

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы**

Волеводз Н.Н.^{1,2}, Зюзикова З.С.², Писарева Е.А.², Шестерикова В.В.¹, Кокорева К.Д.^{1,2}, Забудская К.Г.²
1. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 2. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

**Атипичная форма синдрома Сильвера-Рассела,
ассоциированная с новой мутацией в гене HMGA2**

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Сильвера-Рассела (ССР) представляет собой клинически и генетически гетерогенное заболевание, ассоциированное с низким ростом, типичным лицевым гештальтом и асимметрией тела. Несмотря на наличие частых молекулярно-генетических нарушений при ССР (материнская однородительская дисомия хромосомы 7 и гипометилирование в регионе 11p15), около 40% пациентов в настоящее время остаются без верифицированного генетического диагноза. Определение молекулярной причины заболевания необходимо для эффективного лечения и медико-генетического консультирования семьи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентка М, 7 лет, родители обратились с жалобами на задержку роста и веса. Девочка от 2 беременности, протекавшей на фоне задержки внутриутробного развития (ЗВУР), из двойни. Роды 2, путем кесарева сечения на 39 неделе гестации. При рождении масса тела 1820г (SDS массы тела: -3,3), длина тела 44см (SDS длины тела: -4,34), по шкале Апгар 6/8 баллов. Семейный анамнез не отягощен, рост матери 168см, рост отца 170 см, целевой рост 160,5 см, SDS целевого роста 0,08SD. Наличие других сопутствующих патологий родители отрицали. Девочка наблюдалась у эндокринолога по поводу задержки роста с рождения. Асимметрии туловища и типичных фенотипических особенностей, характерных для ССР, выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На момент обращения девочка пропорционального телосложения, обращало на себя внимание наличие стигм дисэмбриогенеза: широкий выступающий лоб, клинодактилия V пальца, неправильный рост зубов. Рост 103,0см, SDS роста: -3,2, вес 13,8 кг, SDS ИМТ: -1,9, за последние полтора года выросла на 6,5 см. При обследовании костный возраст отставал от хронологического на 1 год, ИФР-1 - 103 нг/мл, дефицита других тропных гормонов гипофиза выявлено не было.

Для определения однородительской материнской дисомии хромосомы 7 проведен микросателлитный анализ локусов критических районов 7q33-34 (D7S2202, D7S91824) и 7p12.1-12.3 (D7S2422, D7S2519). Для анализа аллель-специфического метилирования региона 11p15, включающего область контроля импринтинга H19/IGF2, проведена мультилокусная метилчувствительная ПЦР (МЧ-ПЦР). У пациентки были исключены характерные молекулярно-генетические дефекты при ССР: однородительская дисомия хромосомы 7 материнского происхождения и гипометилирование в регионе 11p15.

В связи с отрицательными результатами данных исследований, родителям и девочке было проведено полноэкзомное секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови в формате «трио». У пациентки выявлен ранее не описанный в научно-медицинской литературе гетерозиготный вариант de novo NC_000012.2:g.65825359G>A (NM_003483.6: c.89G>A, p.(Gly30Asp)) в гене *HMGA2*. Сегрегация в семье подтверждена секвенированием по Сенгеру (рис.1).

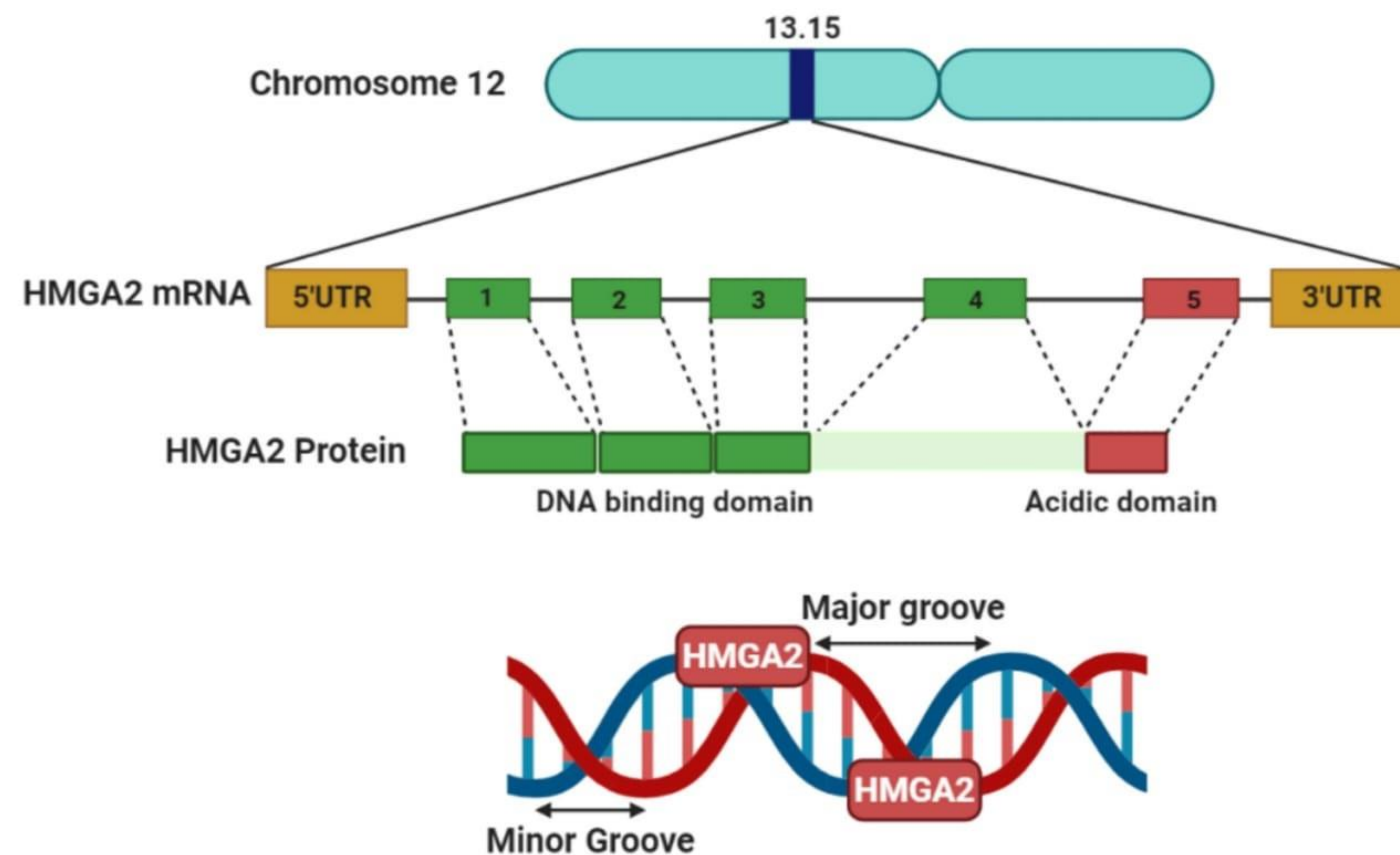


Рис.1 Структура гена HMGA2 и его белкового продукта

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Внедрение расширенных методов генетического исследования (полногеномное и полноэкзомное секвенирование) значительно повышает диагностическую эффективность у пациентов с подозрением на ССР. Впервые выявленная моногенная причина ССР у данной пациентки позволила инициировать лечение соматотропном и провести медико-генетическое консультирование семьи.

КОНТАКТЫ:

Nataliya Volevodz
natalia.volevodz@endocrincentr.ru