

Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы

Авторы: К.Г. Забудская¹, Волеводз Н.Н.^{1,2}
¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва
² ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Клинический случай спондилоэпифизарной дисплазии типа Кимберли,
вызванный новым вариантом в гене ACAN

ВВЕДЕНИЕ.
Низкорослость – распространенная причина обращения за медицинской помощью в детском возрасте. Однако клиническая изменчивость и генетическая гетерогенность не позволяют выявить непосредственную причину у значительной части пациентов. Одним из генов, ассоциированных с широким фенотипическим спектром несиндромальной низкорослости, является ACAN. Белок агрекан, кодируемый геном ACAN - основной протеогликановый компонент внеклеточного матрикса хряща. Агрекан обеспечивает структуру гидратированного геля, важную для осуществления функций суставов. Мы представляем клинический случай аутосомно-доминантной спондилоэпифизарной дисплазией типа Кимберли, вызванной новым нуклеотидным вариантом в гене ACAN.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.
Мальчик Ф., 3 года 8 мес. Ребенок от третьей беременности, протекавшей без патологии, третьих родов путем кесарева сечения на 40-й неделе. Масса тела при рождении 3000 кг, рост – 48 см. Раннее развитие без особенностей. Наследственность по низкорослости неотягощена. Рост матери – 164 см, рост отца – 184см, целевой рост – 181,5 см, SDS целевого роста +0,65SD. При осмотре – состояние пациента удовлетворительное, рост – 89,5 см, SDS роста – -2,67, вес – 12,5 кг, SDS ИМТ – -0,12, высокий лоб, относительная макроцефалия (Рис.1. Фенотип пациента). Инструментальных данных за нарушение костного возраста не получено.



Рис.1. Фенотип пациента

РЕЗУЛЬТАТЫ.
Выполнено молекулярно-генетическое исследование – анализ таргетной панели "Заболевания соединительной ткани" методом секвенирования нового поколения (NGS) (материал – ДНК, полученная из лимфоцитов периферической крови). Выявлен и далее валидирован методом секвенирования по Сенгеру гетерозиготный ранее не описанный вариант в 10 экзоне гена ACAN (NM_001369268.1): с.1793G>A, р.(Cys598Tyr) (HG38, chr15:88849498G>A), уточнена сегрегация в семье и подтвержден статус варианта de novo. По совокупности критериев патогенности ACMG вариант классифицирован как вероятно патогенный и каузативный для спондилоэпифизарной дисплазией типа Кимберли (OMIM: 608361) с аутосомно-доминантным типом наследования (Рис.2. Данные о выявленном варианте в базе VarSome).

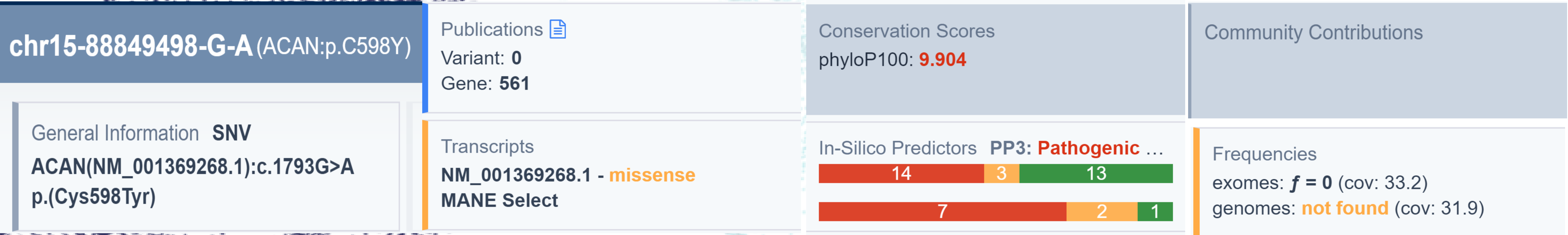
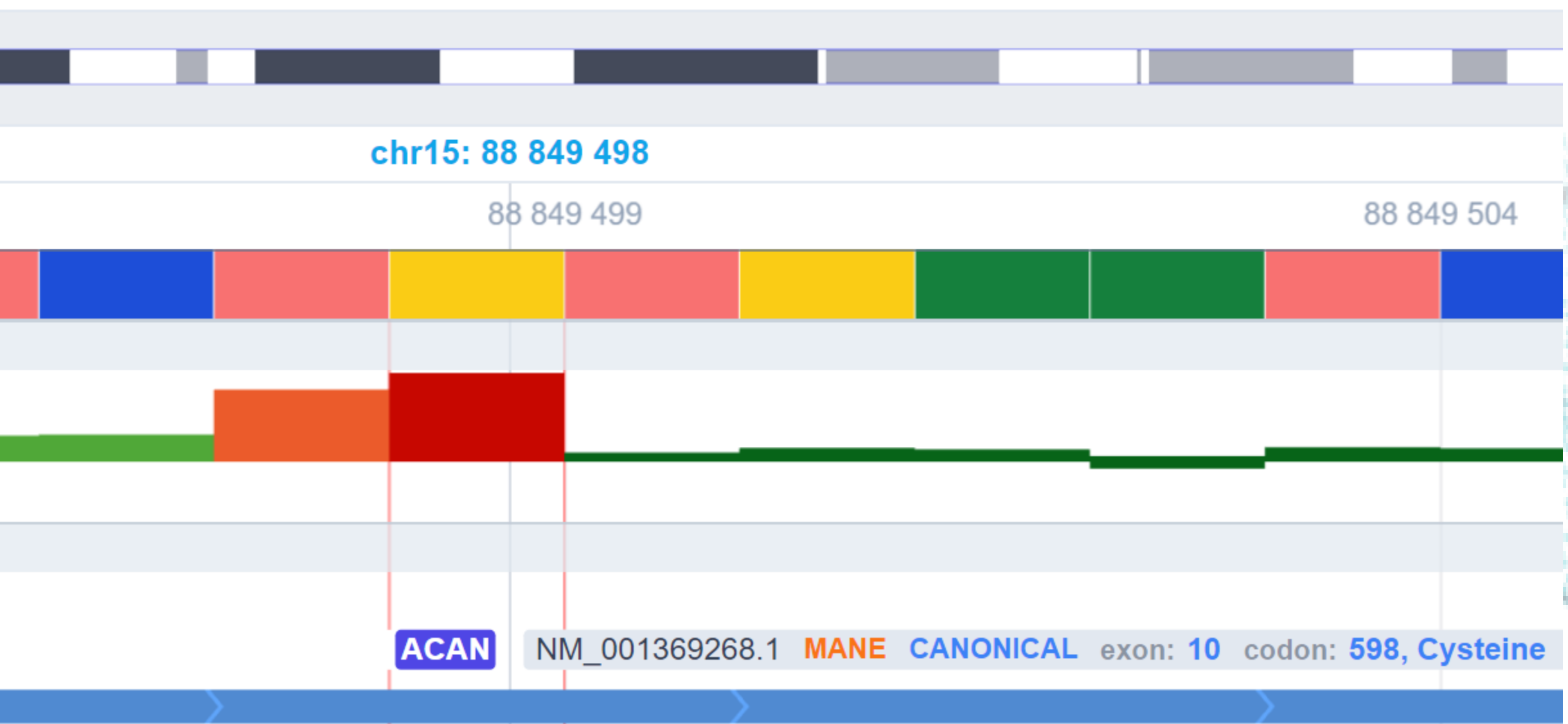


Рис.1. Данные о выявленном варианте в базе VarSome



ЗАКЛЮЧЕНИЕ.
Полиэтиологичность низкорослости в педиатрической практике требует расширенных методов молекулярно-генетического исследования – назначение таргетных панелей, полноэкзомного и полногеномного секвенирования. Выявление каузативного варианта позволяет верифицировать диагноз, определить дальнейшую тактику наблюдения и лечения пациента, а также составить прогноз здоровья семьи. Также данный вариант направлен для сообщения в базу данных ClinVar, содержащую информацию о генетических вариантах и ассоциированных с ними фенотипах, для информирования научно-медицинского сообщества.

КОНТАКТЫ.
Забудская Ксения Геннадьевна
Телефон:
+7 (985)-809-51-50
E-mail:
ksenya-zabudskaya@mail.ru