

Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации

Е.Г. Панченко^{1,2}, О.В. Васюкова³, П.Л. Окороков³, Д.А. Копытина³, В.О. Сигин¹,
В.В. Стрельников^{1,2}, Д.В. Залетаев¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

³ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation

E.G. Panchenko^{1,2}, O.V. Vasyukova³, P.L. Okorokov³, D.A. Kopytina³, V.O. Sigin¹,
V.V. Strelnikov^{1,2}, D.V. Zaletaev¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Многолокусные нарушения импринтинга (MLID) — молекулярный подтип болезней геномного импринтинга, характеризующийся множественными аномалиями метилирования импринтированных районов и генов в совокупности с полиморфными клиническими проявлениями, включающими пересекающиеся фенотипические признаки отдельных болезней геномного импринтинга. Причинами MLID служат мутации в генах, кодирующих ооцитарные и зиготические факторы развития эмбриона, что увеличивает риск повторного деторождения детей с болезнями геномного импринтинга у матерей — носительниц таких мутаций. В связи с необходимостью понимания точного риска для повторного деторождения целесообразно проводить диагностику на MLID у пациентов с неоднозначным фенотипом и отрицательным результатом исследований на отдельные болезни геномного импринтинга с последующим поиском мутаций в MLID-ассоциированных генах.

Цель — описание клинико-эпигенетических характеристик пациента с MLID. Представлен клинический случай коморбидного пациента в возрасте 12 лет с установленным методом метилчувствительной мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA) молекулярно-генетическим диагнозом MLID. Особенности фенотипа пациента позволяют продемонстрировать влияние гипометилирования нескольких дифференциально метилированных регионов импринтированных генов на формирование полиморфного фенотипа, включающего пересекающиеся признаки отдельных болезней геномного импринтинга, и оценить трудность постановки однозначного клинического диагноза данному пациенту. Выраженный клинический полиморфизм, отрицательные результаты проведенных ранее молекулярно-генетических исследований на отдельные формы болезней геномного импринтинга позволяют рассматривать исследование на MLID как тест первой линии для диагностики аномалий метилирования при MLID и болезней геномного импринтинга.

Ключевые слова: дети, болезни геномного импринтинга, многолокусные нарушения импринтинга, метилирование, МЧ-MLPA.

Для цитирования: Панченко Е.Г., Васюкова О.В., Окороков П.Л., Копытина Д.А., Сигин В.О., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Клинический случай многолокусного нарушения импринтинга: первое описание в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 90–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96

Multilocus imprinting disturbances (MLID) is a molecular subtype of imprinting disorders (IDs), in which multiple methylation abnormalities of imprinted regions and genes are observed in combination with polymorphic clinical manifestations, including overlapping phenotypic features of individual imprinting disorders. The causes of MLID are mutations in genes encoding oocyte and zygotic factors of embryo development, which increases the risk of recurrent birth of children with imprinting disorders in mothers carrying such mutations. Due to the need to understand the exact risk for repeated childbirth, it is advisable to diagnose MLID in patients with an ambiguous phenotype and a negative result of studies on individual imprinting disorders, followed by a search for mutations in MLID-associated genes. The purpose of the work is to describe the clinical and epigenetic characteristics of a patient with MLID. A clinical case of a comorbid patient aged 12 years with an established molecular genetic diagnosis of MLID by the method of methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) is presented. The features of the patient's phenotype allow us to demonstrate the effect of hypomethylation of several differentially methylated regions of imprinted genes on the formation of a polymorphic phenotype, including overlapping signs of individual imprinting disorders, and to assess the difficulty of making an unambiguous clinical diagnosis for this patient. Pronounced clinical polymorphism, negative results of previously conducted molecular genetic studies on certain forms of imprinting disorders allow us to consider the MLID study as a first-line test for the diagnosis of methylation abnormalities in MLID and imprinting disorders.

Key words: children, imprinting disorders, multilocus imprinting disturbances, methylation, MS-MLPA.

For citation: Panchenko E.G., Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Kopytina D.A., Sigin V.O., Strelnikov V.V., Zaletaev D.V. A clinical case of multilocus imprinting disturbances: the first description in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(4): 90–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-4-90-96

Многолокусные нарушения импринтинга (MLID) — состояние, при котором наблюдаются множественные аномалии метилирования импринтированных районов и генов [1]. Клинические признаки MLID включают нарушения физического, психоречевого, моторного развития в совокупности с различными эндокринными заболеваниями и признаками дисморфогенеза, проявляющимися малыми аномалиями и врожденными пороками развития. Эпигенетические характеристики MLID предполагают аномалии метилирования нескольких дифференциально метилированных регионов импринтированных генов, в отличие от классических болезней геномного импринтинга, при которых диагностируются аномалии метилирования в пределах дифференциально метилированных регионов, изменения которого характерны для конкретной болезни геномного импринтинга. Генетические причины MLID — патогенные варианты в генах *NLRP2*, *NLRP5*, *NLRP7*, *KHDC3L*, *OOEP*, *PADI6*, *TLE6*, *UHRF1*, *ZFP57*, *ARID4A*, *ZAR1*, *ZNF445*, *TRIM28*, которые служат причинами вторичных эпимутаций, влияющими на белки, вовлеченные в импринтинг у раннего эмбриона. Чаше они приводят к невозможности поддержания установленных меток импринтинга и гипометилированию нескольких дифференциально метилированных регионов [2, 3].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Панченко Елизавета Григорьевна — мл. науч. сотр. лаборатории эпигенетики ожирения и диабета Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова; асп. и асс. кафедры общей и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-9158-2522

Стрельников Владимир Викторович — д.б.н., зав. лабораторией эпигенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова; проф. кафедры общей и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9283-902X
117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Васюкова Ольга Владимировна — к.м.н., рук. Центра лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения, доц. кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0002-9299-1053

Копытина Дарья Александровна — асп. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0009-0000-2932-0399

Окороков Павел Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9834-727X
117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Сигин Владимир Олегович — к.б.н., зав. лабораторией эпигенетики ожирения и диабета Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-8020-3577
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Залетаев Дмитрий Владимирович — д.б.н., проф., гл. науч. сотр., зав. кафедрой общей и медицинской генетики Института высшего и дополнительного профессионального образования Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-9323-2673
115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Полиморфизм клинических проявлений, частый мозаицизм эпигенетических изменений, недостаточная осведомленность врачей и особенности молекулярно-генетической диагностики служат причиной неизученной частоты MLID в популяции.

Клинический случай

Пациент Д. поступил в ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ в возрасте 12 лет с жалобами на выраженное ожирение и отсутствие фразовой речи.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от второй беременности (первая беременность — сестра, 22 года, соматически здорова), протекавшей на фоне фетоплацентарной недостаточности, вторых оперативных родов на 37-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1960 г (SDS 2,6), длина тела 47 см (SDS 0,78), оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. С рождения находился на искусственном вскармливании вследствие слабого сосательного рефлекса, при этом диффузная мышечная гипотония не выявлена. Брак неродственный. Родители мальчика среднего роста: рост отца 172 см, рост матери 160 см. Наследственный анамнез отягощен по ожирению по линии отца.

С первого года жизни выявлялась избыточная масса тела прогрессирующего характера на фоне полифагии, задержки психомоторного развития, но хороших темпов роста. В возрасте 2,5 года врачом-генетиком предположен синдром Прадера–Вилли. Генетическое исследование с помощью локус-специфичных ДНК-зондов делеции в регионе 15q11.2q24 не определило. Ребенок перенес аденотомию в возрасте 5 лет. С 8-летнего возраста наблюдалось выраженное пубархе.

Наблюдался неврологом в связи с задержкой психоречевого развития, нарушением интеллекта. Офтальмологом диагностированы сходящееся содружественное косоглазие, гиперметропия слабой степени OU. Ортопедом выявлена X-образная деформация нижних конечностей. Эндокринологом установлено конституционально-экзогенное ожирение. В возрасте 10 лет у пациента обнаружен субклинический гипотиреоз, начата терапия левотироксином натрия. Ввиду наличия ожирения с ранним дебютом, преждевременного полового развития и сниженного интеллекта предположен синдром Темпл. Исследования однородительской дисомии по хромосоме 14 и других микроделеционных синдромов методом хромосомного микроматричного анализа таковых не выявило.

В клинике ребенок впервые обследован в возрасте 12 лет по поводу выраженного ожирения и отсутствия экспрессивной речи. При осмотре рост составил 150,7 см (SDS роста 0,46), масса тела 71 кг (SDS индекса массы тела 3,14). Отмечены акантоз подмышечных впадин, избыточное развитие подкожной жировой клетчатки, распределенной по абдоминальному типу, акромикрия, вальгусная деформация

нижних конечностей, неустойчивая походка. Половые органы были сформированы правильно, по мужскому типу, тестикулы расположены в мошонке (d=s=8 ml). Половое развитие соответствовало II стадии пубертата по Таннер (G 2, P 2). В лицевом фенотипе имелись страбизм, гипертелоризм глаз, «треугольное» лицо.

По результатам обследования у пациента констатируется ожирение 3-й степени, осложненное сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатогепатита низкой степени активности. Наблюдалась компенсация гипотиреоза на фоне терапии левотироксином натрия. Результаты лабораторных и инструментальных исследований пациента представлены в таблице. Зарегистрировано повышение уровня гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, аланинаминотрансферазы, инсулина натощак и глюкозы в рамках перорального глюкозотолерантного теста натощак, спустя 60 и 120 мин. Остальные показатели были в пределах референсных значений. Данных, подтверждающих патологию надпочечников, дефекты стероидогенеза, не выявлено.

Антитела к глутаматдекарбоксилазе (GADA), островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), тирозинфосфатазе (IA-2A), транспортеру цинка (ZnT8A) не определялись.

По результатам проведенных исследований установлен следующий диагноз: «основной: [E66.8] ожирение (SDS индекса массы тела +3,14), синдромальная форма. Осложнения основного диагноза: сахарный диабет впервые выявленный. Инсулинорезистентность. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатогепатит низкой степени активности. Дислипидемия. Сопутствующий: интеллектуальная недостаточность. Вторичный гипотиреоз».

С учетом раннего анамнеза ожирения с дебютом сахарного диабета 2-го типа в возрасте 12 лет, наличия малых аномалий развития, задержки психоречевого и моторного развития в анамнезе, интеллектуальной недостаточности, низкорослости (закрытые «зоны роста» на момент обследования) у пациента предположена синдромальная форма ожирения. Следовало провести обследование в целях выявления других болезней геномного импринтинга, в связи с чем биоматериал пациента был направ-

Таблица. Данные лабораторного и инструментального обследования пациента
Table. Data from laboratory and instrumental examination of the patient

Показатель	Значение у пациента	Норма
Гликированный гемоглобин, %	6,4	4–6
Холестерин общий, ммоль/л	6,33	3,3–5,2
Триглицериды, ммоль/л	2,47	0,1–1,7
АсАТ, ед/л	46,1	15–60
АлАТ, ед/л	73	7–35
Глюкоза (натощак), ммоль/л	7,68	3,1–6,1
Инсулин (натощак), мкед/мл	54,88	2,6–24,9
Глюкоза (60 мин ПГТТ), ммоль/л	11,5	<8,6
Инсулин (60 мин ПГТТ), мкед/мл	87,5	<150
Глюкоза (120 мин ПГТТ), ммоль/л	13,5	<7,8
Инсулин (120 мин ПГТТ), мкед/мл	140,2	<150
ТТГ, мМЕ/л	0,972	0,53–5,27
Т4 свободный, пмоль/л	11,38	10–17,7
Рентгенография кистей рук с лучезапястными суставами	Костный возраст соответствует 16 годам (закрыты синостозы фаланг, пястных косточек, идет закрытие синостозов в дистальных эпифизах локтевых и лучевых костей)	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Признаки жирового гепатоза, деформации желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы	
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	Без патологии	
Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга	Без патологии	

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

лен в ФГБНУ МГНЦ для генетического исследования. В качестве материала для ДНК-диагностики использовался образец лимфоцитов периферической крови пациента, собранной в одноразовые пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Выделение ДНК осуществлялось с помощью фенол-хлороформной экстракции, предполагающей этапы лизиса клеток, депротеинизации протеиназой, фенолом и хлороформом, центрифугирования для удаления денатурированных белков и фрагментов клеточных органелл, осаждения ДНК из раствора этанолом и растворения осадка в буферном растворе [4]. Концентрацию ДНК измеряли на приборе Qubit 2.0 с использованием реактивов Qubit BR производителя по стандартному протоколу. Анализ числа копий импринтированных регионов 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 и статуса их метилирования проводили методом метилчувствительной мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (МЧ-MLPA)

с помощью реактивов SALSA MLPA Probemix ME034 Multi-locus Imprinting производителя MRC Holland по стандартному протоколу. Этапы МЧ-MLPA включали денатурацию ДНК, добавление смеси с зондами на участки 6q24.2; 7q32.2; 11p15.5; 14q32.2; 15q11.2; 19q13.43; 20q13.32 с последующей инкубацией длительностью 18 ч, разделение после инкубации смеси на 2 порции, в одну из которых добавляли смесь с лигазой, в другую — с лигазой и метилчувствительной рестриктазой HhaI, в дальнейшем добавляли смесь для проведения амплификации зондов. После этого проводили фрагментный анализ числа копий и статуса метилирования, интерпретацию которого осуществляли с помощью программы Coffalyser.

По результатам МЧ-MLPA у пациента выявлено гипометилирование *H19* (3 из 3 зондов), *MEG3* (1 из 2 зондов), *PLAGL1* (2 из 2 зондов), *GRB10* (2 из 2 зондов), *MEST* (2 из 2 зондов), *SNRPN* (2 из 2 зондов), *PEG3* (1 из 3 зондов; см. рисунок).

		⊕ Probe target info	⊖ AllSamples	
			171-1-r-	171-1-r+
⊕	FRSS (n=7)	n/a	100%	100%
⊕	CAS (n=5)	n/a	85%	100%
⊖ Paternally i...	H19-1 [HhaI]	11-001,975970	1,19	0,13
	H19-1 [HhaI]	11-001,976110	1,25	0,17
	H19-1 [HhaI]	11-001,976280	1,17	0,2
	MEG3-1 [HhaI]	14-100,361810	1,05	0,44
	MEG3-1a [Hh...	14-100,362090	1,06	0,38
	NESP55-1 [H...	20-056,848340	1,1	0,56
⊖ Maternally i...	PLAGL1-2 [H...	06-144,370610	0,97	0,16
	PLAGL1-2 [H...	06-144,370970	1,04	0,16
	GRB10-Intr.1...	07-050,818010	1,11	0,14
	GRB10-Intr.1...	07-050,818250	1,08	0,15
	MEST-1 [HhaI]	07-129,918600	1,06	0,16
	MEST-1 [HhaI]	07-129,919380	1,08	0,18
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677130	1,2	0,59
	KCNQ1OT1-1...	11-002,677610	1,25	0,45
	MEG8-6 [HhaI]	14-100,440560	1,06	0,52
	MEG8-Intr.5 [...]	14-100,440680	1,04	0,57
	SNRPN-Intr.2...	15-022,751230	0,88	0,4
	SNRPN-Intr.2...	15-022,752250	0,93	0,37
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,041790	1,03	0,51
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,043520	1	0,4
	PEG3-1 [HhaI]	19-062,044040	1,06	0,39
	GNAS-AS1-1...	20-056,859420	1,12	0,55
	GNASXL-1 [H...	20-056,863530	0,97	0,58
	GNASXL-1 [H...	20-056,863600	1,02	0,44
	GNAS A/B-1 [...]	20-056,897780	1,05	0,46

Рисунок. Результаты МЧ-MLPA пациента Д. По результатам МЧ-MLPA у пациента выявлено гипометилирование *H19* (3 из 3 зондов), *MEG3* (1 из 2 зондов), *PLAGL1* (2 из 2 зондов), *GRB10* (2 из 2 зондов), *MEST* (2 из 2 зондов), *SNRPN* (2 из 2 зондов), *PEG3* (1 из 3 зондов)

Figure. Results of the MS-MLPA of patient D. According to the results of MS-MLPA, the patient was found hypomethylation of *H19* (3 of 3 probes), *MEG3* (1 of 2 probes), *PLAGL1* (2 of 2 probes), *GRB10* (2 of 2 probes), *MEST* (2 of 2 probes), *SNRPN* (2 of 2 probes), *PEG3* (1 of 3 probes).

Обсуждение

У пациента Д. выявлены изменения более чем в одном дифференциально метилированном регионе, что характерно для MLID [5]. В связи с выявлением в МЧ-MLPA аномалий метилирования регионов, характерных для синдрома Рассела—Сильвера 1-го типа, синдрома Темпл, транзиторного неонатального сахарного диабета и синдрома Ангельмана, следует подробно рассмотреть дифференциальный диагноз заболевания пробанда с этими нозологиями.

В ходе исследования у пациента диагностировано гипометилирование H19, которое характерно для синдрома Рассела—Сильвера 1-го типа. Однако этот клинический диагноз может быть установлен при наличии 4 из 6 основных критериев, к которым относятся задержка внутриутробного развития ≤ -2 SDS; постнатальная задержка роста (рост в 24 ± 1 мес ≤ -2 SDS или рост ≤ -2 SDS ниже среднего целевого роста родителей); относительная макроцефалия при рождении (окружность головы при рождении $\geq 1,5$ SDS превышает SDS массы тела и/или длины при рождении); асимметрия тела (несоответствие длины ног $\geq 0,5$ см или асимметрия рук, или несоответствие длины ног $< 0,5$ см по крайней мере с двумя другими асимметричными частями тела, при этом одна — не затрагивающая лицо); выступающий лоб (в возрасте 1–3 года); проблемы со вскармливанием (индекс массы тела ≤ -2 SDS в возрасте 24 мес или использование зондового питания, или препаратов для стимуляции аппетита), где относительная макроцефалия и выступающий лоб относятся к обязательным признакам. Кроме того, для диагноза синдрома Рассела—Сильвера описаны дополнительные клинические признаки, к которым относятся треугольная форма лица, клинодактилия V пальца, ямочки на плечах, микрогнатия с узким подбородком, низкая мышечная масса, чрезмерное потоотделение, низко посаженные и/или ротированные назад ушные раковины, опущенные вниз уголки рта, высокий или «скрипучий» голос, выступающие пяточные кости, позднее закрытие родничка, аномалии гениталий у мальчиков, задержка речевого, моторного развития, неровный или скученный зубной ряд, синдактилия пальцев ног, гипогликемия, сколиоз и/или кифоз [6]. У пациента Д. имелись такие признаки синдрома Рассела—Сильвера, как задержка внутриутробного развития, проблемы со вскармливанием, треугольная форма лица. Другие перечисленные признаки данного синдрома у пробанда отсутствовали.

Выявленное в ходе анализа гипометилирование MEG3 у пробанда характерно для синдрома Темпл. К основным клиническим признакам синдрома Темпл относятся задержка внутриутробного развития, постнатальная задержка роста, задержка моторного и психоречевого развития, проблемы со вскармли-

нием в младенчестве, относительная макроцефалия, тригоноцефалия, широкий выступающий лоб, короткий нос с уплощенной гласселой и широким кончиком, короткий фильтр, опущенные углы рта, высокое небо, микрогнатия, гипермобильность суставов. Дополнительные признаки включают туловищное ожирение с детского возраста, преждевременное половое созревание, различные аномалии костно-суставной системы, в том числе контрактуры суставов, асимметрия тела, кифосколиоз, акромикрию, клинодактилию и т.д., эпикант, миндалевидный разрез глаз, ротированные назад ушные раковины, расщелину неба, крипторхизм и микроорхизм у мальчиков, высокий голос с носовым оттенком, плохую координацию движений, рано дебютирующий сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия [7–10]. У пациента Д. также имелись некоторые признаки синдрома Темпл, а именно задержка внутриутробного развития, проблемы со вскармливанием, акромикрия, абдоминальное ожирение, ранний дебют сахарного диабета 2-го типа, преждевременное половое развитие, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипотиреоз, плохая координация движений. Остальные перечисленные признаки синдрома Темпл у пробанда не выявлены.

Обнаруженное по результатам обследования у пробанда гипометилирование PLAGL1 характерно для транзиторного неонатального сахарного диабета. Основными его клиническими признаками служат задержка внутриутробного развития; транзиторный неонатальный сахарный диабет, который проходит в течение нескольких недель или месяцев, однако позже может рецидивировать; гипергликемия без кетоацидоза; дегидратация. Дополнительными клиническими признаками служат макроглоссия, пупочная грыжа [11]. У пациента Д. имелись только 2 признака транзиторного неонатального сахарного диабета: задержка внутриутробного развития и ранний дебют сахарного диабета 2-го типа.

Гипометилирование SNRPN, выявленное по результатам МЧ-MLPA пробанда, характерно для синдрома Ангельмана. Основными клиническими признаками синдрома Ангельмана являются тяжелая задержка развития; атаксия походки и/или дрожащие движения конечностей (в том числе легкая, может проявляться наклоном вперед, неустойчивостью, неуклюжестью или быстрыми, отрывистыми движениями); сочетание частого смеха/улыбки, гиперактивность, гипераподвижность, стереотипии часто с поднятыми руками или размахивающими движениями; отсутствие речи или малый словарный запас; навыки невербального общения выше, чем вербальные. Частые клинические признаки синдрома Ангельмана: замедленный или непропорционально медленный рост окружности головы, обычно приводящий к абсолютной или относительной микроцефалии к возрасту 2 лет;

судороги, обычно начинающиеся в возрасте до 3 лет; аномальная электроэнцефалограмма с характерным паттерном. К признакам, встречающимся реже чем у 80% пациентов с синдромом Ангельмана, относятся черепно-лицевые дисморфии, такие как плоский затылок, затылочная бороздка, широкий рот, широко расставленные зубы, выступающий язык, прогнатия; проблемы со вскармливанием и/или гипотония в младенчестве, высывание языка, нарушения сосания/глотания, частое слюнотечение, чрезмерное жевание/движение ртом; страбизм; гипопигментированная кожа, светлый цвет волос и глаз по сравнению с таковым у остальных членов семьи (наблюдается только у лиц с удалением 15q11.2–q13), повышенные глубокие сухожильные рефлексы с нижних конечностей, приподнятое, флексорное положение рук, особенно при ходьбе; походка с широко расставленными ногами с вальгусно-расположенными лодыжками; повышенная чувствительность к теплу; нарушение циклов сон–бодрствование и снижение потребности в сне; влечение к воде и восхищение ею; увлечение сморщенными предметами, такими как определенные виды бумаги и пластика; нарушение пищевого поведения; ожирение (у детей старшего возраста; чаще встречается в отсутствие делеции 15q11.2–q13); сколиоз; запоры [12]. У пациента Д. имелись некоторые признаки синдрома Ангельмана, такие как проблемы со вскармливанием в младенчестве, задержка психоречевого развития, отсутствие речи, неустойчивая походка, страбизм, полифагия, ожирение. Остальные перечисленные признаки синдрома Ангельмана у пробанда не выявлены.

Обнаруженное также в ходе исследования у пациента гипометилирование *GRB10*, *MEST* и *PEG3* не имеет самостоятельного описанного фенотипического проявления, но часто сопровождают MLID [13].

Заключение

Таким образом, на примере пациента Д. продемонстрирован полифенизм при MLID, фенотипические признаки которого включают пересечение как основных, так и дополнительных признаков болезней геномного импринтинга. В частности, у представленного пациента наблюдалось сочетание признаков Рассела–Сильвера, синдрома Темпл, транзиторного неонатального сахарного диабета и синдрома Ангельмана. Такая особенность делает MLID трудно диагностируемым и редко выявляемым. Учитывая неоднозначность фенотипа и важность выявления MLID с целью грамотного медико-генетического консультирования семьи, рекомендовано применение тест-системы для исследования на MLID, особенно при неоднозначном фенотипе, сочетающем несколько разных по значимости признаков болезней геномного импринтинга и ранее отрицательном результате исследований на отдельные болезни геномного импринтинга. При подтверждении диагноза MLID рекомендован поиск мутаций в MLID-ассоциированных генах, таких как *NLRP2*, *NLRP5*, *NLRP7*, *KHDC3L*, *OOEP*, *PADI6*, *TLE6*, *UHRF1*, *ZFP57*, *ARID4A*, *ZAR1*, *ZNF445*, *TRIM28* у пациента и его родителей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. Нарушения эпигенетической регуляции экспрессии генов при болезнях импринтинга. Молекулярная биология 2022; 56(1): 3–34. [Zaletayev D.V., Nemtsova M.V., Strel'nikov V.V. Disorders of epigenetic regulation of gene expression in imprinting diseases. Molekulyarnaya biologiya 2022; 56(1): 3–34. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S0026898421060148
2. Elbracht M., Mackay D., Begemann M., Kagan K.O., Eggermann T. Disturbed genomic imprinting and its relevance for human reproduction: causes and clinical consequences. Hum Reprod Update 2020; 26(2): 197–213. DOI: 10.1093/humupd/dmz045
3. Eggermann T. Human Reproduction and Disturbed Genomic Imprinting. Genes (Basel) 2024; 15(2): 163. DOI: 10.3390/genes15020163
4. Javadi A., Shamaei M., Mohammadi Ziazi L., Pourabdollah M., Dorudinia A., Seyedmehdi S.M., Karimi S. Qualification study of two genomic DNA extraction methods in different clinical samples. Tanaffos 2014; 13(4): 41–47.
5. Elbracht M., Binder G., Hiort O., Kiewert C., Kratz C., Eggermann T. Clinical spectrum and management of imprinting disorders. Medizinische Genetik 2020; 32(4): 321–334. DOI: 10.1515/medgen-2020–2044
6. Wakeling E.L., Brioude F., Lokulo-Sodipe O., O'Connell S.M., Salem J., Blik J. et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2017; 13(2): 105–124. DOI: 10.1038/nrendo.2016.138
7. Hokken-Koelega A.C., van der Steen M., Boguszewski M.C., Cianfarani S., Dahlgren J., Horikawa R. et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood. Endocrine Rev 2023; 44(3): 539–565. DOI: 10.1210/edrv/bnad002
8. Ioannides Y., Lokulo-Sodipe K., Mackay D.J., Davies J.H., Temple I.K. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. J Med Genet 2014; 51(8): 495–501. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014–102396
9. Prasasya R., Grotheer K., Siracusa L., Bartolomei M. Temple syndrome and Kagami-Ogata syndrome: clinical presentations, genotypes, models and mechanisms. Hum Mol Genet 2020; 29(R1): R107–R116. DOI: 10.1093/hmg/ddaa133
10. Gillissen-Kaesbach G., Albrecht B., Eggermann T., Elbracht M., Mitter D., Morlot S. et al. Molecular and clinical studies in 8 patients with Temple syndrome. Clin Genet 2018; 93(6): 1179–1188. DOI: 10.1111/cge.13244
11. Greeley S.A.W., Polak M., Njolstad P.R., Barbetti F., Williams R., Castano L. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diab 2022; 23(8): 1188–1211. DOI: 10.1111/pedi.13426

12. Williams C.A., Beaudet A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A. et al. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet A 2006; 140(5): 413–418. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074

13. Eggermann T., Yapici E., Blik J., Pereda A., Begemann M., Russo S. et al. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. Clin Epigenet 2022; 14: 41. DOI: 10.1186/s13148-022-01259-x

Поступила: 29.05.24

Received on: 2024.05.29

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на 2024 год.

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia for the Federal State Budgetary Institution «MGSC» for 2024.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.