

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ КРАНИОФАЦИАЛЬНЫХ АНОМАЛИЯХ - СЕКВЕНИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*

КРАНИОСИНОСТОЗ (краниостеноз, от греч. *cranio* — череп и *synostosis* — сращение костей) — заболевание, основным симптомом которого является деформация мозгового отдела черепа, возникающая вследствие преждевременного зарастания костных швов. Клиника включает в себя деформации черепа, симптомы внутричерепной гипертензии, патологию зрительного нерва, отставание в психическом развитии. Редко заболевание сопровождается аномалиями костей лицевого черепа. Диагностика заключается в оценке степени зарастания черепных швов и определении костных дефектов путем физикального обследования, рентгенографии, КТ и МРТ. Основное лечение – ранняя хирургическая коррекция формы костей черепа.

Заболевание встречается у одного новорожденного на 2000. В зависимости от того, какие черепные швы срастаются раньше, череп может иметь различную форму:

- ✓ Скафоцефалия – преждевременное срастание сагиттального шва;
- ✓ Плаггиоцефалия - преждевременное срастание венечного шва;
- ✓ Тригоноцефалия - преждевременное срастание метопического шва;
- ✓ Термины брахицефалия, оксицефалия и туррицефалии используются для обозначения различных форм синостоза, при которых поражаются различные швы черепа.

Основной причиной развития краниосиностоза являются генетические поломки. Генетические нарушения развития черепа встречаются при синдромах: Крузона, Апера, Пфайффера, Джексона-Вейса, Карпентера, Сэтре-Чотзена и др. Известно множество генетических типов краниосиностоза, например: тип 1, тип Бостон (тип 2), тип Филадельфия - краниосиностоз сагиттальных швов, синдактилия пальцев кистей и стоп, тип Аделаида, с умственной отсталостью Лина и Геттига и др.

Симптоматика краниосиностоза напрямую зависит от стадии прогрессирования патологического процесса и количества закрытых швов. Важную роль играет период формирования плода, во время которого проявилась данная патология.

Внешние признаки краниосиностоза проявляются сразу после рождения ребенка и хорошо заметны визуально.

Симптомами патологии являются следующие факторы:

- ✓ деформация черепа;
- ✓ повышение внутричерепного давления;
- ✓ лицо ребенка приобретает чрезмерно овальную форму;
- ✓ непропорциональный размер головы новорожденного;
- ✓ уплощение лобной кости и в верхней части глазницы;
- ✓ ранее закрытие родничка;
- ✓ выпученность глаз;
- ✓ нависание затылочной и лобной кости;
- ✓ утолщенная лобная часть;
- ✓ интенсивный плач ребенка;
- ✓ увеличение длины и уменьшение ширины черепа;
- ✓ нарушение слуха и зрения;
- ✓ вялость и раздражительность;
- ✓ смещение челюсти.

КРАНИОФАЦИАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ

Краниофациальные аномалии разделяют на две большие группы: краниосиностозы и расщелины черепно-лицевой области. Краниосиностозы составляют основную группу врожденных пороков развития, при которых происходит закрытие одного или нескольких швов черепа. Немецкий патолог Virchow R (1851 г.) впервые описал преждевременное закрытие черепного шва и его последствия. Краниосиностозы могут быть самостоятельными заболеваниями – несиндромальные краниосиностозы, а также встречаться в составе различных кранио-фациальных синдромов – синдромальные краниосиностозы. Несиндромальные краниосиностозы встречается у одного из 2000 - 4000 живорожденных. Частота синдромальных форм составляет 1 на 50000 - 100000 живорождённых.

Несиндромальные краниосиностозы:

- ✓ Тригоноцефалия – синостоз метопического шва.
- ✓ Лобная плагиоцефалия – гемикоронарный синостоз.
- ✓ Скафоцефалия – синостоз сагиттального шва.
- ✓ Брахицефалия – синостоз коронарного шва.
- ✓ Туррибрахицефалия – синостоз коронарного и частично сагиттального швов.
- ✓ Акроцефалия – синостоз коронарного и лямбдовидного швов.
- ✓ Оксипцефалия – пансиностоз.
- ✓ Затылочная плагиоцефалия – гемилямбдовидный синостоз.

Синдромальные краниосиностозы:

Синдром Аперта

Синдром Крузона

Синдром Пфайффера

Синдром Сетре-Чотзен

Синдром Мюнке

Пациенты с кранио-фациальными аномалиями должны получать медицинскую помощь в многопрофильной клинике, одной из которых является ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», которая включает в себя специалистов по пластической и черепно-лицевой хирургии, нейрохирургии, офтальмологии, отоларингологии, генетике.

В нашей клинике такие пациенты получают консультацию высоко квалифицированных врачей:

1. клинического генетика и в генетической лаборатории Центра возможно проведения исследования с целью поиска мутаций в генах, которые явились причиной данной аномалии;
2. черепно-лицевого хирурга, который проведет краниопластику – одна из разновидностей пластических операций. Она позволяет исправить и полностью устранить врожденные или приобретенные деформации костей черепа, при этом восстанавливая, и в прямом смысле создавая заново не только формообразующую, но и защитную функции черепа.

СИНДРОМ ПФАЙФФЕРА МКБ-10: Q 87.0 ОМIM: #101600

Синдром Пфайффера, акроцефалосиндактилия типа V - аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание, с одинаковой частотой болеют как мальчики, так и девочки. Встречаемость точно не определена, по некоторым данным она составляет примерно 1:100 000 новорожденных. В 1964 году немецкий педиатр Рудольф Пфайффер описал больных, особенностью которых были широкие и короткие большие пальцы рук и ног. Проксимальные фаланги больших пальцев рук треугольной или трапециевидной

формы и иногда сливаются с дистальными фалангами, большой палец смотрит в сторону от остальных пальцев. Частыми симптомами заболевания являются деформации черепа в результате краниосиностоза венечного, а иногда сагиттального швов; высокий, широкий лоб; гипертелоризм глаз; мелкие глазницы; экзофтальм; косоглазие; маленький нос с запавшей переносицей; узкая верхняя челюсть; короткие средние фаланги, неполная синдактилии II и III пальцев рук и II и IV пальцев ног. Некоторые формы заболевания характеризуются глухотой из-за аномалий наружного слухового прохода и среднего уха, нарушением интеллектуального развития, стоматологическими нарушениями

В отношении синдрома Пфайффера крайне важна ранняя диагностика, так как от времени начала лечения во многом зависит прогноз заболевания и качество дальнейшей жизни больного. Причина заболевания – мутации в 2-х генах. Первый ген – *FGFR1*, расположен на 8-й хромосоме и кодирует последовательность белка-рецептора к фактору роста фибробластов-1. Наиболее частым типом генетического дефекта при этом становится миссенс-мутация 252Pro-Arg в экзоне 7. Другим геном, мутации которого приводят к развитию синдрома Пфайффера, является *FGFR2*, локализован на хромосоме 10 и кодирует последовательность белка-рецептора к фактору роста фибробластов-2. Известно 26 мутаций, в основном располагающихся в экзонах 7 и 9 гена *FGFR2*, приводящих к развитию заболевания.

СИНДРОМ АПЕРА МКБ-10: Q 87.0 ОМIM: #101200

Синдром Апера относится к синдромальным краниосиностозам, представляющих собой группу дискраний, при которых различные пороки развития и оссификации костей лицевого и мозгового черепа комбинируются с аномалиями других органов, тканей и систем. Основными проявлениями синдрома Апера являются акроцефалия, возникающая вследствие преждевременного краниосиностоза, и синдактилии. Характерен синостозом различной степени в основном венечных швов в сочетании со сфеноэтноидомаксиллярной гипоплазией; изменениями лица – плоским лбом, гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз; запавшей переносицей, прогнатизмом; экзофтальмом в результате уплощения глазниц; полным сращением II – V пальцев кистей и стоп, либо вовлечением всех пальцев. В 45% случаев встречаются расщелины неба и другая сочетанная патология. Несмотря на тяжелые внешние проявления заболевания, примерно у половины больных отмечается нормальный уровень интеллекта, при своевременном лечении прогноз интеллектуального развития лучше.

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Большинство случаев синдрома возникают спорадически. Синдром Апера с одинаковой частотой поражает как мальчиков, так и девочек, его встречаемость составляет по данным разных авторов в среднем 1 случай на 160 000-200 000 новорожденных. 1 случай на 65 000 живорожденных.

Ген, мутации в котором приводят к развитию синдрома Апера, кодирует белок, являющийся членом семьи рецепторов факторов роста фибробластов – *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2). В экзоне 7 гена обнаружены две частые мутации, приводящие к синдрому Апера: S252W и P253R, которые встречаются в 71% и 26% случаев заболевания соответственно. У больных с мутацией P253R (замена пролина на аргинин в 253 –м положении аминокислотной цепи) лучше результаты операций на лице и черепе, но тяжелее синдактилия, чем у больных с мутацией S252W (заменой серина на триптофан в 252-м положении).

СИНДРОМ КРУЗОНА МКБ-10: Q 75.1 ОМIM: #123500

Синдром Крузона (краниофасциальный дизостоз 1 типа) – генетическое заболевание, характеризующееся нарушением процессов окостенения и развития элементов скелета лицевого и мозгового черепа. Впервые это состояние было описано в 1912 году французским педиатром О. Крузоном, с тех пор синдром носит его имя. Механизм

наследования синдрома Крузона – аутосомно-доминантный, однако заболевание часто обусловлено спонтанными мутациями. Патология встречается достаточно редко – примерно 1,6 случаев на 100 000 новорожденных, при этом данным синдромом обусловлено почти 5% от всех пороков развития, сопровождающихся черепным дизостозом. Классический вариант синдрома Крузона обусловлен мутациями гена *FGFR2*, расположенного на 10 хромосоме – он кодирует аминокислотную последовательность рецептора к фактору роста фибробластов 2. Данный ген обладает значительным размером и большим количеством экзонов, что снижает его стабильность – в нем часто развиваются дефекты, приводящие к многочисленным генетическим заболеваниям, в основном поражающим элементы скелета. Генетические исследования показали, что краниофасциальный дизостоз 1-го типа способны вызывать более 35 мутаций вышеуказанного гена, в основном они локализованы в области 8 и 10 экзонов. Симптомами этого состояния являются изменение формы головы (брахицефалия, скафоцефалия, тригоноцефалия), крючковидный нос, гипоплазия средней трети лица, нарушения зрения и слуха. Диагностика синдрома Крузона осуществляется на основании внешних проявлений заболевания, рентгенологических данных, а также молекулярно-генетических анализов.

СИНДРОМ МЮНКЕ МКБ-10: Q87.0 OMIM: #602849

Синдром Мюнке – синдромальный краниосиностоз, характеризующийся односторонним или двусторонним синостозом венечных швов, макроцефалией, задержкой развития. Другими фенотипическими особенностями являются брахидактилия, фаланги пальцев в форме наперстка, конические эпифизы, сращение костей запястья и предплюсны, глухота. Фенотип варьирует от клинически не выявляемого до наличия тяжелых признаков. Синдром Мюнке наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. У девочек заболевание протекает тяжелее. Частота встречаемостью синдрома Мюнке 1 на 30000 новорожденных. Заболевание связано с мутациями в гене *FGFR3*, частота с мутациями, затрагивающими 7 экзон гена. Ген картирован на хромосоме 4p16.3, состоит из 19 экзонов (кодирующих регионов гена).

В генетической лаборатории ГБУЗ «НПЦ спец мед помощи детям ДЗМ» проводится поиск частых мутаций в генах *FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3* методом прямого автоматического секвенирования