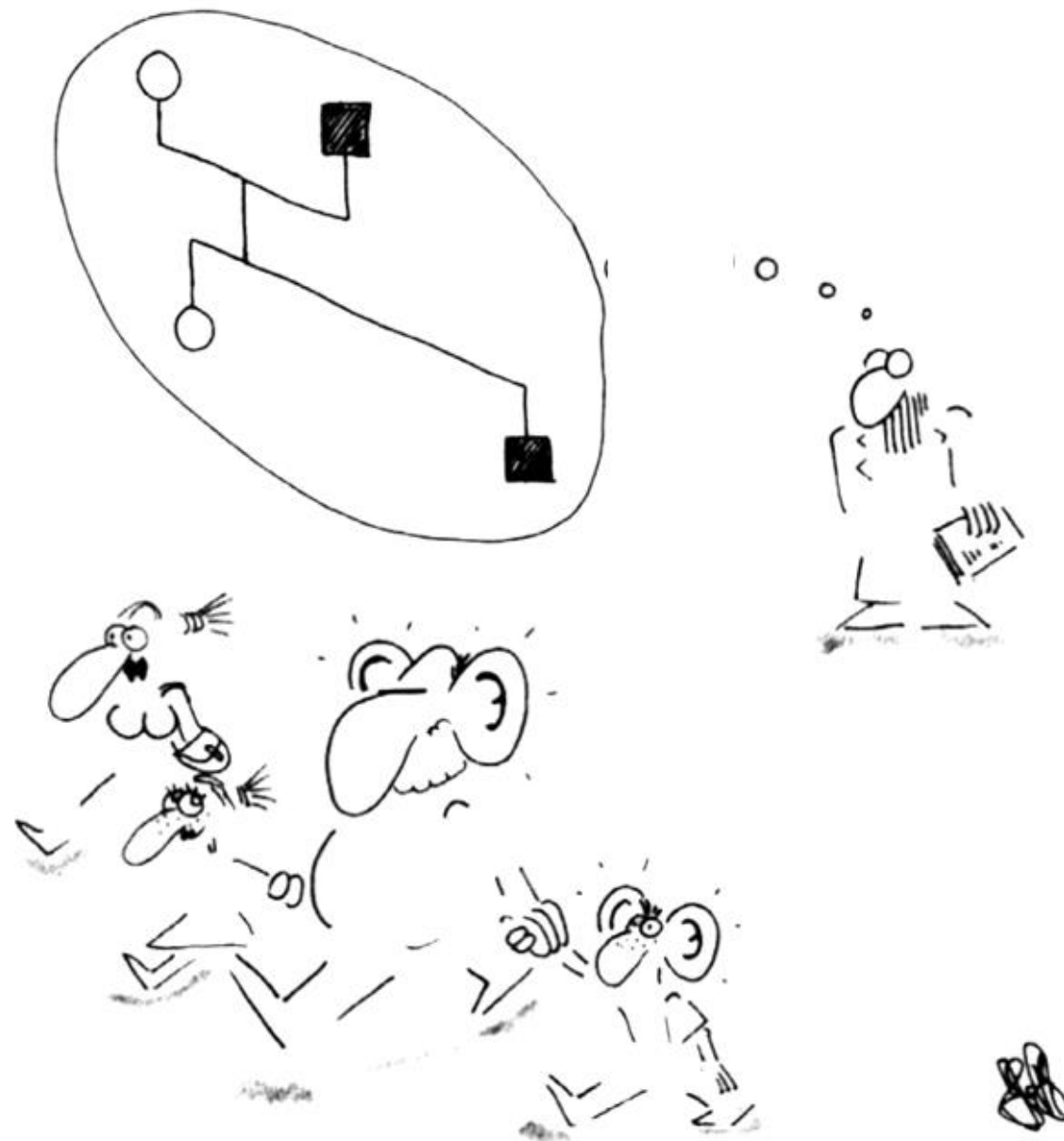


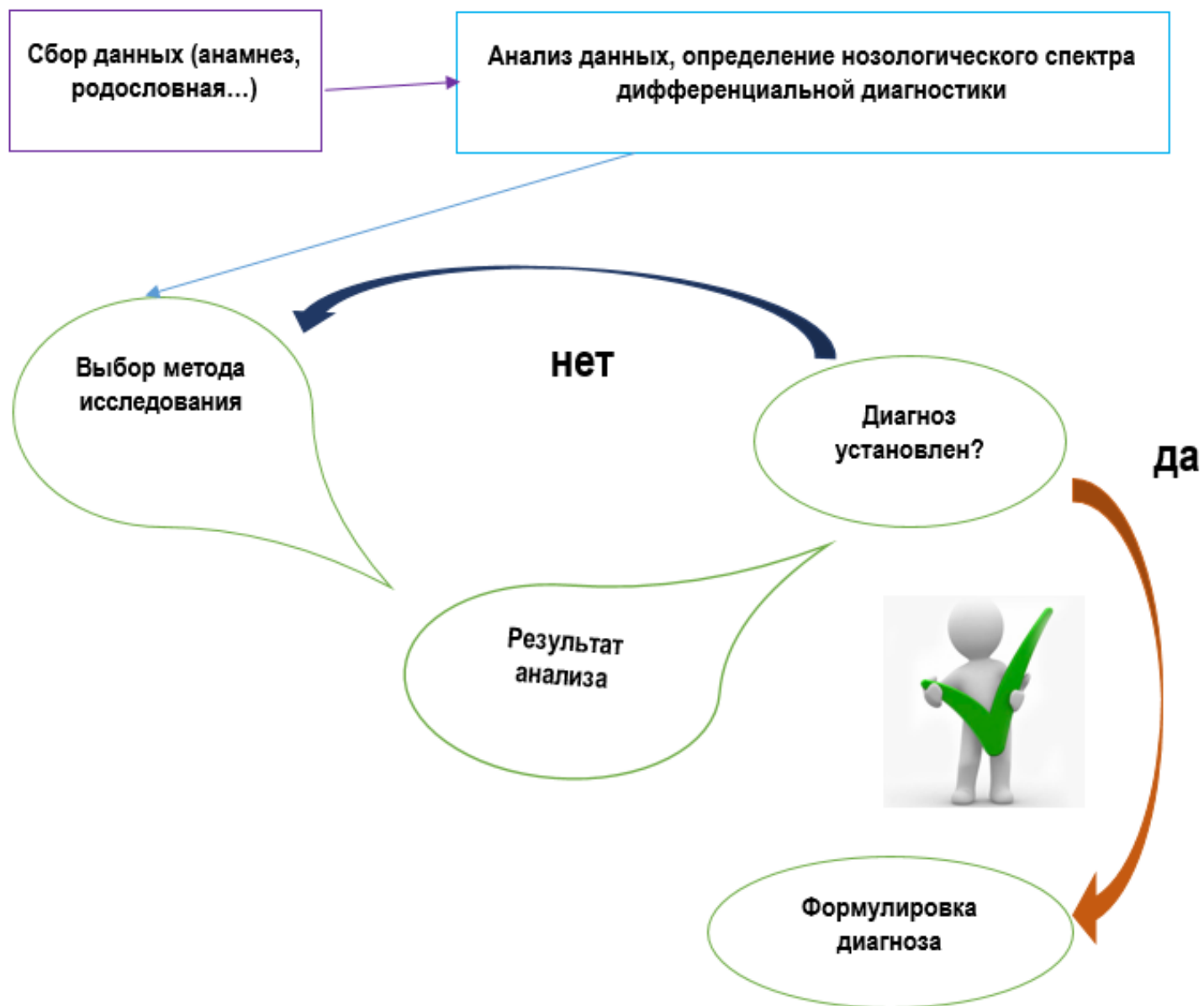
Роль врача-генетика в NGS диагностике

Старший научный сотрудник НКО

Врач-генетик, к.м.н. Семенова Наталия Александровна

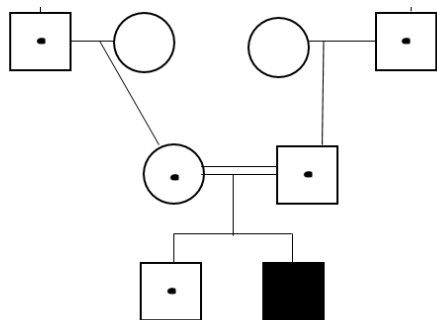


Задачи врача-генетика (от чего зависит результат):

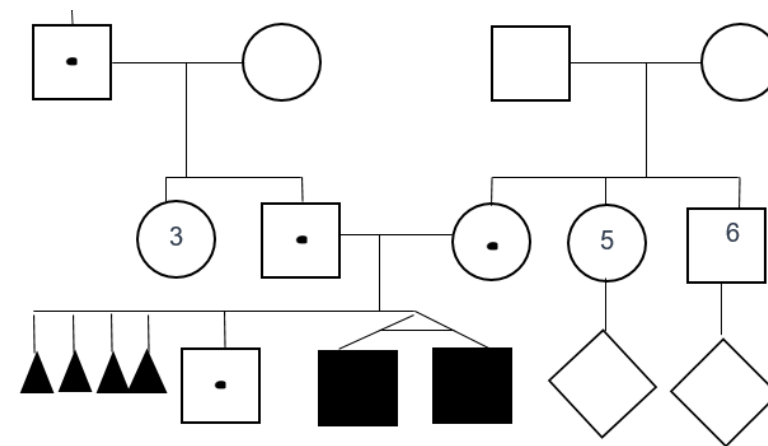


Сбор данных

Родословная



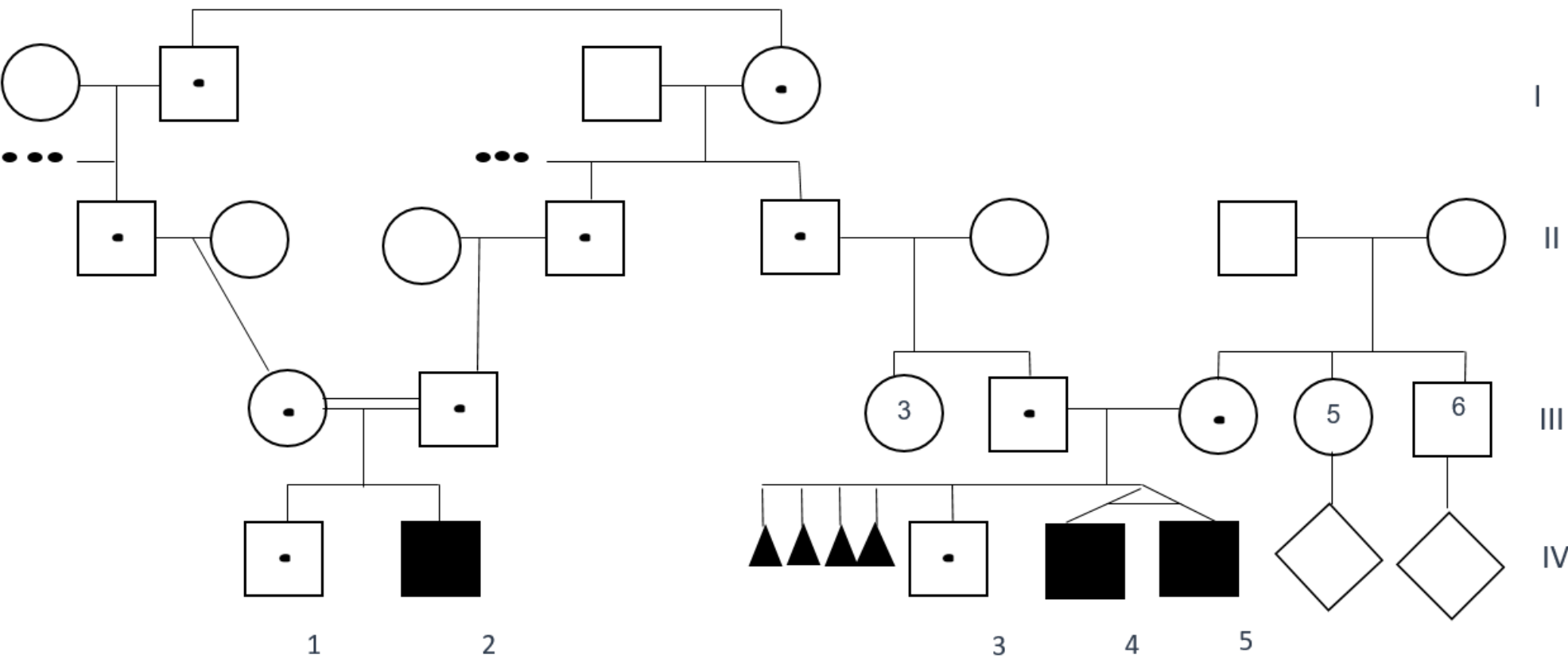
NGS-секвенирование по панели «холестазы»



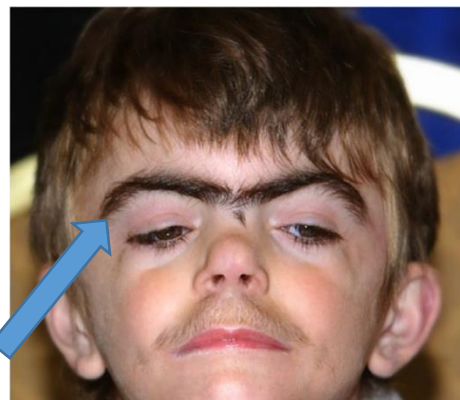
NGS-секвенирование по панели «холестазы»

гомозиготный вариант NM_017929.6:c.347T>A, p.(L116Q) в гене *PEX26*

Анализ 537 образцов новорожденных из Дагестана. Мутантный аллель не найден.



Терминология и номенклатура



~~«монобровь»~~

синофриз



НОРМА



Левосторонняя расщелина



Двусторонняя расщелина

~~«волчья пасть»~~


расщелина нёба



~~«заячья губа»~~

расщелина губы

Стандартизация описания фенотипа



All Search for phenotypes, diseases or genes...
e.g. [Arachnodactyly](#) | [Marfan syndrome](#) | [FBN1](#)

Human Phenotype Ontology

Human Phenotype Ontology (HPO) provides a standardized vocabulary of phenotypic abnormalities encountered in human disease. Each term in the ontology, such as [Atrial septal defect](#). The HPO is currently being developed using the medical literature, and OMIM. HPO currently contains over 13,000 terms and over 156,000 annotations to hereditary diseases. The HPO project has developed software for phenotype-driven differential diagnostics, genomic diagnostics, and translational research. The HPO is a [Monarch Initiative](#), an NIH-supported international consortium dedicated to semantic integration of biomedical and model organism data. The ultimate goal of improving biomedical research. The HPO, as a part of the Monarch Initiative, is a central component of one of the [Global Alliance for Genomics and Health \(GA4GH\) strategic roadmap](#).

View All

News & Updates

- June 2022
- April 2022
- February 2022

All Search for phenotypes, diseases or genes...

Synophrys HP:0000664

Meeting of the medial eyebrows in the midline.

Synonyms: [Monobrow](#), [Synophris](#), [Unibrow](#)

Pubmed References: [PMID:19125427](#)

Cross References: [SNOMEDCT_US:253207002](#), [UMLS:C0431447](#)

Export Associations

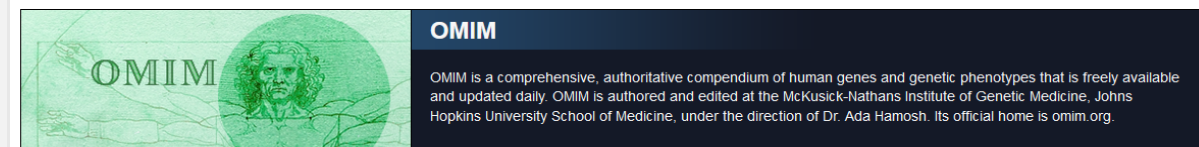
Disease AssociationsGene Associations

Disease Id	Disease Name	Associated Genes
ORPHA:300305	11p15.4 Microduplication Syndrome	
ORPHA:94063	12q14 Microdeletion Syndrome	LEMD3 [23592] HMG2 [8091]
ORPHA:401935	14q24.1q24.3 Microdeletion Syndrome	
ORPHA:261272	17q12 Microduplication Syndrome	
ORPHA:217340	17q21.31 Microduplication Syndrome	
ORPHA:529962	17q24.2 Microdeletion Syndrome	PSMD12 [5718] BPTF [2186]

Displaying 20 out of 203. [View all](#)

Примеры





278000

LYSOSOMAL ACID LIPASE DEFICIENCY

Alternative titles; symbols

CHOLESTERYL ESTER STORAGE DISEASE; CESD
LIPA DEFICIENCY
LAL DEFICIENCY
CHOLESTEROL ESTER HYDROLASE DEFICIENCY

Other entities represented in this entry:

WOLMAN DISEASE, INCLUDED

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
10q23.31	Cholesteryl ester storage disease	278000	AR	3	LIPA	613497
10q23.31	Wolman disease	278000	AR	3	LIPA	613497

Clinical Synopsis PheneGene Graphics

▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because lysosomal acid lipase deficiency is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the LIPA gene (613497) on chromosome 10q23.

▼ Description

Deficiency of lysosomal acid lipase causes 2 distinct phenotypes in humans: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease (CESD). Wolman disease is an early-onset fulminant disorder of infancy with massive infiltration of the liver, spleen, and other organs by macrophages filled with

Shwachman-Diamond syndrome

Suggest an update

Disease definition

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is a rare multisystemic syndrome characterized by chronic and usually mild neutropenia, pancreatic exocrine insufficiency associated with steatorrhea and growth failure, skeletal dysplasia with short stature, and an increased risk of bone marrow aplasia or leukemic transformation.

ORPHA:811

Classification level: Disorder

Synonym(s):

Prevalence: 1-9/1000 000

UMLS: C0272170

Pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction

Inheritance: Autosomal recessive

MeSH: -

SDS

Age of onset: Antenatal, Neonatal, Infancy, Childhood

GARD: 4863

MedDRA: 10067940

GeneReviews® [Internet].

Show details

GeneReviews by Title

Search GeneReviews

GeneReviews Advanced Search Help

Kabuki Syndrome

Synonyms: Kabuki Make-Up Syndrome, Niikawa-Kuroki Syndrome

Margaret P Adam, MD, MS, FAAP, FACMG, Louanne Huddins, MD, and Mark Hannibal, MD, PhD

Author Information

Initial Posting: September 1, 2011; Last Review: September 1, 2011

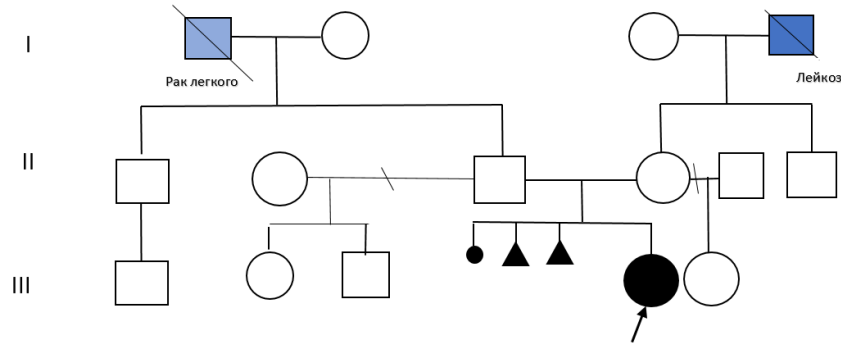
Estimated reading time: 30 minutes

Summary

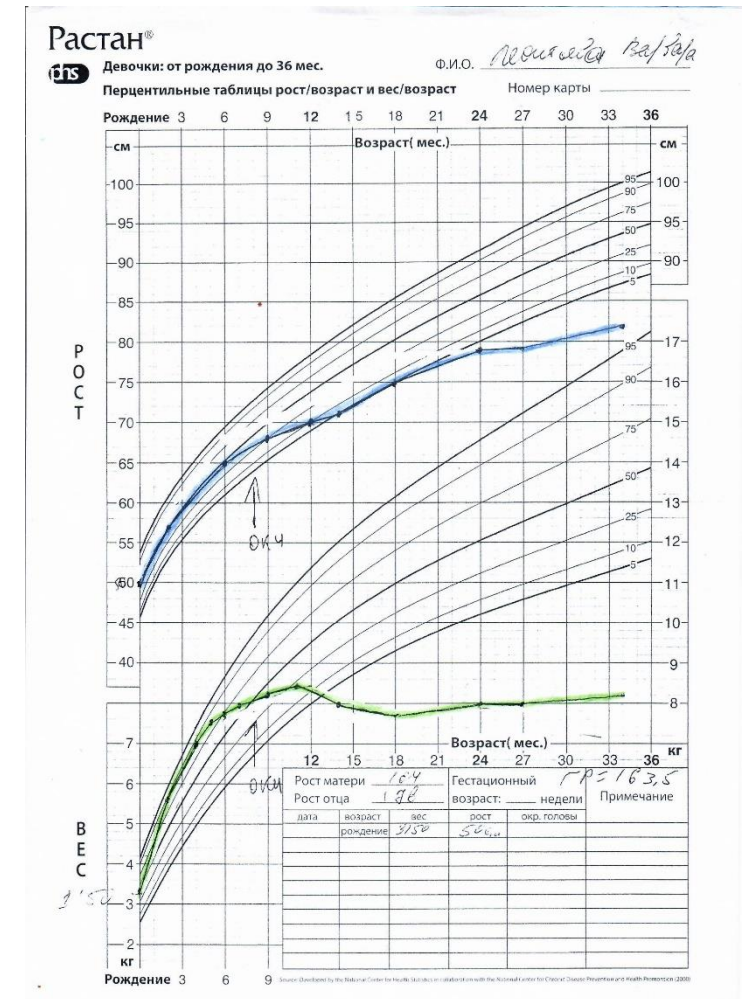
Clinical characteristics. Kabuki syndrome is a rare developmental disorder characterized by everted lower lip, epicanthic folds, and eversion of the lateral third of the nose.



Девочка, 6л



- Жалобы на выраженный дефицит массы.
- Родилась с массой 3150 (50 центиль), длиной 50см (50 центиль), АПГАР 7/86.
- Росла и развивалась по возрасту до 8 месяцев.
- После перенесенной кишечной инфекции в 1 год потеря в весе, выраженный дефицит массы (более 5,5 SDS).
- Фенотип ребенка имеет поргироидные черты.
- В анализах крови никаких признаков поражения печени, дефицита белков, жиров, дислипидемии. При обследовании у гастроэнтеролога нет признаков нарушения всасывания в кишечнике.
- **За последний год:** выявлена нейросенсорная тугоухость 4 степени (возраст манифестации не известен).
- Получает заместительную терапию гормоном роста (ЭНЦ. Плановая госпитализация 31.03.2021).
- Генеалогия: брак не кровнородственный, русские, в анамнезе у матери 2 СПВ на ранних сроках, проживают в г. Калининград.



Проведены исследования

- ✓ ДНК-анализ с. Рассела-Сильвера- патологии не выявлено.
- ✓ Определение кариотипа от 05.01.2018г.: заключение: Кариотип 46, XX, нормальный, женский.
- ✓ Изофокусирование трансфериннов (нарушения гликозилирования)- норма.
- ✓ Тандемная масс-спектрометрия –норма.
- ✓ Анализ мочи на органические кислоты- норма.

- ✓ ДНК анализ панели 47 генов «патологии печени, гликогенозов» патологии не выявлено.
- ✓ Первична диагностика митохондриальных заболеваний (частые мутации ядерной и мт ДНК) – патологии не выявлено.

Диагноз ЭНЦ при госпитализации август 2020г: Гипопитуитаризм. Изолированный СТГ-дефицит. Хроническая белково-энергетическая недостаточность. Тяжелый дефицит веса на фоне генетической патологии. Нейросенсорная тугоухость 4 ст.

Дата забора: 12.03.2019

Номер ДНК: ex824

Направивший врач: Семенова Наталия Александровна

Диагноз: Язвенный колит? Рецидивирующие ангиотекти в анамнезе. Выраженная задержка роста. Задержка психоречевого развития. Сенсомоторная алалия.

Данные секвенирования могут быть предоставлены по запросу лечащего врача.

1. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся вероятной причиной заболевания

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Экзон	Транскрипт	Частота аллеля*	Глубина прочтения
Не выявлено								

2. Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Экзон	Транскрипт	Частота аллеля*	Глубина прочтения
Не выявлено								

3. Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу

Положение (hg19)	Генотип	Ген	Положение в кДНК	Замена АК	Экзон	Транскрипт	Частота аллеля*	Глубина прочтения
chr5:147496015G>T	G/T	SPINK5	c.2098G>T	p.Gly700Ter	22	NM_001127698.1	0.0024845%	50x

*Частоты аллелей приведены по базе ExAC (выборка до 60702 человек), если не указано иное. н/д = нет данных (не описан)

Анализ полученных данных

Диагностические трудности:

- ✓ Клиническая гетерогенность
- ✓ Неполная пенетрантность
- ✓ Соматический и/или гонадный мозаицизм
- ✓ «Double trouble»...



Выбор метода исследования

- ✓ Множество генов ассоциированы с одним клиническим фенотипом
- ✓ Клинический фенотип может быть обусловлен как внутригенной заменой, так и делецией всего гена...
- ✓ Эпигенетические механизмы...



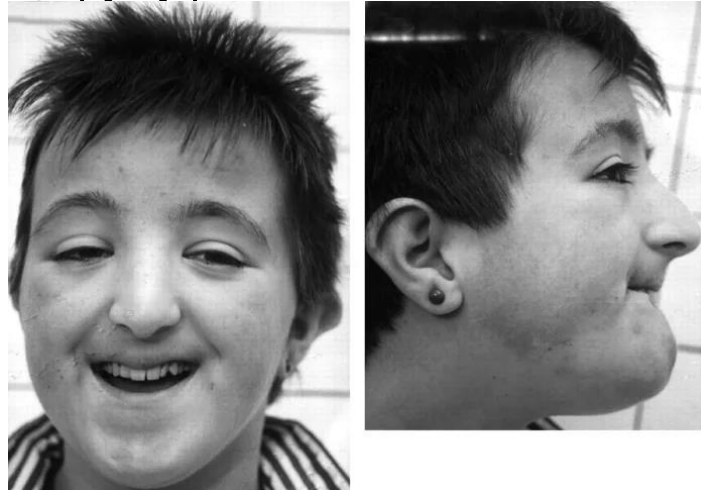
девочка 6-х лет на момент первичного обращения

Жалобы на задержку развития.

*Из анамнеза известно: единственный ребенок в браке здоровых родителей. Роды в срок. При рождении масса 2800г, длина 49см, О гол 32 см, АПГАР 7/8 б. С рождения отмечалась задержка развития. Исследован **кариотип** 46,XX-нормальный женский.*

*проведено обследование **ЭЭГ** мониторинг – данных за эпилепсию нет.*

При осмотре: Рост 98см (менее 10 центиля). Микроцефальная форма черепа, выступающий нос, микрогения, антимонголоидный разрез глаз, гирсутизм, брахидактилия, клинодактилия мизинцев, неполная синдактилия стопы 2-3. Лицевой фенотип характерен синдрому Рубинштейна-Тейби, однако изменений со стороны первого пальца рук у ребенка нет.



RUBINSTEIN-TAYBI SYNDROME 1; RSTS1

Alternative titles; symbols

RSTS
RUBINSTEIN SYNDROME
BROAD THUMBS AND GREAT TOES, CHARACTERISTIC FACIES, AND MENTAL
RETARDATION
BROAD THUMB-HALLUX SYNDROME

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Rubinstein-Taybi syndrome 1	180849	AD	3	CREBBP	600140

Clinical Synopsis

Phenotypic Series

PheneGene Graphics

Rubinstein-Taybi syndrome - PS180849 - 3 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.3	Chromosome 16p13.3 deletion syndrome		4	610543	DEL16p13.3	610543
16p13.3	Rubinstein-Taybi syndrome 1	AD	3	180849	CREBBP	600140
22q13.2	Rubinstein-Taybi syndrome 2	AD	3	613684	EP300	602700

Close

- Проведен анализ числа копий экзонов 1-31 гена *CREBBP* и экзонов 1,4,12 гена EP300, Делеций/дупликаций указанных экзонов не выявлено.
- Проведено секвенирование экзона : выявлена ранее описанная мутация с.4340C>T (h.Thr1447Ile) в гене *CREBBP* в гетерозиготном состоянии.

Проведена валидация секвенированием по Сенгеру. Мутация обнаружена у пробанда и отсутствует у родителей.

девочка 3-х лет на момент первичного обращения

Обратилась мама ребенка по вопросу уточнения диагноза у дочери.

Из анамнеза известно: от 1 беременности. Роды в срок. При рождении масса 3260 г, длина 52см, АПГАР 8/8б. С раннего возраста замечена задержка моторного, далее психоречевого развития.

Голову держит с 4-х мес, сидит с 14 месяцев. Речи нет.

Обследована: **МРТ**: без структурной патологии. **ЭЭГ** данных за эписиндром нет. **ЭНМГ** – без признаков первично-мышечного дефекта. **УЗИ брюшной полости** – гепатомегалия (04.2016), исследование не повторялось. Исключены: болезнь Гоше, НПС, Вильсона-Коновалова, Вольмана. **КФК** – норма, **ТМС** крови – норма.

При осмотре: О гол 50см (z-score =+0,1см, 50 цент) выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз. Скученный рост зубов (удалены 3 молочных зуба),микрогения.

Пробанд 3г11м

Проведено клиническое секвенирование экзона, выявлен ранее описанный патогенный вариант **с. 1165C>T в гене SATB2** в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с синдромом Гласс (OMIM#612313).

#612313
Table of Contents

Title
Phenotype-Gene Relationships
Clinical Synopsis
Text
Description
Clinical Features
Inheritance
Cytogenetics
Molecular Genetics
See Also
References
Contributors
Creation Date
Edit History

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
2q33.1	Glass syndrome	612313	AD	3	SATB2	608148

Clinical Synopsis

▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because Glass syndrome (GLASS) is caused by heterozygous interstitial deletion on chromosome 2q32-q33. The disorder can also be caused by heterozygous mutation in the SATB2 gene (608148), which is within the Glass syndrome chromosome region.

▼ Description

Glass syndrome is characterized by intellectual disability of variable severity and dysmorphic facial features, including micrognathia, downslanting palpebral fissures, cleft palate, and crowded teeth. Additional features may include seizures, joint laxity, arachnodactyly, and happy demeanor (summary by Glass et al., 1989; Urquhart et al., 2009; Rainger et al., 2014). +

SATB2-Associated Syndrome


Synonyms: 2q32 Deletion Syndrome, 2q33.1 Microdeletion Syndrome, Glass Syndrome

Yuri A Zarate, MD, Julie Kaylor, MS, and Jennifer Fish, PhD.

► [Author Information](#)

Initial Posting: October 12, 2017.

Summary

Go to: 

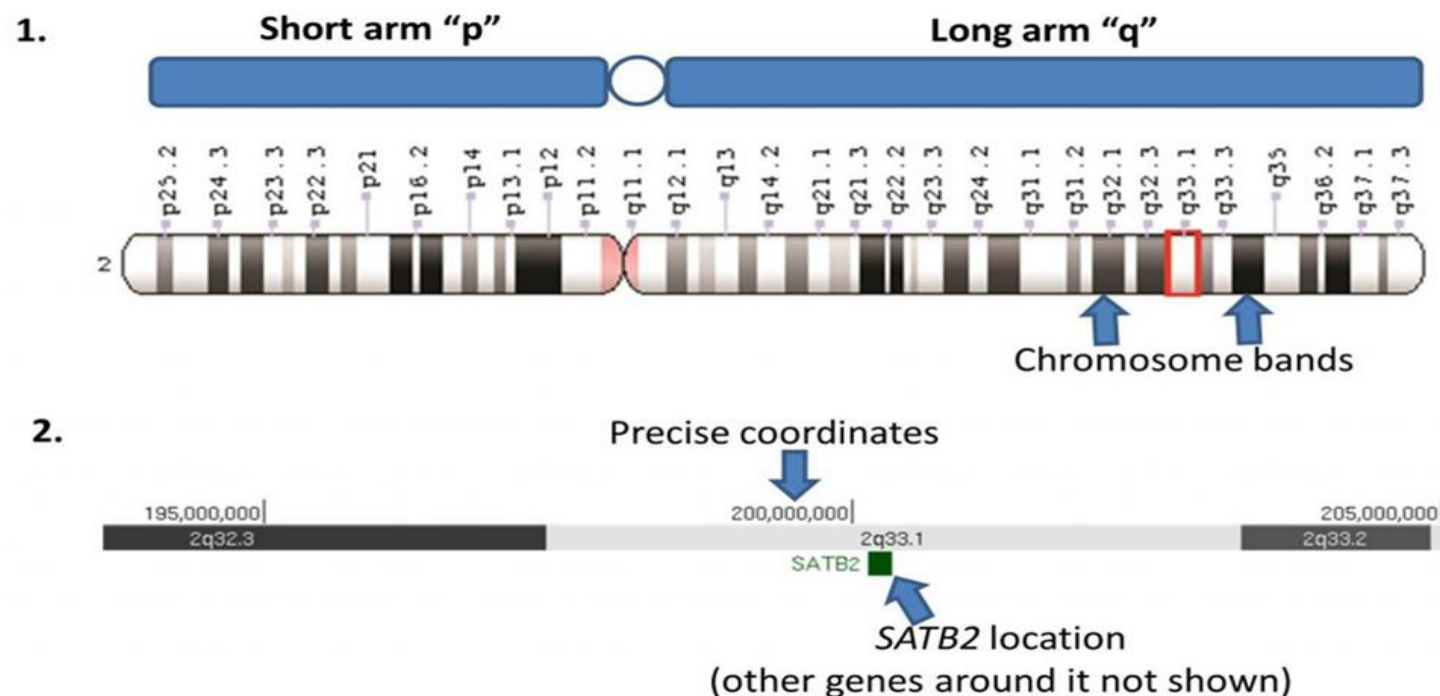
Clinical characteristics. *SATB2*-associated syndrome (SAS) is a multisystem disorder characterized by significant neurodevelopmental compromise with limited to absent speech, behavioral issues, and craniofacial anomalies. All individuals described to date have manifest developmental delay / intellectual disability, with severe speech delay. Affected individuals often have hypotonia and feeding difficulties in infancy. Behavioral issues may include autistic features, hyperactivity, and aggressiveness. Craniofacial anomalies may include palatal abnormalities (cleft palate, high-arched palate, and bifid uvula), micrognathia, and abnormal shape or size of the upper central incisors. Less common features include skeletal anomalies (osteopenia, pectus deformities, kyphosis/lordosis, and scoliosis), growth restriction, strabismus/refractive errors, [congenital](#) heart defects, genitourinary anomalies, and epilepsy. While [dysmorphic](#) features have been described in individuals with this condition, these features are not typically distinctive enough to allow for a clinical diagnosis of SAS.

Diagnosis/testing. The diagnosis of *SATB2*-associated syndrome (SAS) is established in a [proband](#) by detection of one of the following:

- A [heterozygous](#) intragenic *SATB2* [pathogenic variant](#) (61%)
- A [heterozygous deletion](#) at [chromosome](#) 2q33.1 that includes *SATB2* (22%)
- An intragenic [deletion](#) or [duplication](#) of *SATB2* (9%)
- A [chromosome translocation](#) with a chromosome 2q33.1 breakpoint that disrupts *SATB2* (8%)

Molecular Genetic Testing Used in *SATB2*-Associated Syndrome

Gene ¹	Test Method	Proportion of Probands with a Genetic Alteration ² Detectable by This Method
<i>SATB2</i>	Sequence analysis ³	46/76 (61%) ⁴
	Gene-targeted deletion/duplication analysis ^{5,6}	See footnote 7
	CMA ⁸	24/76 (31%) ⁹
	Karyotype (to detect structural variants)	6/76 (8%) ¹⁰



«Много вариантов в результате»



Девочка 3х лет

Жалобы на задержку психоречевого, расстройства аутистического спектра.

Родители не состоят в кровном родстве. Есть брат по матери 21-го года, здоров.

Ребенок от беременности (1 самопроизвольный выкидыш 6-7 нед. у матери в анамнезе), протекавшей на фоне стресса, токсикоза лег. ст. с 15 нед. От самостоятельных родов на 37 нед. Родилась с длиной 49 см, массой 2880 г, окр. головы 33 см, окр. гр. 32 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. После рождения проведено ЭХО-КГ - ОАП, ДМЖП (оперативного лечения не требовалось, ДМЖП сейчас закрыт).

Моторное развитие - темповая задержка: держит голову с 2 мес., сидит с 10 мес., ходит с 1 г. 3 мес.

Психоречевое развитие: до года слабое гуление, после 1,5 лет первые слоги, которые потом исчезли. Сейчас произносит отдельные слова.

Обращенную речь понимает, просьбы выполняет избирательно. Навыки опрятности полностью не сформированы.

Слух, зрение в норме.

Судорог не было. ЭЭГ - норма (со слов).

МРТ головного мозга не проведено.

Фенотип : О гол 48,5 см. в целом, не специфический.

Данные секвенирования могут быть предоставлены по запросу лечащего врача.

1. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

2. Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

3. Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
CDH15	chr16:89250060G>T	G/T	4	c.462G>T	p.Gln154His	n/θ	NM_004933.2	x79
CDH15	chr16:89250079G>T	G/T	4	c.481G>T	p.Val161Leu	n/θ	NM_004933.2	x82
ANK2	chr4:114278935C>G	C/G	38	c.9161C>G	p.Ala3054Gly	0.00004392	NM_001148.5	x72
HIVEP2	chr6:143094350G>A	G/A	5	c.1526C>T	p.Pro509Leu	n/θ	NM_006734.3	x52

Проведено молекулярное кариотипирование, выявлена делеция длинного плеча 2-й хромосомы размером 13 058 373п.н.

Неполная пенетрантность....



Клинические примеры

Случай 5:

Из анамнеза: от 5 беременности (1- внематочная, 2-роды в срок, 3-СПВ, 4- роды оперативные), протекавшей с угрозой прерывания, многоводием водянкой плода. Роды в 34 недели, оперативные. При рождении масса 2270г, АПГАР 5/76.

По результатам обследования:

б/х крови в 2 месяца жизни: гипербилирубинемия за счет прямой фракции, синдром цитолиза до 3-4 норм, повышение ГГТ, ЩФ, гипохолестеринемия.

ЭХОКГ: узкие ветви ЛА, МПС на уровне овального окна 3,6мм.

Биопсия печени: дифференцировать между с. Алажиля, холангитом.

Окулист: группа риска развития ретинопатии недоношенных, эмбриотаксон не выявлен

Исследование по панели «болезни печени»:

В экзоне 9 гена JAG1 (MIM 601920, RefSeq:NM_000214) выявлена делеция c.1160delG (p.Gly387fs) в гетерозиготном состоянии. Ранее не описана.

Валидирована по Сенгеру, унаследована от матери. Мать здорова.

ALAGILLE SYNDROME; ALGS
ALAGILLE-WATSON SYNDROME; AWS
CHOLESTASIS WITH PERIPHERAL PULMONARY STENOSIS
ARTERIOHEPATIC DYSPLASIA; AHD
HEPATIC DUCTULAR HYPOPLASIA, SYNDROMATIC

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
20p12.2	Alagille syndrome 1	118450	AD	3	JAG1	601920

Clinical Synopsis ▾

Phenotypic Series ▾

PheneGene Graphics ▾



▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because of evidence that Alagille syndrome can be caused by heterozygous mutation in the Jagged-1 gene (JAG1; [601920](#)) on chromosome 20p12.

▼ Description

Alagille syndrome is an autosomal dominant disorder that traditionally has been defined by a paucity of intrahepatic bile ducts, in association with 5 main clinical abnormalities: cholestasis, cardiac disease, skeletal abnormalities, ocular abnormalities, and a characteristic facial phenotype (Li et al., 1997). Cholestasis is a direct consequence of the paucity of bile ducts. About 39% of patients also have renal involvement, mainly renal dysplasia (Kamath et al., 2012).

Turnpenny and Ellard (2012) reviewed the clinical features, diagnosis, pathogenesis, and genetics of Alagille syndrome.

✓ Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков

✓ Холестаз

✓ ВПС

✓ Характерный фенотип

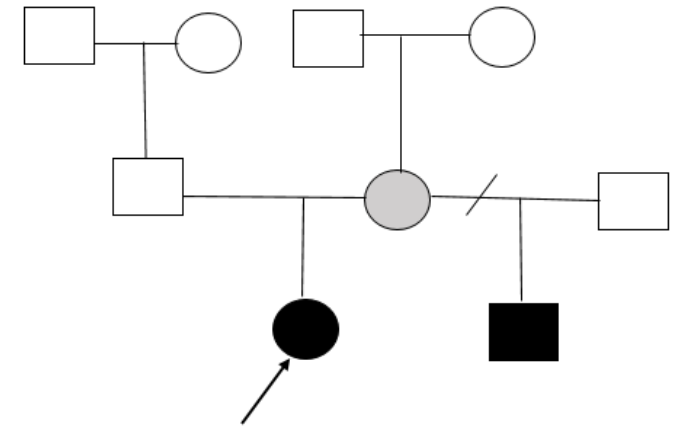
Соматический и/или гонадный мозаицизм



Случай 5: девочка 5-х суток жизни

Направлена для уточнения диагноза. Ребенок от здоровой матери от 2 беременности (в данном браке первой). Полусибс по матери страдает контрактурной арахнодактилией, обусловленной гетерозиготной заменой с.3467G>T в гене *FBN2*.

Девочка имеет фенотип, характерный с. Билса (микрогенения, ретрогнатия, "мятые" ушные раковны, арахнодактилия, камптодактилия мизинцев, тугоподвижность в коленных суставах).



У пробанда указанный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии. У матери вариант с.3467G>T обнаружен в гетерозиготном состоянии со значительно сниженной интенсивностью ПЦР-сигнала, соответствующего аллелю с.3467G>T. Полученный результат может свидетельствовать о наличии мозаицизма по генотипу с.[3467G>T];[=] с преобладанием клеток с нормальным генотипом.

Контрактурная арахнодактилия (синдром Билса) – впервые описан Билсом и Гехтом в 1971г у пациентов со скелетной патологией, схожей с синдромом Марфана (арахнодактилия, долихостеномелия, сколиоз, и дерформацией стоп), однако без поражения сердечно-сосудистой системы и глаз, но имеющих особенности строения ушных раковин ¹.

Putnam, Milewicz и Wang (1995)- описали точковую мутацию в гене FBN2 (фибрилин-2), расположенном в локусе 5q23-q21.

Синдром Марфана возникает в результате гетерозиготной мутации в гене FBN1 (15q15-q21.3)². Распространенность 1:10 000.

Гонадный и соматический (с или без гонадного) мозаицизм описан при ряде наследственных АД заболеваниях, включая соединительно-тканые заболевания том числе при синдроме Элерса-Данло, несовершенном остеогенезе, синдроме Марфана ³.

1.Beals, R. K., Hecht, F. Congenital contractural arachnodactyly: a heritable disorder of connective tissue. J. Bone Joint Surg. Am. 53: 987-993, 1971.

2.Dietz, H. C., Pyeritz, R. E., Hall, B. D., Cadle, R. G., Hamosh, A., Schwartz, J., Meyers, D. A., Francomano, C. A. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. Genomics 9: 355-361, 1991.

3. Tekin, M., Cengiz, F. B., Ayberkin, E., Kendirli, T., Fitoz, S., Tutar, E., Ciftci, E., Conba, A. Familial neonatal Marfan syndrome due to parental mosaicism of a missense mutation in the FBN1 gene. Am. J. Med. Genet. 143A: 875-880, 2007.

FBN2 ген

Инtragenные делеция:

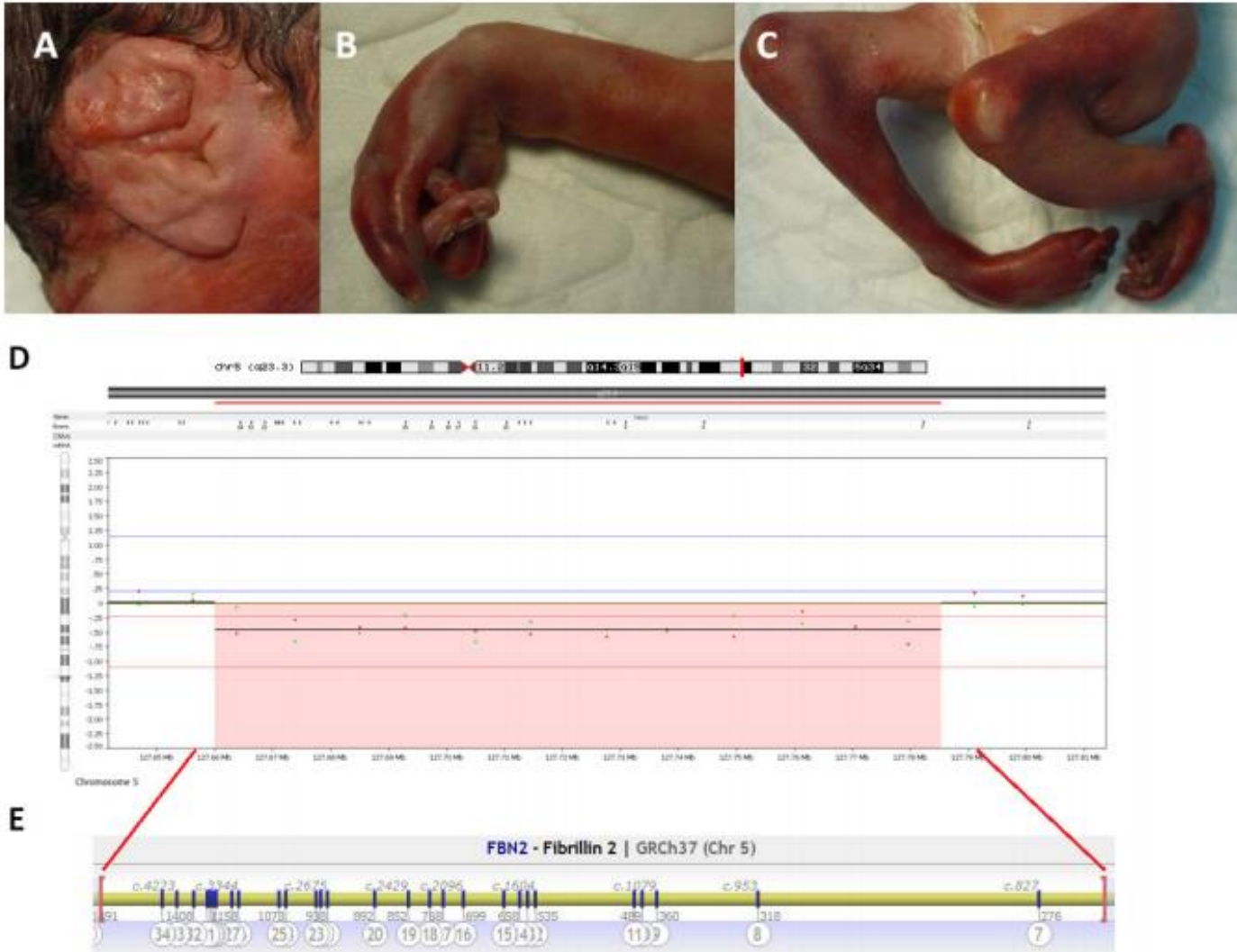


FIGURE 1 Photographs and array-CGH results for the fetus, intragenic *FBN2* mosaic deletion. A, Crumpled ear; B and C, arachnodactyly, bilateral club feet, thin limbs, reduced muscle mass; D, Log2ratio of means for oligonucleotides covering chromosome 5. A mosaic copy loss is clearly seen in band q23.3 (Log2ratio values between 0 and -1 for 12 oligonucleotides); E, exons 7 to 34 of the 65 *FBN2* exons are included in the 135 kb maximum deleted region (chr5:127656238-127791139) (<http://genome.ucsc.edu/>, GRCh37/hg19)

Среди описанных патогенных вариантов:

- ✓ миссенс варианты,
- ✓ варианты сплайсинга,
- ✓ дупликация без сдвига рамки,
- ✓ локализованны в районе между 23 и 34 экзонами.
- ✓ варианты, приводящие к стоп-кодону, встречаются редко, ассоциированы с тяжелы, летальным фенотипом.

Parental somatic and germ-line mosaicism for a FBN2 mutation and analysis of FBN2 transcript levels in dermal fibroblasts.

Putnam EA¹, Park ES, Aalfs CM, Hennekam RC, Milewicz DM.

Author information

1 Department of Internal Medicine, University of Texas-Houston Medical School, 77030, USA.

Abstract

Congenital contractural arachnodactyly (CCA) is an autosomal dominant disorder that is phenotypically related to the Marfan syndrome. CCA has recently been shown to result from mutations in the FBN2 gene, which encodes an elastin-associated microfibrillar protein called fibrillin-2. Two siblings are reported here with classic manifestations of CCA with unaffected parents. Analysis of the FBN2 cDNA from dermal fibroblasts from one of the affected siblings revealed a heterozygous exon splicing error deleting nt 3722-3844 of the FBN2 mRNA. This cDNA deletion resulted in selective removal of one of the 43 calcium-binding EGF-like domains of the fibrillin-2 protein. Analysis of the FBN2 gene in the affected siblings' DNA indicated that the splicing error resulted from an A-to-G transition 15 nt upstream from the 3' splice site of the intron. The genomic mutation resulting in the splicing error alters a putative branch point sequence important for lariat formation, an intermediate structure of normal splicing. The mutation was detectable in DNA from the father's hair bulbs and buccal cells but not his white blood cell DNA, indicating that the father was a somatic mosaic. Analysis of transcript levels by use of dermal fibroblasts from the proband demonstrated that the FBN2 allele containing the exon deletion was expressed at a higher level than the allele inherited from the mother. These results indicate that FBN2 exon splicing errors are a cause of CCA, furthering the understanding of the molecular basis of this disorder. In addition, the demonstration of gonadal mosaicism in the FBN2 gene is important for accurate genetic counseling of families with sporadic cases of CCA. Finally, the preferential expression of the mutated FBN2 allele in dermal fibroblasts may have implications for understanding the pathogenesis and rarity of CCA.

Случай 5: девочка 5 лет

Жалобы на приступы, сопровождающиеся нарушением сознания, изменения в анализах крови.

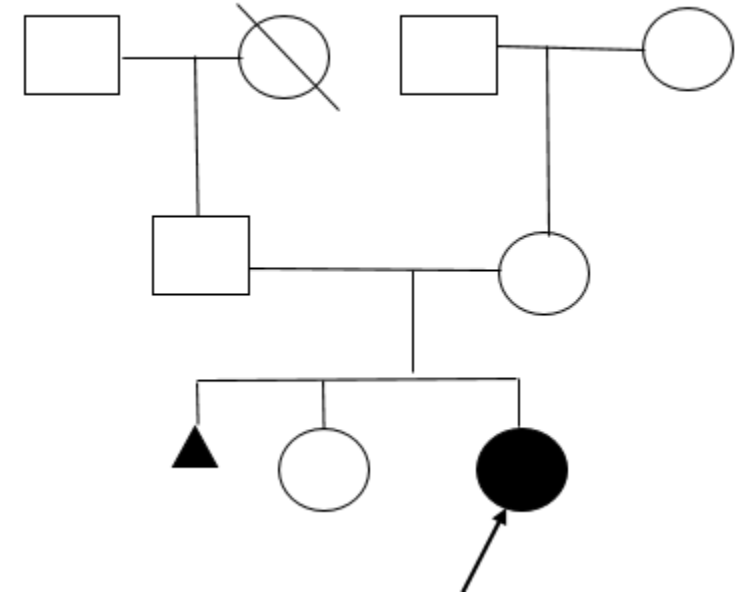
Девочка находится на низкобелковой диете (исключены мясные, молочные продукты, выпечка; однако расчет питания не проводится; суточная дотация белка не известна).

Из анамнеза : Роды в срок. При рождении масса 3890 г, длина 58см, АПГАР 9б.

Грудное вскармливание до 3-х лет. С раннего возраста отказывалась от мясных продуктов. Росла и развивалась по возрасту.

В октябре 2017 года впервые исследовали биохимический анализ крови, выявлено повышение ферментов до 10 норм.

В 3 года (31.12.2018) после экстракции зуба отмечалось длительное кровотечение, обратились в стационар. В б/х крови обнаружено значительное повышение трансаминаз (более 10 норм). Кровотечение купировано, мама ушла под расписку.



Госпитализирована планово в феврале 2018 года в МДГКБ для обследования. Исключены вирусные и аутоиммунные гепатиты.

На фоне нарастания трансаминаз появилась неврологическая симптоматика в виде спутанности сознания, замедления речи, выгибания конечностей, тела.

В связи с нарастанием цитолитического синдрома (**АЛТ, АСТ повышены до 1400Ед/л**) и присоединения неврологической симптоматики, назначена гормональная терапия и диета с ограничением белка с положительным эффектом. Трансаминазы снизились до 2-х норм.

Выписана с диагнозом: **Хронический гепатит неуточненный. Течение нарушения обмена цикла мочевины и/или других метаболических заболеваний.**

Генеалогия: Родители в кровнородственном браке не состоят, здоровы. Сибс (сестра) здорова.

Наследственные болезни обмена веществ (НБО)

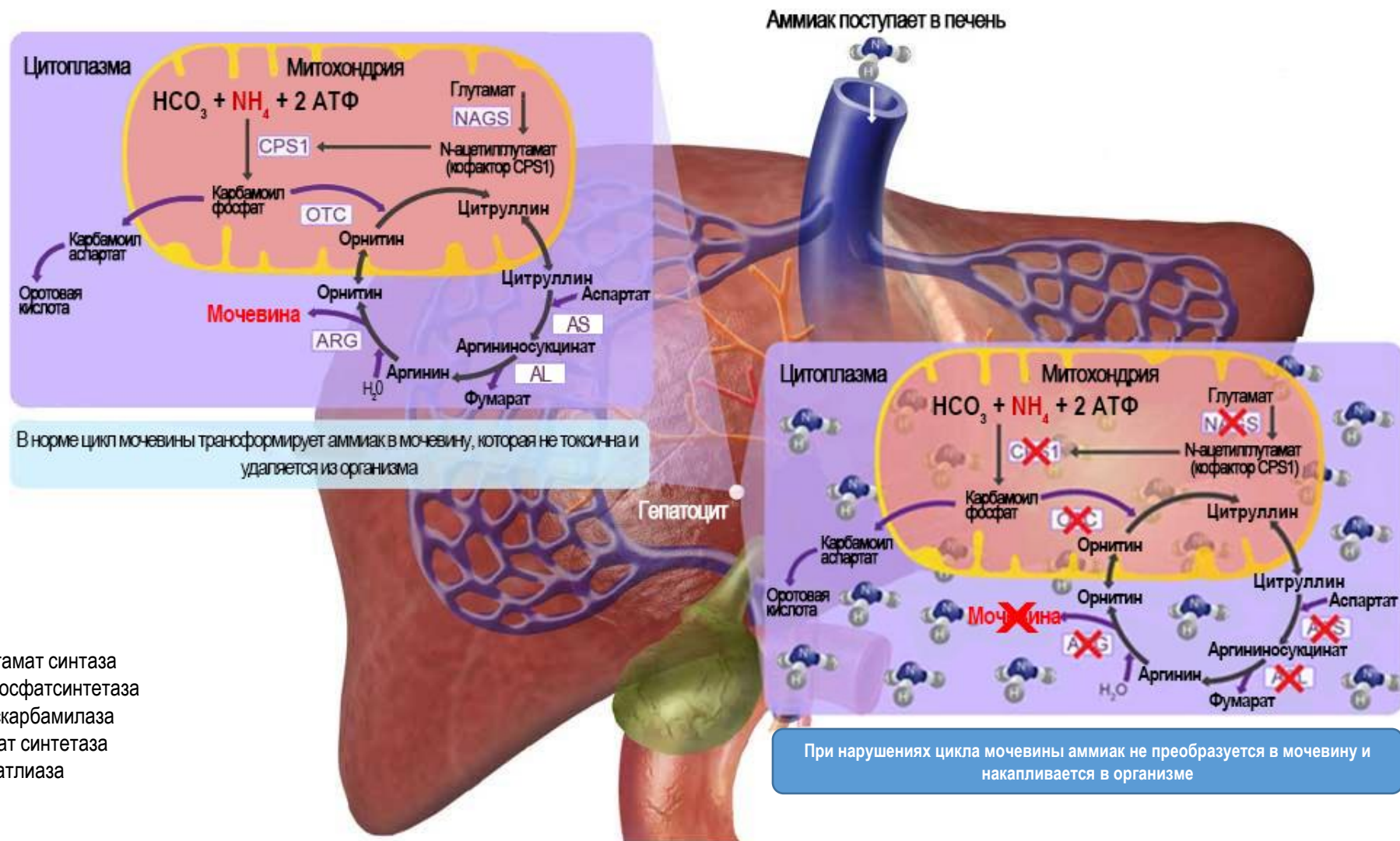
Классификатор НБО общества по изучению наследственных нарушений метаболизма (SSIEM) включает 612 различных заболеваний, объединенных в 15 групп¹

1. **Нарушения обмена аминокислот**
 - I. **Нарушения цикла мочевины и врожденные гипераммониемии**
 - II. **Органические ацидурии**
 - III.
 - IV.

SSIEM



Цикл метаболизма мочевины



NAGS = N-ацетилглутамат синтаза
CPS1 = Карбамоилфосфатсинтетаза
OTC = Орнитинтранскарбамилаза
AS = Аргининосукцинат синтетаза
AL = Аргининосукцинатлиаза
ARG = Аргиназа

Секвенирование экзона:

1. Патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

2. Вероятно патогенные варианты нуклеотидной последовательности, являющиеся возможной причиной заболевания.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
Не выявлено								

3. Варианты нуклеотидной последовательности неопределенного значения, имеющие возможное отношение к фенотипу.

Ген	Положение (GRCh37/hg19)	Генотип	Экзон/интрон	Положение в кДНК	Эффект	Частота аллеля*	Референсная последовательность	Глубина прочтения
ALMS1	chr2:73653632A>G	A/G	6	c.1289A>G	p.(Asn430Ser)	н/д	NM_015120.4	159x
ALMS1	chr2:73676746C>G	C/G	8	c.3089C>G	p.(Thr1030Ser)	0.0002678	NM_015120.4	37x
OTC	chrX:38226543G>A	G/A	int1	c.78-1G>A	splicing	н/д	NM_000531.5	177x

**Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 138 000 человек). н/д ■ нет данных (не описан)*

Функциональный анализ

Заключение

Карта: 8660/2018

Номер исследования: 053386208

Направивший врач: Модератор диагнозов Семенова Наталья Александровна

Фамилия: [REDACTED]

Кем направлен:

Обследован в лаборатории селективного скрининга

Заключение:

Проведен функциональный анализ в системе "миниген" замены с.78-1G>A в гене OTC.

Обнаружено, что данная замена приводит к делеции 1 п.н., что соответствует с.78delG (p.C27Vfs*11) гена OTC.

Сотрудник, выполнявший анализ

Зав. лабораторией

Интерпретировать результаты лабораторного исследования может только врач!



Дата: 04.03.2019

(Бычков Игорь Олегович)

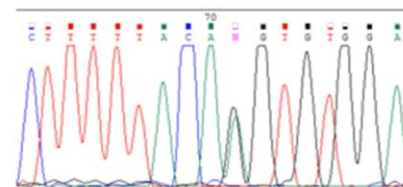
д.м.н. Захарова Е.Ю.

Валидация

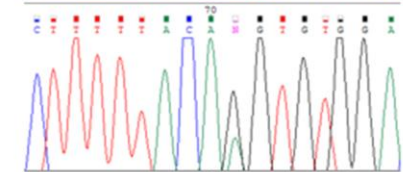
Результаты ДНК-анализа:

Номер 053369663 **Карта** 8660/2018

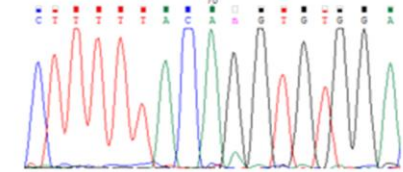
ДНК	Фамилия, И.О.	ОТС
EX515	пробанд	с.[78-1g>a];[=]
403.3	мать	с.[=];[=]
403.4	сибс	с.[=];[=]
403.2	отец	с.[78-1g>a]/[=] (мозаицизм)



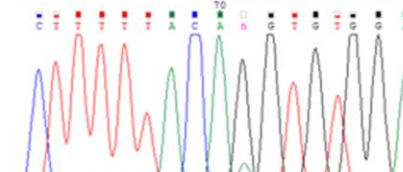
Proband (blood)



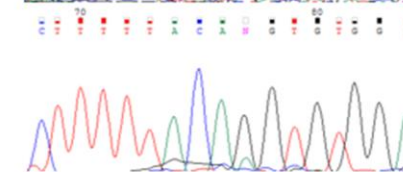
Father (blood)



Father (buccal epithelium)



Father (seminal fluid)



Father (urinary sediment)

Результаты ДНК-анализа:

Номер 053386224

Карта 8660/2018

ДНК	Фамилия, И.О.	Кровь (403.2)	Буккальный эпителий (403.2.2)	Семенная жидкость (403.2.3)	Осадок мочи (403.2.4)
403.2	отец	ОТС:с.[78-1g >a];[=]	ОТС:с.[78-1g >a];[=]	ОТС:с.[78-1g >a];[=]	ОТС:с.[78-1g >a];[=]

Заключение:

методом прямого автоматического секвенирования проведен поиск варианта с.78-1g>a гена ОТС в образцах ДНК, выделенных из ядродержащих клеток различных тканей [REDACTED] крови, буккального эпителия, семенной жидкости, мочевого осадка.

Во всех исследованных образцах выявлен мозаицизм различной степени по варианту с.78-1g>a гена ОТС.

Результаты данного исследования необходимо учитывать при определении риска для потомства [REDACTED]

Результат молекулярно-генетического анализа может быть верно интерпретирован только врачом.

Биохимическое обследование пробанда и отца

пробанд

	pH	pCO2	pO2	Lac	Gluc	Na ⁺	Ca ⁺⁺
N	7,310-7,410	41,0-51,0		0,9-1,7	3,3-5,5	135-145	1,13-1,32
before treatment	7,5	31	92	2,1	4,1	135	1,18
on a low protein diet	7,43	39	91	1,8	4,2	136	1,21

отец

	BiTot/ BiDir	ALT	AST	Alk.ph	GGT	ProT	Gluc	urea	Creat.
	mkM/ l	U/L	U/L	U/L	U/L	U/L	mM /l	mM /l	mkM /l
N	8,5-20,5/ <5,0	4-40	4-40	90-400	10-60	64-83 g/l	3,9-5,8	2,8-7,2	45-105
before treatment	-	983	1400	412	62	-	-	-	-
on a low protein diet	6,5/ 1,8	27,1	41,2	169	20	63,7	2,57	0,9	39

	BiTot/Bi dir	ALT	AST	Alk.ph	GG T	ProTo tal	Gluc	urea	Creat.
	mkM/l	U/L	U/L	U/L	U/ L	U/L	mM/ l	mM /l	mkM /l
N	3,4-18,8/ <5,0	5-41	0,1-40	90-400	10-60	60-83 g/l	3,9-5,8	2,8-7,2	45-105
	6,8	10	13	-	-	70,9	5,29	-	-

ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY, HYPERAMMONEMIA DUE TO

INHERITANCE

- X-linked recessive

GROWTH

Other

- Failure to thrive

ABDOMEN

Gastrointestinal

- Protein avoidance
- Vomiting

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Lethargy
- Episodic ataxia
- Coma
- Seizures
- Cerebral edema
- Developmental delay
- Mental retardation
- Stroke (rare)

Behavioral Psychiatric Manifestations

- Irritability

METABOLIC FEATURES

- Episodic ammonia intoxication
- Respiratory alkalosis

LABORATORY ABNORMALITIES

- Hyperammonemia
- Low plasma citrulline
- Low plasma arginine
- High plasma glutamine
- High plasma asparagine
- High urinary orotic acid
- High ornithine
- Hepatic ornithine transcarbamylase deficiency

MISCELLANEOUS

- Two types - lethal neonatal and less severe, late onset
- Clinical spectrum in males ranges from lethal neonatal onset to milder forms with first recognized episode in late childhood or even in adulthood
- Carrier females may present with postpartum hyperammonemia
- Some carrier females have episodes of significant hyperammonemia in infancy or childhood
- Prevalence of 1 in 40,000 to 1 in 80,000

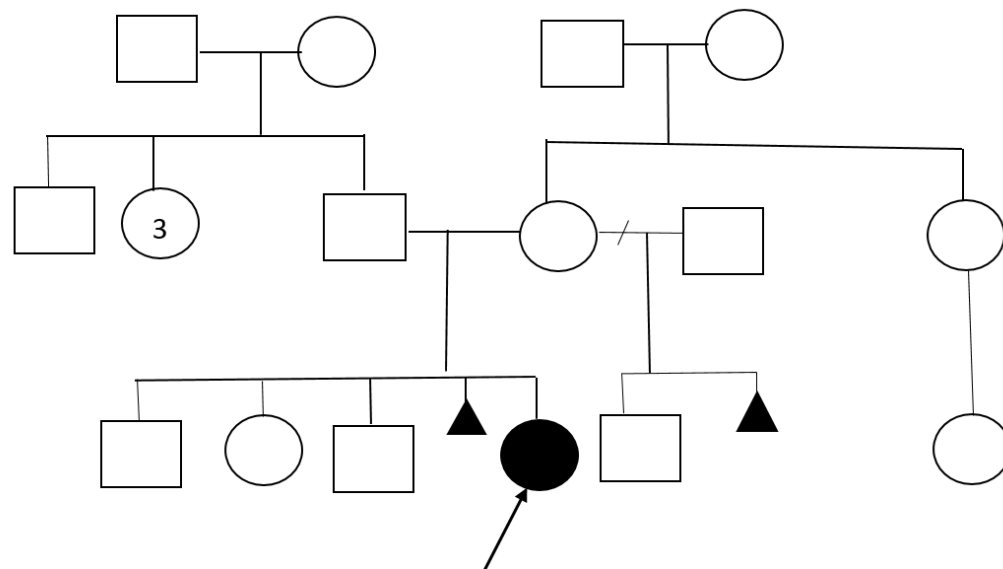
MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the ornithine transcarbamylase gene (OTC, [311250.0001](#))

«Double trouble»...



девочка 2 недели жизни



Из анамнеза известно: от 7 беременности. Роды в срок. При рождении масса 2910г (10 цент), длина 51см (50 цент), О гол 30см (менее 3 цент), АПГАР 8/86.

С рождения на коже туловища плоские гемангиомы округлой формы. Переведена в ОРИТ для наблюдения, в респираторной поддержке не нуждалась.

Переведена в областную больницу г. Волгограда с диагнозом: Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, судорожный синдром. Микроцефалия? Врожденный множественный гемангиоматоз. Неонатальная желтуха. ООО, аневризма межпредсердной перегородки, ХСН ост. Угрожаем по ВУИ, геморрагическому синдрому.

В связи с геморрагическим синдромом проведена трансфузия плазмы.

По результатам обследования:

В анализах крови гемоглобин, тромбоциты в норме.

В б/х крови: сахар крови в норме, лактат в норме, синдром цитолиза до 5 норм (максимально АСТ 229Е/л, АЛТ 143Е/л) в динамике со снижением, повышение ЩФ до 765 Е/л, повышение калия до 7,16 в динамике со снижением, натрий в пределах нормы;

НСГ - Субэпиндимальная псевдокиста слева.

ЭХОКГ – аневризма МПП с ООО.

Заключение: Учитывая вышеизложенное можно думать о синдроме микроцефалии-капиллярной мальформации. (OMIM#614261).

Учитывая синдром цитолиза показано проведение биохимических исследований маркеров наследственных болезней обмена веществ.

Рекомендовано:

- 1.Поиск мутаций в гене *STAMBP*.
- 2.ТМС, органические кислоты мочи.
- 3.Осмотр по результатам.

В 16 дней жизни: По результатам б/х крови отмечается ухудшение со стороны функции печени: с нарастанием синдром цитолиза, холестаза. Получены сведения о повышении уровня общей галактозы по результатам скрининга.

Рекомендовано Ферментный анализ галактоземии. Назначена безлактозная диета. Со стороны печени отмечено улучшение. Цитолиз разрешился. Судорожный синдром сохраняется, резистентный к терапии.

Органические кислоты

Моча

Наименование	Концентрация	Норма	Ед. изм
N-ацетиласпартат	0,001	0 - 2	мМ/М креатинина
2-метил-3-гидроксипируват	1,18	0 - 11	мМ/М креатинина
2-гидроксиизобутират	3,09	0 - 2	мМ/М креатинина
2-оксоглутаровая	29,71	0 - 152	мМ/М креатинина
3-гидроксипируват	4,32	0 - 3	мМ/М креатинина
3-гидроксиизовалериановая	1,87	0 - 46	мМ/М креатинина
3-метил-глутаконовая	2,06	0 - 9	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фенилацетат	19,28	6 - 28	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фенилпируват	502,52	0 - 2	мМ/М креатинина
адипиновая	1 184,24	0 - 12	мМ/М креатинина
гликолевая	15,27	11 - 103	мМ/М креатинина
глутаровая	5,03	0 - 2	мМ/М креатинина
гомованилиновая	5,16	2 - 15	мМ/М креатинина
лактат	7,36	0 - 25	мМ/М креатинина
метилмалоновая	1,93	0 - 2	мМ/М креатинина
оротовая	0,001	0 - 11	мМ/М креатинина
пируват	1,65	0 - 12	мМ/М креатинина
себадиновая	0,96	0 - 2	мМ/М креатинина
субериновая	1,64	0 - 2	мМ/М креатинина
сукцинат	4,51	0,5 - 16	мМ/М креатинина
фумаровая	0,69	0 - 2	мМ/М креатинина
этилмалоновая	3,02	0 - 7	мМ/М креатинина
4-гидрокси-фениллактат	4 844,22	6 - 28	мМ/М креатинина
ванилилминдальная	12,35	0 - 15	мМ/М креатинина
фениллактат	12,86	0 - 2	мМ/М креатинина
метилсукцинат	1,51	0 - 3	мМ/М креатинина

Исследование ТМС

Название	нижняя граница нормы	верхняя граница нормы	значение мкМ/л
AA 5-Охo Pro	9	185	40,638
AA Ala	65	1 030	935,016
AA Arg	2	129	55,6
AA Asp	22	685	114,432
AA Cit	4	80	118,786
AA Cys	0	14	2,127
AA Glu	60	900	358,942
AA Gly	100	1 060	1 077,56
AA Hcy	6	35	14,848
AA His	2	90	88,132
AA Leu	30	370	202,24
AA Met	6	160	150,9
AA Orn	23	460	572,279
AA Phe	15	310	173,138
AA Pro	30	520	436,312
AA Ser	70	1 040	308,792
AA Thr	11	235	127,259
AA Trp	3	40	14,517
AA Tyr	10	300	854,95
AA Val	35	360	142,94
AC C0	8	190	22,486
AC C10	0	0,43	0,15
AC C10:1	0	0,365	0,084
AC C10:2	0	0,185	0,03
AC C8:1	0	0,0	0,003
AC C8DC	0	0,55	0,065
OA SuAc	0,13	2	1,207
Ratio (C14+C14:1+C16:1)/C0	0	0,045	0,015
Ratio C0/(C16+C18)	3,8	145	14,259
Ratio C14:1/C12:1	0	7	1,463
Ratio C14:1/C16	0	0,7	0,079
Ratio C14:1/C2	0	0,03	0,003
Ratio C3/C0	0	0,185	0,05
Ratio C3/C2	0	0,32	0,036
Ratio C3/Met	0	0,45	0,007
Ratio HADHA	0	0,03	0,003
Ratio MCAD	0	1,3	0,093
Ratio Phe/Tyr	0,15	6,1	0,203

Заключение:

по результатам исследования выявлено повышение концентрации некоторых аминокислот, что может быть связано с приемом лекарственных препаратов или нарушением функции печени.

Рекомендуется повторить исследование.

Заключение:

В моче пациента повышена концентрация ряда метаболитов. Данные изменения могут быть обусловлены печеночной патологией. Рекомендуется сопоставить клинические и лабораторные данные.

Карта № 053380764

Номер исследования: 053380764

Направивший врач: Модератор диагнозов Семенова Наталья Александровна

Фамилия: [REDACTED]

Кем направлен:

Обследован в лаборатории селективного скрининга

Энзимодиагностика

Наименование фермента	Активность	Норма	Ед. изм	Биолог. мат.
Галактозо-1-фосфат уридилтрансфераза	0,63	4,4 - 15	Е/гНб	Эритроциты

Заключение:

Активность галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы резко снижена и составляет 7% от нормы. По биохимическим данным – диагноз “Галактоземия I типа” высоковероятен.

Рекомендуется проведение ДНК-диагностики гена GALT.

Карта: [redacted]

Номер исследования: 053383205

Направивший врач: Модератор диагнозов Семенова Наталия Александровна

Фамилия: [redacted]

Кем направлен:

Обследован в лаборатории селективного скрининга

Заключение:

Цель исследования: обследование

Методом ПЦР-ПДРФ проведено исследование на наличие частых мутаций c.563A>G (p.Gln188Arg), c.855G>T (p.Lys285Asn) и полиморфного варианта Дуарте c.940A>G (p.N314D) в гене GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400). AP тип наследования.

Выявлены мутации c.563A>G (p.Gln188Arg) и c.855G>T (p.Lys285Asn) в гетерозиготном состоянии. Рекомендуется исследование ДНК родителей.

Рекомендуется консультация врача- генетика.

Отец:

- - -

Заключение:

Цель исследования: Поиск выявленных в семье мутаций у родственников.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен анализ 6 и 9 экзонов гена GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400) на наличие семейных мутаций c.563A>G (p.Gln188Arg) и c.855G>T (p.Lys285Asn).

Выявлена мутация c.855G>T (p.Lys285Asn) в гетерозиготном состоянии.

Мать:

Заключение:

Цель исследования: Поиск выявленных в семье мутаций у родственников.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проведен анализ 6 и 9 экзонов гена GALT (MIM 606999; (RefSeq:NM 000155.3), галактоземия тип I (OMIM 230400) на наличие семейных мутаций c.563A>G (p.Gln188Arg) и c.855G>T (p.Lys285Asn).

Выявлена мутация c.563A>G (p.Gln188Arg) в гетерозиготном состоянии.

Н.С. Демикова¹, В.С. Какаулина², Н.Л. Печатникова², Н.А. Полякова²,
Е.Ю. Захарова³, Т.Д. Крылова³, М.В. Зубкова¹

СИНДРОМ МИКРОЦЕФАЛИИ С КАПИЛЛЯРНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ,

²Морозовская ДГКБ ДЗМ, ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Синдром микроцефалии в сочетании с капиллярными мальформациями (МИССАР) – недавно выделенный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. В настоящее время известно о 12 случаях синдрома, опубликованных в литературе. Основными проявлениями синдрома являются врожденная микроцефалия, резистентная эпилепсия, сосудистые пятна на коже, характерные лицевые аномалии. У больных выявлены мутации в гене *STAMBP*, которые ответственны за развитие заболевания. В статье приведен первый случай синдрома МИССАР в России. У девочки 6 мес выявлены все описанные ранее признаки синдрома, а также неописанные ранее мутации в гене *STAMBP*.

Ключевые слова: микроцефалия, капиллярные мальформации, эпилепсия, глубокая задержка развития, ген *STAMBP*.

Цит.: Н.С. Демикова, В.С. Какаулина, Н.Л. Печатникова, Н.А. Полякова, Е.Ю. Захарова, Т.Д. Крылова, М.В. Зубкова. Синдром микроцефалии с капиллярными мальформациями. Педиатрия. 2016; 95 (5): 110–114.

По совокупности клинико-анамнестических данных ребенку был поставлен диагноз синдрома микроцефалии с капиллярной мальформацией. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ МГНЦ проведен поиск мутаций методом прямого автоматического секвенирования гена *STAMBP*, ответственного за данное заболевание, в результате которого выявлены две мутации. Выявлена делеция NM_006463.4: c.273delA в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона в последующем триplete. Данная делеция является высоковероятно патогенной, в международной базе HGMD и базе данных по полиморфизмам dbSNP не описана. Также выявлена интронная замена NM_006463.4: c.204-5 C>G в гетерозиготном состоянии, неописанная в международной базе HGMD, но, по данным программы патогенности Human Splicing Finder, может являться мутацией сплайсинга и рассматриваться как патогенная. Таким образом, у ребенка мутации (делеция и мутация сплайсинга) находятся в компауд-гетерозиготном состоянии, что и обуславливает формирование клинической картины синдрома.

Разные другие....



девочка 1,5мес

Девочка, от 3 беременности, родилась в срок, при рождении масса 2610г, длина 50см. АПГАР 8/86.

По результатам неонатального скрининга: ФА 12,3мг%, ре-тест 14,7мг%, 15,8мг% (норма до 2мг%) Лечение получает с двухнедельного возраста.

(СЛП «МДМИЛ ФКУ-0»)

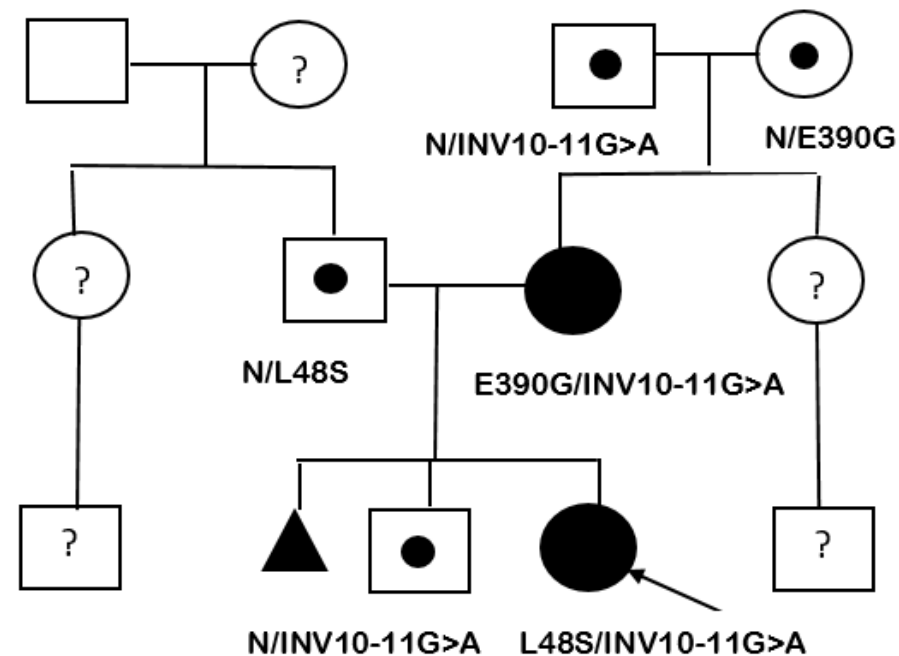
Последний результат ФА 0,2 мг% (норма на лечении 2-6мг%).

В возрасте 8 дней жизни отмечался пароксизмальный приступ. Госпитализирована. По ЭЭГ данных за эпилепсию нет. Получает Депакин.

Проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в гене PNH:

Пробанд: мутации *L48S/INV10-11G>A* в компаунд-гетерозиготном состоянии

Мать: *E390G/INV10-11G>A* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Уровень ФА матери – 8мг%.



Псевдо-наследственные заболевания...

Nutr Hosp. 2012 Sep-Oct;27(5):1658-61. doi: 10.3305/nh.2012.27.5.5945.

[Importance of early diagnosis of phenylketonuria in women and control of phenylalanine levels during pregnancy].

[Article in Spanish]

Arrieta Blanco F¹, Bélanger Quintana A, Vázquez Martínez C, Martínez Pardo M.

Author information

1 Unidad de Enfermedades Metabólicas/Enfermedades Raras, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. arri68@hotmail.com

Abstract

The phenylalanine hydroxylase (PAH) in the liver hydroxylates phenylalanine from the diet. Fetuses depend for the hydroxylation of phenylalanine the maternal metabolism, fetal maturity does not come until week 26. Though the women with PAH deficiency (phenylketonuria, PKU) not adequately hydroxylate phenylalanine diet so their blood levels are high. Fenilalaninemia levels are considered neurotoxic teratogenic and above 360 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 120$). Pregnant women should strictly follow PKU dietary treatment and/or drug to maintain levels of fenilalaninemia $< 180 \mu\text{mol/L}$ and avoid the teratogenic complications in the fetus (Hyperphenylalaninaemias Maternal Fetal Syndrome), as the case presented. We recommend discarding Phenylketonuria in women who have not been done a neonatal screening and/or have abortions, children with microcephaly, cardiac or renal malformations.

PMID: 23478721 DOI: 10.3305/nh.2012.27.5.5945

Arch Mal Coeur Vaiss. 2000 May;93(5):649-52.

[Pseudo-inherited form of left heart obstructive defects revealing maternal phenylketonuria].

[Article in French]

Saliba Z¹, Bah G, Martin D, Abadie V, Azar Z, Fraisse A, Sidi D, Kachaner J, Bonnet D.

Author information

Abstract

If an adequate diet is not given to mothers with phenylketonuria, their offsprings often exhibit intra-uterine growth retardation with associated microcephaly and various malformations. Here, we report two families in whom we observed recurrent left heart malformations associated with microcephaly masquerading as a mendelian condition and revealing a maternal phenylketonuria. These observations suggest that when confronted to recurrent heart malformations with extra-cardiac defects that are not due either to an inherited chromosomal anomaly or to a well characterized mendelian disease, a maternal teratogen should be identified and more particularly maternal hyperphenylalaninemia if an intra-uterine growth retardation or a microcephaly is part of the syndrome.

PMID: 10858866

Спасибо за внимание