

Е.Я. Гречанина, Е.П. Здыбская

*Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний*

СИНДРОМ АЛАЖИЛЯ. НОВАЯ МУТАЦИЯ ГЕНА JAG1. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Резюме. В работе представлено описание случая синдрома Алажиля, обусловленного новой мутацией в гене JAG1- гетерозиготный вариант c3545A>T(Glu1182Val).

Ключевые слова: Синдром Алажиля; холестаза; мутация в гене JAG1 (20p12).

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Алажиля или артериопеченочная дисплазия (OMIM1 ALGS1:118450; ALGS2:610205) – редкое генетическое заболевание, встречается с частотой 1:70000. По данным Smith's recognizable patterns of human Malformation (1) отличительными признаками синдрома являются холестаза, различные пороки сердца (стеноз ветвей легочной артерии, септальные дефекты, тетрада Фалло, открытый артериальный проток), характерное лицо (глубоко посаженные глаза, гипертелоризм, широкий лоб, длинный прямой нос с плоским кончиком, острый подбородок, маленькие, низко посаженные уши). Встречаются так же различные аномалии глаз (задний эмбриотоксон аномалия Аксенфельда), пороки развития позвоночника (бабочковидные, клиновидные позвонки, аномалии ребер). В печени снижено число междольковых желчных протоков (85%), в 96% случаев выявляется хронический холестаза с гипербилирубинемией, гепатоспленомегалией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и коагулопатией. У детей отмечается задержка роста, мальабсорбция липидов (что может привести к развитию рахита), а иногда и задержка развития. Встречаются аномалии развития почек (уменьшенные и диспластические почки) и гипотиреоз.

Синдром Алажиля 1 тип чаще всего обусловлен мутациями гена JAG1 (20p12) (AGS type1), тип Алажиля 2 обусловлен мутациями гена NOTCH2 (1p12).

Ген JAG1 кодирует поверхностный белок, который является лигандом для рецепторов из семейства Notch (трансмембранный рецепторный белок). Белки этого семейства принимают участие в регуляции клеточной дифференцировки. Сигнальная сеть Notch регулирует взаимодействия прилегающих друг к другу клеток.

Сигнальный путь Notch является одним из ключевых в обеспечении межклеточной сигнализации и определении судьбы клеток в эмбриогенезе и во взрослом организме. Путь Notch действует в самых различных клетках и тканях, результат его взаимодействия зависит от клеточного окружения и типа ткани (М.А. Богданова с соавторами, 2014г).

Трансмембранные рецепторы Notch активируются JAG1, что заставляет часть рецептора, находящегося внутри клетки, разрываться и транспортироваться в ядро. В ядре активируются различные гены, имеющие значение для роста и развития большого количества органов, включая мозг, печень, почки и скелет. Многие мутации в гене JAG1 были идентифицированы, но понимание природы мутации не указывает на спектр симптомов, которые будут развиваться. Также невозможно объяснить пока, почему мутация вызывает такое широкое разнообразие клинических симптомов (Orphanet). Тип наследования синдрома – аутосомно-доминантный.

Цель работы: показать клиническое разнообразие проявлений синдрома Алажиля и трудности диагностики при отсутствии характерных фенотипических проявлений.

Материалы и методы. Применялись клиничко-геналогический, синдромологический анализы, биохимическое исследование крови, цитогенетическое исследование методом культивирования лимфоцитов периферической крови, молекулярно-генетическое исследование, инструментальные методы исследования.

Описание клинического случая и обсуждение результатов.

Девочка Е., 10мес. Родители обратились с жалобами на задержку в психомоторном, физическом развитии, судороги.

Из анамнеза известно, что после рождения девочка находилась на лечении в Городском перинатальном центре с диагнозом: ротавирусный энтерит, ВПС (тетрада Фалло, ФОО, СН1). Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, СЗВУР. Конъюгационная желтуха. Проведено лечение, однако, после выписи сохранялись редкие эпизоды с вздрагиванием, закатыванием глаз, нарушением дыхания. После 3 месяцев жизни участились эпизоды с диспноэ, отмечался регресс в развитии: стала хуже держать голову. В 4 месяца была оперирована по поводу ВПС. В 5 месяцев у девочки был судорожный приступ; выявлены изменения при ЭЭГ, назначена противосудорожная терапия. В моче периодически выявлялась микрогематурия. Этапы психомоторного развития с задержкой.

Ребенок от 1 беременности, на протяжении всей беременности и до зачатия ребенка мать пробанда принимала салюфальк (у женщины неспецифический язвенный колит). При проведении биохимического скрининга во время беременности были выявлены изменения показателей. Проведена инвазивная пренатальная диагностика в связи с подозрением на хромосомную патологию у плода. Кариотип плода 46,XX. Роды в сроке гестации 35 недель, вес ребенка при рождении 1600 г, рост 45 см.

В фенотипе ребенка обращало внимание: черепно-лицевые дизморфии, вальгусная деформация стоп, задержка физического развития. Желтухи, гепатомегалии, зуда кожи не было.

Результаты проведенных исследований:

- Кариотип 46,XX, G-, C-окраска, 1% хромосомной нестабильности.

- Ген LCT 13910C/T – полиморфизм гена LCT 13910CT, ассоциированный с лактазной недостаточностью.

- Анализ мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии: выявлены изменения метаболитов соединительной ткани, единичные метаболиты жирных кислот, аминокислот с разветвленной цепью, признаки кетоза, дефицита витаминов B2, B5, B6, B12, биотина, фолиевой кислоты.

- Анализ полиморфизмов генов фолатного цикла. Установлен генотип:

MTHFR C677T – нормальная гомозигота

MTR (метионинсинтаза) A2756G – патологическая гомозигота

Аллель риска гена переносчика восстановленных фолатов.

- Биохимическое исследование крови: выявлено повышение уровня триглицеридов, общего холестерина, мочевины.

Учитывая особенности анамнеза (прием лекарственного препарата матерью на протяжении всей беременности), время манифестации заболевания (внутриутробный период), особенности фенотипа (стигмы дизэмбриогенеза, врожденный порок сердца, задержка внутриутробного развития плода), данные проведенного обследования (нормальный кариотип при проведении цитогенетического исследования методом культивирования лимфоцитов периферической крови, C-, G-окрашивание), данные молекулярно-генетического исследования (полиморфизм гена метионин-синтазы – патологическая гомозигота, аллель риска гена переносчика восстановленных фолатов), данные лабораторного исследования (кетоз, вторичные нарушения в цикле Кребса, дыхательной цепи, вторичное нарушение окисления жирных кислот в митохондриях, признаки недостаточности витаминов B2, B5, B6, B12, фолиевой кислоты, микроэлементов) была заподозрена микроструктурная хромосомная патология (микроделеционный синдром) дифференцировали с фетальным синдромом вследствие тератогенного воздействия в сочетании с функциональной недостаточностью метионинсинтазы (недостаточность кобаламина E и кобаламина G), вторичной митохондриальной дисфункцией, транзиторными нарушениями липидного обмена, обмена в цикле мочевинообразования, окисления жирных кислот. Назначено симптоматическое лечение. Для уточнения диагноза образцы крови были отправлены в лабораторию Centogene, Германия.

Проведено молекулярно-генетическое исследование (секвенирование экзона и митохондриального генома). Выявлено: изменение в гене JAG1- гетерозиготный вариант c3545A>T(Glu1182Val). Выявленная мутация соответствует синдрому Алажиля, аутосомно-доминантный тип наследования, новая мутация.

Установлен диагноз: Синдром Алажиля, функциональная недостаточность метионинсинтазы, первичная лактазная недостаточность, митохондриальная дисфункция, нарушение липидного обмена, транзиторное нарушение в цикле мочевинообразования. Изолированная гематурия.

Диагностика синдрома Алажиля у данного ребенка вызвала определенные трудности. У ребенка не было затянувшейся желтухи, при осмотре в 10 месяцев жизни не выявлено признаков хронического холестаза, гепатомегалии по данным УЗИ; не было иктеричного окрашивания кожи и слизистых (рис. 1, 2, 3), зуда кожи, обесцвеченного кала.



Рис. 1. Широкий лоб, глубоко посаженные глаза, плоский кончик носа.



Рис. 2. Мышечная гипотония, поза «лягушки», отсутствие иктеричного окрашивания кожи и склер



Рис. 3. Относительная макроцефалия, поза с запрокинутой головой

ВЫВОДЫ

Новая мутация в гене JAG1- гетерозиготный вариант с3545A>T(Glu1182Val), вероятно, характеризуется особенностями клинической картины. Нельзя исключить влияние полиморфизмов генов фолатного цикла (метионин-синтазы – патологическая гомозигота, аллель риска гена переносчика восстановленных фолатов) на формирование клинического фенотипа ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кеннет Л.Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту (Smith's recognizable patterns of human Malformation) Атлас – справочник. Практика Москва 2011 стр.696- 697.
2. М.А. Богданова, А.А. Костарева. А.Б. Малашичева Роль сигнального пути Notch в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека. Вестник Санкт- Петербургского Университета сер 3 Вып 2 2014
3. The portal for rare diseases and orphan drugs

О.Я. Гречаніна, О.П. Здибська

СИНДРОМ АЛАЖИЛЯ. НОВА МУТАЦІЯ ГЕНА JAG1. ОПИС ВИПАДКУ

Резюме. У роботі представлений випадок діагностики синдрому Алажиля, обумовленого нової мутацією в гені JAG1- гетерозиготний варіант c3545A> T (Glu1182Val).

Ключові слова: Синдром Алажиля; холестаза; мутація в гені JAG1 (20p12).

О.Яа. Grechanina, E.P. Zdibskaya

ALAGILLE SYNDROME. A NEW MUTATION OF JAG1 GENE. CASE DESCRIPTION

Summary. The article is devoted to the description of the case Alajil syndrome due to a new mutation in the JAG1 gene, the heterozygous variant c3545A> T (Glu1182Val).

Key words: Alajil syndrome; cholestasis; a mutation in the JAG1 gene (20p12).

Надійшло до редакції 30.03.2018 р.
Підписано до друку 04.04.2018 р.