, клініко-генеалогічний, цито-генетичний, молекулярно-генетичний, інструментальний, клініко-лабораторної, біохімічний та інші. Також було проведено психоневрологічне обстеження цієї дитини. На підставі проведеного цито-генетичного обстеження і дослідження методом порівняльної геномної гібридизації у пацієнта був виявлений аномальний чоловічий каріотип *de novo*: 45, XY, der (15) t (15; 15) (q10; q10) dup (15) (q13q11). Методом FISH була виявлена ізодіцентрична хромосома 15 батьківського походження, яка була сформована двома *cen*15 і містила дві копії критичної області (15) (q11q13) синдрому Прадера-Віллі/Ангельмана, що прийнято називати «Проксимальною інвертованою дуплікацією - *invdup* (15)». Описано фенотипічні прояви при частковій трисомії по довгому плечу ізодіцентричної хромосоми 15 батьківського походження з інвертованою дуплікацією проксимальної ділянки. В результаті роботи було визначено, що діти з вродженими вадами розвитку і затримкою психофізичного розвитку, а також їх батьки обов'язково потребують медико-генетичного консультування та застосування сучасних молекулярно-генетичних методів діагностики для верифікації діагнозу. Хворі діти, каріотип яких має ізодіцентричну хромосому 15 батьківського походження, яка містить дві копії критичної області (15) (q11q13) синдрому Прадера-Віллі/Ангельмана можуть мати виражені основні клінічні симптоми і черепно-лицьові дизморфизми, характерні для синдрому Ангельмана.

Ключові слова: синдром Ангельмана, однобатьківська дисомія, затримка психофізичного розвитку, вроджений хилоторакс.

Вступ

Синдром Ангельмана (СА) – хвороба, яка проявляється затримкою розвитку психічних та фізичних функцій у дітей. Частота СА в популяції коливається від 1:10 000 до 1:40 000 осіб, серед дівчат та хлопців зустрічається однаково часто, проте у кожного 20-го пацієнта з розумовою відсталістю діагностують СА (частота у цій когорті сягає 4,8%) [1–4]. Вперше захворювання у 1965 році описав педіатр із Великобританії Гаррі Ангельман, який назвав цю хворобу «синдром щасливої маріонетки». Лікар спостерігав трьох пацієнтів із порушенням мовлення або з його відсутністю, але зі збереженням невербальних комунікативних навичок; зі статокінетичними розладами (атаксічна хода, неконтрольовані різкі хаотичні рухи, які нагадують рухи маріонетки); з гіперактивністю, епілептичними нападами, зниженням уваги. У хворих відзначалась доброзичлива поведінка, неприродньо щасливий вигляд у поєднанні зі спалахами сміху. 1982 року синдром запропонували називати ім'ям лікаря Ангельмана [2; 3].

1995 року доктором Вільямсом та співавторами вперше були запропоновані діагностичні критерії СА (табл.).

Хромосомні та генні порушення. Завдяки розвитку сучасних методів діагностики вроджених та спадкових хвороб наприкінці 80-х років ХХ століття СА віднесли до захворювань, які пов'язані з хромосомними мікроделеціями та геномним імпринтингом. Вважається, що причиною даного синдрому є делеція ділянки 15q11-q13 у довгому плечі хромосоми 15 материнського успадкування (дефектну хромосому хворим дітям передають саме матері). Якщо дитина отримує хромосому з патологією в цій ділянці від батька, в неї розвивається синдром Прадера-Віллі.

Через 10 років потому в цій критичній ділянці було знайдено тісно пов'язаний із функцією нервових синапсів ген UBE3A, який експресується в мозочкових клітинах Пуркінє і у нейронах гіпокампу тільки з материнської хромосоми. UBE3A є одним з невеликої кількості генів, які пов'язані із геномним імпринтингом. Делеція цього сегмента в материнській хромосомі, як і батьківська дисомія по хромосомі 15 (коли обидві 15 хромосоми у пацієнта від батька) призводять до синдрому Ангельмана.

Ці дані свідчать, що унікальний регіон 15q11-q13 відповідає за «геномний імприн-

Таблиця

Діагностичні критерії синдрому Ангельмана

Обов'язкові симптоми	<ul style="list-style-type: none"> – виражена затримка психічного розвитку; – порушення мовлення (відсутність мови та мінімальне використання слів); – рецептивне невербальне спілкування; – атаксія; – тремор кінцівок; – специфічна поведінка (гіперактивність, стереотипії)
Підтримуючі критерії	<ul style="list-style-type: none"> – нормальний перебіг перинатального періоду; – затримка розвитку з 6–12 років; – відсутність прогресуючої втрати набутих навичок; – нормальні результати метаболічних, гематологічних та біохімічних лабораторних тестів; – відсутність структурних змін у головному мозку за даними МРТ або КТ
Часті ознаки	<ul style="list-style-type: none"> – світлий колір волосся та райдужки; – гіпопігментація шкіри; – постнатальна мікроцефалія, – епілепсія, – порушення сну; – часта слинотеча; – порушення ковтання, труднощі з годуванням у грудному віці; – підвищена чутливість до тепла; – патологічна тяга до води, особливо що тече з крана; – ЕЕГ у вигляді високоамплітудних розрядів повільних комплексів, гостра-повільна хвиля частотою 2–3 Гц
Черепно-лицевий дизморфізм	<ul style="list-style-type: none"> – мікроцефалія; – пласка потилиця з «канавкою»; – гіпоплазія середньої частини обличчя; – глибоко посаджені очі; – косоокість; – прогенія; – прогнатія; – протрузія язика; – широкий відкритий рот; – «гостре» підборіддя; – широкі міжзубні проміжки
Дифдіагностика	<ul style="list-style-type: none"> – ДЦП, аутизм

тинг», що обумовлює різну експресію гена залежно від материнського або батьківського успадкування. Білок, що кодується UBE3A, регулює деградацію непотрібних клітинних білків і бере участь у розвитку нервової системи. В той час, як в більшості тканин вираженість UBE3A з обох алелей однакова, у головному мозку активна лише материнська копія. Припускається, що мутація в локусі 15q11-q13 призводить до зниження кількості рецепторів гамма-

аміномасляної кислоти (ГАМК-рецепторів) типу А. Непрямим підтвердженням цієї гіпотези є виявлення при нейрохімічному дослідженні у хворих на СА вираженого зниження кількості ГАМК-рецепторів у мозочку, що поєднується з втратою клітин Пуркін'є [1–4].

На сьогодні відомо 4 генетичних механізми виникнення СА, і всі вони пов'язані з порушенням функції UBE3A:

- 1) мутація de novo – делеція в локусі 15q11-q13 (80% усіх випадків);
- 2) дисомія по батьківській лінії при втраті передачі материнського локусу (5% випадків);
- 3) дефект центру імпринтинга (5%);
- 4) мутація материнської копії гена убіквітин-протеїн лігази (ген UBE3A) (5–10%).

У більшості випадків СА ці генетичні зміни стаються випадково (спорадично), але близько 3–5% можуть бути успадкованими. Приблизно у 8% пацієнтів з СА генетичний дефект не ідентифікується. У структурі генетичних причин СА до 1% приходить на одnobатьківську дисомію (батьківська лінія) по хромосомі 15 із транслокацією; а також є рідкісні випадки зі структурними перебудовами в ізохромосомі 15 батьківського походження. Ризик успадкування таких генетичних дефектів наближається до 100% [1; 3; 4].

Існує залежність між важкістю клінічних проявів СА та типом генетичної передачі захворювання. За наявності делеції хромосомі 15 материнського походження в локусі 15q11-q13 вираженість розумових та мовлених порушень максимальна; також спостерігається найбільш злоякісний перебіг епілепсії. При одnobатьківській дисомії, успадкованій від батька по хромосомі 15 основні фенотипічні прояви хвороби не виражені, з низькою частотою наявності судомних пароксизмів і задовільним фізичним розвитком хворих [2; 5; 6].

Мета дослідження

Мета дослідження полягає в обґрунтуванні необхідності медико-генетичного консультування та застосування сучасних молекулярно-генетичних методів діагностики з метою верифікації діагнозу в дітей з вродженими вадами та затримкою психофізичного розвитку, а також у вивченні і описі фенотипічних проявів у дитини зі структурними перебудовами ізохромосомі 15 (батьківська лінія).

Матеріали і методи дослідження

Обстежена сім'я, в якій стався випадок народження дитини з вродженим хілотораксом та затримкою психофізичного розвитку. Використано сомато-генетичний, клініко-генеалогічний, цито- та молекулярно-генетичний, інструментальний (УЗД, МРТ, ЕЕГ, РЕГ), кліні-

ко-лабораторний, біохімічний методи дослідження. Проведено психоневрологічне обстеження пацієнта.

Результати дослідження та їх обговорення

Вперше на консультацію до лікаря-генетика хворий потрапив у 5 місяців за направленням педіатра та дитячого невролога з діагнозом «Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром рухових порушень, підвищення нервово-рефлекторної збудливості». Мати скаржилася на неспокійний поверхневий сон у дитини, подовженням періоду активного неспання, труднощі засипання, сіпання кінцівок.

Пробанд – хлопчик, 3 місяці, дата народження – 28.01.2015 р., від III вагітності, яка перебігала на тлі токсикозу, багатоводдя; від III пологів на 36 тижні вагітності шляхом кесаревого розтину в терміновому порядку у зв'язку з важкою асфіксією. Дитина потрапила під спостереження лікарів на 33-му тижні внутрішньо-утробного розвитку в зв'язку з пренатально встановленим діагнозом: «Уроджена вада розвитку. Незрощення грудної лімфатичної протоки. Двобічний хілоторакс» (ультразвукове дослідження плода). Народжувала мати в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (ПАГ). Маса при народженні – 3380 г, довжина тіла – 52 см.

Відразу після народження було проведено пункцію та дренування плевральної порожнини, отримано 40,0 мл серозної рідини; проводилися дренування та повторні пункції лівої плевральної порожнини. Впродовж двох перших місяців життя хворий знаходився в реанімації, пізніше – в хірургічному відділенні ПАГ. Заключний діагноз: «Уроджена вада розвитку, двобічний хілоторакс з компресією обох легень (S>D), ДН III ст. Хілоперитонеум. Тяжка асфіксія. Недоношеність 36 тижнів. Гепатоспленомегалія. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення. Дисбактеріоз кишківника».

Батьки здорові, на час народження дитини матері 42 роки, українка, каріотип 46,XX; батькові 43 роки, українець, каріотип 46,XY. Родовід пробанда по материнській лінії обтяжений серцево-судинною патологією; по батьківській лінії – серцево-судинною патологією, цукровим діабетом. Хлопчик має здорових рідних сестру (19 років) та брата (17 років).

На момент огляду обвід голови 38 см, обвід грудної клітки – 41 см. Дитина утримує голову, реагує на іграшку. М'язовий тонус знижений. Сухожилкові рефлекси D=S. Опора на стопу слабка. Черепно-лицевий дизморфізм: мікроцефалія, пласка потилиця, гіпоплазія середньої частини обличчя, глибоко посажені очі, епікант, прогнатія, широкий рот, «гостре» підборіддя.

Лікарем-генетиком було запідозрене генетичне порушення «Синдром Ангельмана?», з приводу чого дитину було спрямовано на цито- та молекулярно-генетичну діагностику. Але своєчасно рекомендації генетика родина не виконала. У 8 місяців дитина потрапляє на стаціонарне лікування з приводу кокситу правого кульшового суглобу. У віці дитини 1 рік 2 тижні мати знову звернулася за медичною допомогою до дитячого невролога зі скаргами, що малюк не сидить, не ходить, тільки почав повзати, немає слів і звуконаслідувань, не виконує простих речей.

При огляді: обвід голови 46 см, обвід грудної клітки – 51 см. Шкіра та видимі слизові чисті, блідо-рожеві. Периферичні лімфовузли не збільшені. Дихання через ніс вільне. В легенях везикулярне дихання, тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, не болючий. Печінка по краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Фізичні відправлення в нормі.

Очні щілини D=S, сформовані правильно. Зіниці округлі, D=S; фотореакція жвава. Рухи очних яблук у повному обсязі. Язик у порожнині рота за середньою лінією. Ковтання, фонація не порушені. М'язевий тонус помірно знижений у плечовому та тазовому поясах, підвищений у нижніх кінцівках. Сухожилково-періостальні рефлекси D=S. Патологічні симптоми від'ємні. Опора на стопу слабка (особливо на праву ніжку). Виражена затримка психомовного та моторного розвитку.

Параклінічні обстеження: клінічний аналіз крові – помірний еозінофіліоз, загальний аналіз сечі, печінкові проби, загальний білок, сечовина, креатин, глюкоза, лужна фосфатаза – у межах вікової норми.

Інструментальне обстеження: електроенцефалограма – патології не виявлено; електрокардіограма – синусова аритмія, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Основний діагноз дитячого невролога: «Затримка статокінетичних функцій, затримка мовленнєвого розвитку у дитини з пренатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС». Дані рекомендації щодо лікування, які виявилися малоефективними.

У поле зору лікаря-генетика дитина знову потрапляє у віці 1 рік 7 місяців. Спостерігається виражена затримка психомоторного розвитку. Хлопчик може повзати, сидіти, самостійно не ходить, рухи переривчасті, ручки зігнути у ліктьових суглобах, стереотипні рухи (плескає у долоні), не розмовляє, але дуже любить гратися з водою, особливо звертає увагу на воду, яка тече з крана; часто всміхається, має «щасливе обличчя». Сон та апетит у нормі. До цього часу епілептичні напади у дитини не спостерігалися.

Проведено цитогенетичне обстеження та дослідження методом порівняльної геномної гібридизації (Педіатрична та неонатологічна служба, департамент спадкової патології, м. Нім, Франція). За результатами цитогенетичного дослідження було виявлено аномальний чоловічий каріотип de novo: 45,XY,der(15)t(15;15)(q10;q10)dup(15)(q13q11). Методом FISH виявлено ізодіцентричну хромосому 15 батьківського походження, яка утворена двома cen15 й містить дві копії критичної ділянки (15)(q11q13) синдрому Прадера–Віллі/Ангельмана. Така аберація вважається найчастішою рекомбінацією між двома хромосомами 15 і має назву «Проксимальна інвертована дуплікація – invdup(15)». Результати дослідження збігалися з загальною клінічною картиною. Дитині було встановлено діагноз: «Часткова трисомія по 15 хромосомі з синдромом Ангельмана».

Даний випадок ілюструє нетиповий перебіг СА. Такі випадки описані в літературі, але є рідкісними. Частіше у хворих із батьківською ізодіцентричною хромосомою 15, яка має проксимальну інвертовану дуплікацію, основні клінічні симптоми та черепно-лицевий дизморфізм не виражені. У новонароджених з такою аберацією в поодиноких випадках зустрічаються вроджені вади розвитку серця, тетрада Фало, гіпоспадія, крипторхізм, незрощення грудної лімфатичної протоки. Ці обставини утруднюють своєчасне встановлення діагнозу та надання специфічної медичної допомоги.

СА характеризується тим, що виникає спонтанно. Тобто така аномалія може бути у будь-якого новонародженого. СА хоч і є вродженою генетичною аномалією, але чітко проявляє себе не з самого народження. Оскільки для захворювання характерні затримки психічного і фізичного розвитку, визначити

патологію у новонародженого за ознаками досить важко. Симптоми СА не специфічні і можуть бути розглянуті лікарем як наслідки внутрішньоутробної гіпоксії плода. Однак необхідно звернути увагу на наявність наступних проявів: постнатальна мікроцефалія, гіпотонія, порушення сну, підвищена чутливість до високих температур, проблеми з годуванням, вроджений порок розвитку. Якщо педіатр запідозрив такий рідкісний синдром у новонародженого, він повинен направити дитину на консультацію до генетика.

Генетична діагностика показана всім новонародженим зі зниженим гипотонусом, адже це може бути першим сигналом, що свідчить про аномалію. Тільки за допомогою генетичного аналізу можна уточнити діагноз. Також консультація генетика необхідна при наявності хромосомних порушень у батьків. Ризики того, що малюк народиться з таким захворюванням, підвищуються, якщо у одного з батьків є хромосомна аномалія. Головним і єдиним профілактичним заходом СА можна вважати планову вагітність. До зачаття дитини необхідно задуматися про консультацію генетика, а потім і про повне обстеження.

Висновки

Діти з вродженими вадами розвитку та затримкою психофізичного розвитку обов'язково мають бути направлені на консультацію генетика. Такі хворі та їхні батьки потребують обстеження з використанням сучасних цитомолекулярно-генетичних методів діагностики з метою верифікації діагнозу.

Хворі діти, каріотип яких має ізодіцентричну хромосому 15 батьківського походження, що містить дві копії критичної ділянки (15)(q11q13) синдрому Прадера–Віллі/Ангельмана, можуть мати не виражені основні клінічні симптоми та черепно-лицеві дизморфізми СА.

Література

1. Абатуров А. Е. Синдром Ангельмана / А. Е. Абатуров, Л. Л. Петренко, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2015. – № 5. – С. 83–92.
2. Абатуров А. Е. Синдром Ангельмана / А. Е. Абатуров, Л. Л. Петренко, Е. Л. Кривуша // Здоровье ребенка. – 2015. – № 6. – С. 119–125.
3. Шевченко А. Синдром Ангельмана: ціна «щастя» / А. Шевченко // Приватний лікар. – 2017. – № 6. – С. 38–39.
4. Molecular cytogenetic analysis of inv dup (15) chromosomes, using probes specific for the Prader-Willi/Angelman syndrome region: clinical implications / J. Leana-Cox, L. Jenkins, C. G. Palmer [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1994. – № 54: – P. 748–756.
5. Battaglia A. The behavioral phenotype of the idic(15) syndrome / A. Battaglia, B. Parrini, R. Tancredi // Am. J. Med. Genet. C Semin. – 2010. – № 15. – P. 448–455.
6. The idic(15) syndrome: expanding the phenotype / E. C. Galizia, R. Palmer, J. J. Waters [et al.] // Am. J. Med. Genet A. – 2012. – № 158A (6). – P. 1505–1508.