

Подари ЗАВТРА!
Первая республиканская клиническая больница МЗ УР"
Медико-генетическая консультация

Консультация врача-генетика Осиновой Е.В.

06.12.2024г.

Ребенок Вережкин Антон Павлович,

Жалобы:

на грубую задержку в психомоторном развитии: голову не удерживает, не переворачивается, игрушки не захватывает, не следит за предметом, эмоции грубо снижены; на наличие множественных микроаномалий развития, частые пароксизмы в виде миоклонических подергиваний век, мимических мышц, конечностей, обиходных вздрагиваний по типу «озноба». Получает постоянную противосудорожную терапию.

Анамнез болезни:

Ребенок от 2 беременности, 2х родов.

Родители: Мать – 35 лет. Гипертоническая болезнь с 18 лет (2006), острый гайморит (2009г.), СПКЯ, эндометриоз. Бесплодие 6 лет, потом стимуляция яичников, 1 беременность в 2017 г., роды в 2018г.. Сахарный диабет 2 типа с 03.2021г. после Covid и смерти 1 ребенка. Была 1 попытка ЭКО в 2022г. в 2023г. забеременела сама.

Профвредности и вредные привычки отриц.

Отец – 35 лет. Гипертоническая болезнь. Проф.вредности и вредные привычки - отриц.

Брак 1, неродственный.

2 беременность – наблюдение в Клинике Нуриевых.

СПД 2 беременности: ожирение 1 степени. 9-10 нед. - УПБ. Сахарный диабет, 2 типа.

Анемия лег. ст. В13 нед. – онлайн консультация генетика в Клинике Нуриевых-риск рождения ребенка с хромосомной патологией повышен по возрасту.

Роды в Перинатальном центре 30.05.2024г. Роды 2, срочные, в сроке 39 нед. 0 дней, в переднем виде затылочного предлежания. Эпизиотомия. Околоплодные воды - светлые. При рождении: вес 3700 гр, рост 51 см, о.головы 35 см, о.груди 36 см, оценка по АПГАР 8-9 баллов.

С 30.05.2024 по 11.06.2024 находился в ОРИТН ПЦ, затем перевод в ОПНиП РДКБ с диагнозом: Сочетанное гипоскически-ишемически-геморрагическое? поражение ЦНС. Пирамидный синдром, судорожный синдром, бульбарный синдром, церебрастенический синдром. Генетическая патология? Врлшеимония. Синдром поворожденного от матери с ГСД. Неонатальная желтуха.

Стационарное обследование и лечение в ОПНиП РДКБ МЗ УР с 31.10.2024 по 19.11.2024г. с диагнозом: Эпилепсия фармакорезистентная, генетическая, обусловленная аутосомно-доминантной мутацией в гене GRIN1, фокальная с частыми полиморфными приступами, статусное течение, с формированием эпилептической энцефалопатии (выраженные атрофические изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества височно-затылочных областей; умеренная смешанная заместительная гидроцефалия (МРТ г/м от 28.06.2024г.)) в виде синдрома умеренных нарушений глазодвигательных функций, умеренного псевдобульбарного синдрома, грубого спастического тетрапареза, задержки психомоторного развития на 4 эпикризных срока. Частичная атрофия зрительных нервов? Тугоподвижность крупных суставов.

Активационный синдром. Гиперкифоз грудного отдела позвоночника. Микроцефалия. Атопический дерматит, младенческая форма, распространенный, период неполной ремиссии.

Подари ЗАВТРА!
Ребенок – инвалид.

Наследственный анамнез: отягощен: 1 ребенок – девочка, 18.07.2018г.р. Роды в 35 нед к/с, 2950гр. В 1 месяц ВПС ООО. ПМР до года – нормально. В 1 г. 2 мес – ОРВИ с температурой 40°C, фебрильные судороги, отек г/мозга. Консультация невролога: фебрильные судороги. В 1г.4 мес. умерла (внезапно, в д/саду) – синдром внезапной смерти? Выявлен – боковирус, метапневмовирус.

Аллергологический анамнез: аллергическая реакция на коровий белок, питание на козьем молоке.

Возраст 6 мес

Осмотр:

Вес 6700гр, рост 54 см, о.головы 39 см, о.груди 45 см.

Микроцефалия, лоб «утюжком» (сдавлен с боков). гипотелоризм, короткие узкие глазные щели, большие диспластичные уши, короткая шея, плоское переносье, седловидный нос, низкий рост волос. Микрогнатия, рот приоткрыт, высокое нёбо. Стоит назогастральный зонд. Дыхание плохое. На левой ладони 4х пальцевая складка, клинодактилия. Пастозность, отечность лица, тела, мошонки. Кифозный горб. Тугоподвижность суставов. Наружные половые органы: по мужскому типу.

ПМР: голову не удерживает, не переворачивается, игрушки не захватывает, не следит за предметом, эмоции грубо снижены; наличие множественных микроаномалий развития, частые пароксизмы в виде миоклонических подергиваний век, мимических мышц, конечностей, общих вздрагиваний по типу «озноба».

Обследования:

Б/х анализ крови от 01.11.24: АЛТ 8,0 Ед/л, АСТ 15,0 Ед/л, Билирубин общ 6,0 мкмоль/л, билирубин прямой 1,0 мкмоль/л, билирубин непрямой 5,0 мкмоль/л, Кальций 5,18 ммоль/л, Натрий 141,0 ммоль/л, Калий 2,24 ммоль/л, Фосфор неорган 1,9 ммоль/л, ПДФ 789,0 Ед/л, Глюкоза 4,1 ммоль/л.

Полноэкзомное секвенирование НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова от 17.07.2024г.: Выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене CAD (2-2723683-G-A), приводящий к замене аминокислоты в 1092 позиции белка (p.Val1092Met, NM_004341.5). Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные варианты, в т.ч. типа миссенс, в гене CAD описаны у пациентов с эпилептической энцефалопатией (OMIM: 616457, Developmental and epileptic encephalopathy 50). Алгоритмы оценки патогенности классифицируют вариант как патогенный.

В том же гене CAD выявлен ранее не описанный у пациентов гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности (2-27236828-C-T), приводящий к замене аминокислоты в 1465 позиции белка (p.Pro1465Leu, NM_004341.5, rs770749734). Алгоритмы оценки патогенности классифицируют вариант как патогенный.

По совокупности сведений, в т.ч. учитывая не полное совпадение с описанием клинической картины, его следует рассматривать как вариант с неопределенной клинической значимостью.

Выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене GRIN1 (9-137162662-T-C), приводящий к замене аминокислоты в 646 позиции белка (p.Ser646Pro, NM_007327.4). Гетерозиготные варианты, в т.ч. типа миссенс, в гене GRIN1 описаны у пациентов с нарушениями развития нервной системы с гиперкинетическими движениями и судорогами или без них (OMIM: 614245, Neurodevelopmental disorder with or without hyperkinetic movements and seizures, autosomal dominant (AD)). Гомозиготные варианты, в т.ч. типа миссенс, описаны у пациентов с эпилептической энцефалопатией (OMIM: 619814, Developmental and epileptic encephalopathy 101) и с нарушениями развития нервной системы с гиперкинетическими движениями и судорогами или без них (OMIM: 617820, Neurodevelopmental disorder with or without hyperkinetic movements and seizures, autosomal recessive (AR)). Алгоритмы оценки патогенности классифицируют вариант как патогенный. По совокупности сведений, в т.ч.

учитывая не полное совпадение с описанием клинической картины, его следует рассматривать как вариант с неопределенной клинической значимостью. Результат требует тщательного сопоставления с клинической картиной и анализа происхождения варианта (унаследованный или de novo). Семье рекомендовано провести секвенирование по Сэнгеру (трио).

Секвенирование по Сэнгеру от 07.08.2024г. НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова:
Пробанд: Веревкин Антон Павлович, 30.05.2024г.р.:

Вариант 2-27233683-G-A NM_004341.5:c.3274G>A, p.Val1092Met) в гене CAD выявлен в гетерозиготном состоянии.

Вариант 2-27236828-C-T NM_004341.5:c.4394C>T, p.Pro1465Leu) в гене CAD выявлен в гетерозиготном состоянии.

Вариант 9-137162662-T-C NM_007327.4:c.1936T>C p. Ser646Pro) в гене GRIN1 выявлен в гетерозиготном состоянии.

Отец: Веревкин Павел Сергеевич, 17.06.1989г.р.:

Вариант 2-27233683-G-A NM_004341.5:c.3274G>A, p.Val1092Met) в гене CAD не выявлен.

Вариант 2-27236828-C-T NM_004341.5:c.4394C>T, p.Pro1465Leu) в гене CAD не выявлен.

Вариант 9-137162662-T-C NM_007327.4:c.1936T>C p. Ser646Pro) в гене GRIN1 не выявлен.

Мать: Веревкина Екатерина Аркадьевна, 01.02.1988г.р.:

Вариант 2-27233683-G-A NM_004341.5:c.3274G>A, p.Val1092Met) в гене CAD выявлен в гетерозиготном состоянии.

Вариант 2-27236828-C-T NM_004341.5:c.4394C>T, p.Pro1465Leu) в гене CAD выявлен в гетерозиготном состоянии.

Вариант 9-137162662-T-C NM_007327.4:c.1936T>C p. Ser646Pro) в гене GRIN1 не выявлен.

МРТ г/мозга от 28.06.2024г.: МР – картина атрофических изменений перивентрикулярного и субкортикального белого вещества височно-затылочных областей: умеренно- выраженная смешанная гидроцефалия, вероятно как следствие гипоксически-ишемического повреждения в перинатальном периоде. МР картина скопления жировой ткани – липома? в мягких тканях подзатылочной области на уровне С1-2 позвонков.

МРТ г/м от 12.11.2024г.: МР – картина выраженных атрофических изменений головного мозга вероятно как следствие гипоксически-ишемического повреждения в перинатальном периоде. Признаки гипомиелинизации. В сравнении с исследованием от 28.06.2024г. – отмечается усиление атрофии г/м.

КТ позвоночника от 15.11.2024г.: Гиперкифоз грудного отдела позвоночника. Тимомегалия. Двусторонняя полисегментарная (аспирационная?) пневмония. Ахалазия пищевода?

ЭКГ от 01.11.2024г.: Ритм синусовый. ЧСС 180 -150 уд/мин. Правограмма. Положение электрической оси сердца с отклонением вправо. ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка.

Рентгенограмма грудной клетки от 31.10.2024г.: Rg –признаки интерстициальных изменений в легких (вероятнее на фоне аспирационного? синдрома). Реакция вилочковой железы (Тимомегалия 1-2ст?). Увеличение тени сердца.

ЭЭГ от 09.2024г.: физиол ритмика сна и бодрствования не регистрируется. Доминирует мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом.

Скрининг НС и РНС забор 31.05.2024г.

НС проведен 03.06.2024г. – без патологии:

РНС – от 06.06.2024г. – без патологии.

Кариотип № 131 от 30.05.2024г.: 46,XY – нормальный мужской кариотип.

Консультации:

Врач-генетик МГК от 04.06.2024г.: Множественные микроаномалии развития. Судороги новорожденного. Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом. Неонатальная желтуха. Рекомендовано: Кариотип, при необходимости ХМА. МРТ головного мозга. Полногеномное секвенирование. Повторная консультация с результатами обследований.

Врач-генетик РДКБ от 13.11.2024г.: Тяжелое врожденное нарушение развития ЦНС в форме микроцефалии, выраженных атрофических изменений головного мозга, гипомиелинизации, синдрома глазо-двигательных нарушений, умеренного псевдобульбарного синдрома, умеренного дистонического синдрома, спастического тетрапареза, резистентной фокальной эпилепсии, выраженной задержки психомоторного развития, микроаномалий развития, обусловленное аутосомно-доминантной мутацией в гене GRIN1.

Невролог от 05.09.2024г.: Последствия тяжелого перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Выраженные атрофические изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества височно-затылочных областей. Умеренная смешанная заместительная гидроцефалия. Синдром нарушения глазо-двигательных функций. Умеренный псевдобульбарный синдром. Умеренный дистонический синдром. Спастический тетрапарез, умеренной степени тяжести. Резистентная генетическая фокальная эпилепсия. Ишемия дисков зрительных нервов ОИ. ЗПМР. Врожденная микроцефалия.

Офтальмолог: признаки ишемии дисков зрительных нервов ОИ

Невролог от 15.11.2024г.: Эпилепсия фармакорезистентная, вероятно генетическая (гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене CAC, полногеномное секвенирование от 17.07.2024г.) фокальная с частыми полиморфными приступами, статусное течение. Эпилептическая энцефалопатия (выраженные атрофические изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества височно-затылочных областей). Умеренная смешанная заместительная гидроцефалия (МРТ г/м от 12.11.2024г.) в виде синдрома умеренных нарушений глазо-двигательных функций, умеренного псевдобульбарного синдрома, грубого спастического тетрапареза, задержки психомоторного развития на 4 эпилептических срока. Частичная атрофия зрительных нервов. Тугоподвижность крупных суставов. Микроцефалия.

Предварительное заключение: Тяжелое врожденное нарушение развития ЦНС в форме микроцефалии, выраженных атрофических изменений головного мозга, гипомиелинизации, синдрома глазо-двигательных нарушений, умеренного псевдобульбарного синдрома, умеренного дистонического синдрома, спастического тетрапареза, резистентной фокальной эпилепсии, выраженной задержки психомоторного развития, микроаномалий развития, обусловленное аутосомно-доминантной мутацией в гене GRIN1.

Рекомендовано:

1. Наблюдение у педиатра, невролога, офтальмолога по м/о.
2. Консультация врача-генетика МГНЦ.
3. Полногеномное секвенирование ребенка.
4. Желательно полногеномное секвенирование родителей.
5. Повторная консультация в МГК с результатами обследований.

Врач-генетик
06.12.2024г.




Осипова Е.В.