



Клиническое наблюдение

Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5 (описание клинического наблюдения)

Соловова О.А.¹ • Опарина Н.В.¹ • Коталевская Ю.Ю.¹ • Калининкова С.Г.¹ • Латыпов А.Ш.¹

Синдром инвертированной дупликации с делецией короткого плеча хромосомы 5 (*inv dup del 5p*) – редкое генетическое заболевание с частотой встречаемости менее чем 1:1 000 000, причиной возникновения которого является сегментарная трисомия и одновременно сегментарная моносомия короткого плеча хромосомы 5. Заболевание впервые описано А. Kleczkowska и соавт. в 1987 г. Согласно данным литературы, крупные дупликации короткого плеча хромосомы 5 характеризуются выраженными фенотипическими проявлениями, задержкой речевого и умственного развития, а также аномалиями развития сердца, головного мозга и костно-мышечной системы. В статье дано описание клинического

наблюдения протяженной инвертированной дупликации с делецией короткого плеча хромосомы 5 у девочки с «мягким» фенотипом и отсутствием аномалий развития внутренних органов и костно-мышечной системы, обсуждаются патогенетические механизмы формирования хромосомной перестройки, проводится сравнительный анализ фенотипических проявлений на основе данных литературы. В результате комплексного молекулярно-цитогенетического исследования доказано, что дублированный участок имеет протяженность 29 Мб с границами 5(p13.3p15.33), а делетированный участок субтеломерного района, расположенный дистальнее 5p15.33, имеет протяженность 110 кб.

Ключевые слова: инвертированная дупликация с терминальной делецией, врожденные аномалии развития, цитогенетическое исследование, хромосомный микроматричный анализ

Для цитирования: Соловова ОА, Опарина НВ, Коталевская ЮЮ, Калининкова СГ, Латыпов АШ. Синдром инвертированной дупликации и терминальной делеции короткого плеча хромосомы 5 (описание клинического наблюдения). Альманах клинической медицины. 2020;48(4):271–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-025.

Поступила 25.04.2020; доработана 17.05.2020; принята к публикации 19.05.2020; опубликована онлайн 05.06.2020

Синдром инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5 (*inv dup del 5p*) – очень редкий комплекс хромосомных аномалий с частотой встречаемости менее чем 1:1 000 000 [1]. Патогенетической причиной формирования фенотипа считается наличие хромосомного дисбаланса: сегментарной трисомии в сочетании с сегментарной моносомией в пределах короткого плеча хромосомы 5.

В 1987 г. А. Kleczkowska и соавт. впервые описали мальчика, умершего вскоре после рождения вследствие множественных врожденных пороков развития, таких как перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия почек, косопласть, агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, гидроцефалия. Из фенотипических особенностей были отмечены макродолихоцефалия, монголоидный разрез и гипертелоризм глаз, микроретрогнатия, широкие большие пальцы кистей, долихомелия. В результате проведенного цитогенетического исследования плодного материала, полученного при амниоцентезе, и образцов крови, взятой *post mortem*, была выявлена *inv dup 5(p13.1p15.33)* [2].

Позднее были описаны как пренатальные [3–5], так и постнатальные [6–9] случаи выявления *inv dup del 5p* подобных размеров у пациентов со схожими фенотипическими характеристиками, включающими высоким лоб, гипертелоризм глаз, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, широкие фаланги больших пальцев кистей/стоп, косопласть, аномалии развития центральной нервной системы (агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия), задержку речевого и умственного развития. В некоторых случаях у пациентов отмечались судороги [7].

В настоящем сообщении мы описываем клиническое наблюдение синдрома инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, обсуждаем патогенетические механизмы формирования хромосомной перестройки, приводим результаты сравнительного анализа фенотипических проявлений на основе данных литературы.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. (пробанд), девочка, на момент осмотра 4 года. Жалобы: на малый словарный запас, отсутствие фразовой речи, отсутствие навыков опрятности.

Анамнез жизни: ребенок от третьей беременности (первая – медикаментозный аборт; вторая – роды, девочка, 13 лет, здорова), протекавшей без особенностей (отмечалась задержка внутриутробного развития плода), вторых самостоятельных родов в сроке 38 недель. Длина тела при рождении 46 см (менее 10-й перцентили), масса тела 2230 г (менее 3-й перцентили). Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, закричала сразу. Аудиоскрининг прошла с двух сторон, по внутренним органам изменений не выявлено. Выписана из роддома на 3-и сутки.

Родители (возраст матери 35 лет, отца 42 года) здоровы, брак некровнородственный, семейный анамнез не отягощен.

Моторное развитие с задержкой: голову держит с 4 месяцев, самостоятельно сидит с 8 месяцев, ходит с 1 года 5 месяцев. Нервно-психическое развитие: внимательно слушает, что говорят взрослые, навык опрятности отсутствует. Самостоятельно ест, при этом правильно держит ложку, умеет пользоваться вилкой. Самостоятельно умывается и вытирается. Словарный запас – 15 слов, речи нет, есть звукоподражание животным. Инструкции не выполняет. Профилактические прививки по календарю. Наблюдалась у невролога по поводу мышечной гипотонии, вентрикуломегалии.

Наблюдается с 3 лет у психиатра по поводу задержки речевого и интеллектуального развития.

Осмотр офтальмолога, сурдолога, результаты электрокардиографии, эхокардиографии, электроэнцефалографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства – без особенностей. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено расширение наружных ликворных пространств.

При осмотре рост 94 см (3-я перцентиль), вес 13,5 кг (3-я перцентиль), окружность головы 50 см (25-я перцентиль), окружность грудной клетки 50 см (3-я перцентиль). На осмотр реагирует негативно. Отмечаются долихоцефалия, высокий выступающий лоб, длинные ресницы, тонкая верхняя губа, длинный сглаженный филтер, микроретрогнатия, приросшие мочки ушей, гипертелоризм сосков (рис. 1).

По результатам медико-генетического консультирования в связи с отставанием в психоречевом развитии и наличием фенотипических особенностей пробанду было рекомендовано проведение цитогенетического исследования.

Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) было проведено пробанду и обоим родителям. В результате было доказано, что кариотипы родителей нормальные, хромосомные аномалии, в том числе пара- или перичентрические инверсии, не выявлены.

В кариотипе пробанда была обнаружена перестроенная хромосома 5 (der(5)) с дополнительным

Соловова Ольга Александровна – врач-генетик консультативного отделения медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>. E-mail: olga_pilyaeva@list.ru

Опарина Наталья Вячеславовна – врач лабораторный генетик медико-генетической лаборатории медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>. E-mail: nv_oparina@mail.ru

Коталевская Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, врач-генетик, заведующая консультативным отделением медико-генетического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-8223> ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 00. E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Калинникова Светлана Георгиевна – канд. мед. наук, врач лабораторный генетик, заведующая лабораторией медико-генетического центра¹. E-mail: s.kalinnikova@monikiweb.ru

Латыпов Артур Шамилович – канд. мед. наук, врач-генетик, руководитель медико-генетического центра¹. E-mail: a.latykov@monikiweb.ru

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Рис. 1. Фото пробанда, возраст 4 года. Особенности фенотипа: выступающий высокий лоб, длинные ресницы, тонкая верхняя губа, длинный сглаженный филтер, приросшая мочка уха

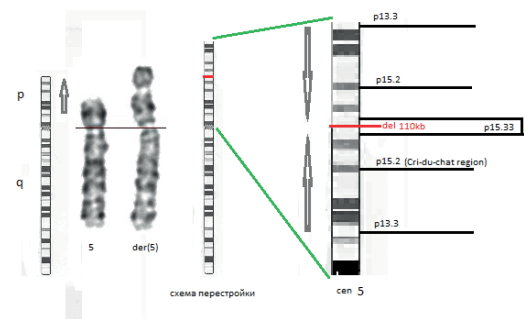


Рис. 2. Визуализация после GTG-окраски нормальной хромосомы 5 и inv dup del 5p (обозначена как der(5)) со схематическим изображением выявленной перестройки. На увеличенном участке схемы отмечены: p13.3 – проксимальная граница вовлеченного в перестройку участка; p15.2 – критический регион Cri-du-Chat; p15.33 – дистальная граница вовлеченного в перестройку участка; субтеломерная делеция размером 110 кб и ее расположение. Стрелками указана пространственная ориентация участков

материалом дистальнее участка p15.33 короткого плеча происхождением *de novo* (рис. 2). Размер и GTG-рисунок дополнительного материала позволили предположить инвертированную дупликацию участка p13.3p15.3 короткого плеча хромосомы 5.

Для подтверждения этой гипотезы пробанду была проведена флуоресцентная *in situ* гибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) со специфичным к локусу 5p15.2 ДНК-зондом. Наличие двух гибридизационных сигналов от исследуемого локуса на der(5) подтвердило, что дополнительный материал является производным короткого плеча хромосомы 5

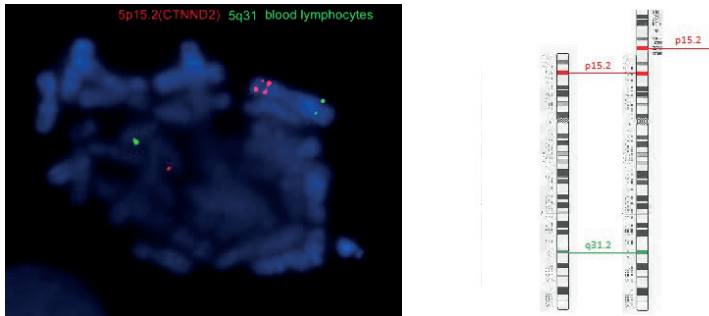


Рис. 3. Визуализация и схематическое расположение гибридационных сигналов. Красным цветом отмечены сигналы от критического региона Cri-du-Chat CTNND2(5p15.2), протяженность участка гибридизации составляет 570 кб в границах от SHGC-107760 до D5S2874. Зеленым цветом отмечены сигналы от локуса 5q31.2 (CDC25C/EGR1), протяженность участка гибридизации составляет 650 кб в границах от RH48032 до SHGC-3896

и der(5) имеет 2 копии искомого участка, содержащего ген CTNND2. Контрольный сигнал от локуса 5q31 длинного плеча был выявлен в количестве одной копии на каждом гомологе хромосомы 5, что соответствует норме (рис. 3).

Для уточнения точек разрыва, протяженности участка, несущего дополнительный материал, а также для выявления возможных скрытых дополнительных микрохромосомных перестроек пробанду проведен хромосомный микроматричный анализ (ХМА). В результате этого исследования установлено, что весь дополнительный материал представляет собой часть короткого плеча хромосомы 5. Протяженность дублицированного участка составляет 29 399 150 п.н. (29 Мб) с границами от позиции 229921 до позиции 29629071 и точками разрыва в регионах p15.33 и p13.3 короткого плеча хромосомы 5. Кроме того, была зафиксирована делеция в субтеломерном районе p15.33 короткого плеча хромосомы 5 размером 110 567 п.н. (110 кб) с границами от позиции 113576 до позиции 224143 (рис. 4).

Развернутая формула кариотипа, согласно действующей Международной системе цитогенетической номенклатуры (International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN) 2016 г. [10], выглядит следующим образом:

46,XX,dup(5)(:p13.3-->p15.33::p15.33-->qter)del(p15.33)dn.

Комплексное заключение, учитывающее все проведенные исследования, имело следующий вид:

46,XX,dup(5)(p15.3p13.3)del(p15.33)dn. ish der(5)(CTNND2+).

arr[19]5p15.33(113576_224143)x1,5p15.33p13.3(229921_29629071)x3.

Обнаруженная микроделеция индексирована в базе данных нормальных геномных вариантов DGV (Database of Genomic Variants) [11]. В базах данных ISCA (International Standards for Cytogenomic

Arrays), DECIPHER (Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) обнаруженная дупликация определена как патогенная, связанная с задержкой и врожденными пороками развития [12, 13].

Таким образом, в результате проведенного комплексного молекулярно-цитогенетического исследования установлено, что пробанд имеет несбалансированный кариотип: наблюдается внутривитроминая перестройка одного из гомологов хромосомы 5, идентифицированная как сегментная инвертированная дупликация с субтеломерной терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5.

Описание методов. В процессе исследования применялись следующие методы:

- кариотипирование, FISH, ХМА;
- СЦИ GTG-окрашенных хромосом из 72-часовой стимулированной фитогемагглютинином культуры лимфоцитов периферической крови;
- FISH на метафазных пластинках культивированных лимфоцитов периферической крови с ДНК-зондом, специфичным к критическому для развития синдрома «кошачьего крика» региону короткого плеча хромосомы 5 (LSI 5 Cri-du-Chat critical region CTNND2(5p15.2)/CDC25C/EGR1(5q31), Kreatech, Leica, Нидерланды), согласно протоколу производителя. Для визуализации метафазных, GTG-окрашенных хромосом и флуоресценции гибридационных сигналов использовался микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным

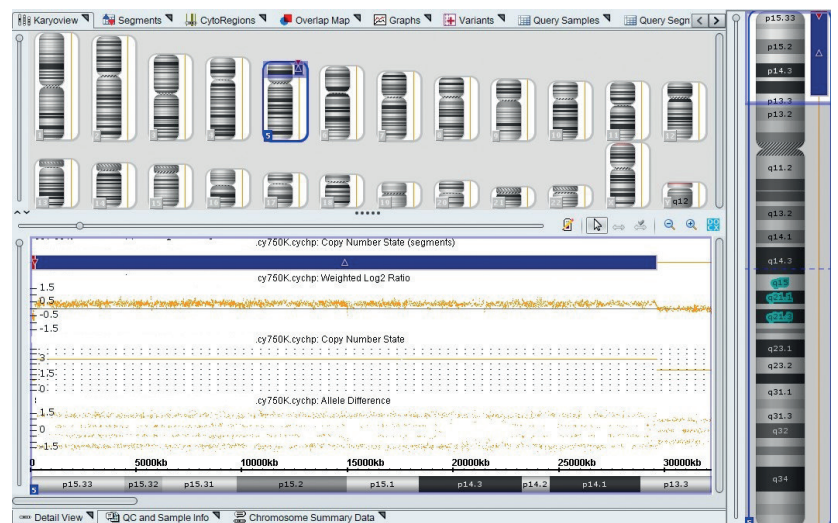


Рис. 4. Визуализация результатов хромосомного микроматричного анализа

обеспечением «ВидеоТестКарио 3.1» («Видеотест», Россия) и LUCIA Cytogenetics – FISH (LUCIA Cytogenetics, Чехия).

ХМА выполнен на ядерной ДНК лейкоцитов периферической крови с использованием анализатора «Геноскан 3000» (Thermo Fisher Scientific, США, Россия), на микроматрицах стандартного разрешения (CytoScan 750K Array specifications, 25 markers/100 kb) в соответствии с протоколом производителя.

Обсуждение

Синдромы *inv dup del* составляют редкую группу хромосомных перестроек. Они описаны как для аутосом, так и для гоносом (например, для хромосом 1p/1q, 2q, 3p, 4p/4q, 5p, 7q, 8p, 9p/9q, 10p/10q, 11p, 14q, 15q, 18q, 21q и Xp [6, 14–33]). Первое место по частоте встречаемости занимает инвертированная дупликация короткого плеча хромосомы 8 (*inv dup del 8p*) с показателем 1 на 10–30 тыс. новорожденных [34].

В настоящее время предложено три основных механизма для объяснения формирования комплекса инвертированной дупликации/делеции [35]. В основе всех трех механизмов лежит каскад последовательных событий, в результате которого формируется дицентрическая хромосома. Нестабильность дицентрической хромосомы во время мейоза приводит к повторному разрыву и формированию моноцентрической хромосомы, несущей одновременно сегментарную дупликацию и сегментарную делецию.

Во все же время сами эти механизмы принципиально различны. Первый из возможных механизмов (тип I) представляет собой формирование рекомбинантной дицентрической хромосомы вследствие мейотического кроссинговера внутри инверсионной петли. Такой процесс происходит, если один из гомологов в паре хромосом изначально несет парацентрическую инверсию. Второй механизм (тип II) характеризуется «сворачиванием» (англ. *folding*) одной из хроматид относительно гомолога и возникновением неаллельной гомологичной рекомбинации (*non-allelic homologous recombination, NAHR*) в участках с инвертированными низкокопийными повторами (англ. *low copy repeats, LCRs*). Третий, самый частый механизм, запускается возникновением двухцепочечного разрыва обеих сестринских хроматид, что приводит к появлению «липких концов», которые, смыкаясь между собой в точке слияния (англ. *fusion site, fs*), образуют дицентрическую хромосому. Далее происходит повторный разрыв дистальнее точки слияния (*fs*) в новой

точке разрыва (англ. *breakage site, bs*). В результате этих событий образуются две хромосомы, одна из которых с делецией, а вторая – с инвертированной дупликацией и делецией (*inv dup del*). Это классическая модель симметричного U-типа, описанная J. Jenderny и соавт. в 1998 г. [18] (рис. 5). При этом еще в 1976 г. R.G. Weleber и соавт. [36] предположили, что такие события происходят в мейозе I, в процессе формирования яйцеклеток и сперматозоидов.

Определить механизм перестройки у каждого конкретного пациента с синдромом *inv dup del* очень сложно, поскольку конечные продукты, то есть структурно измененные хромосомы, схожи между собой. Значимым отличием типов I и II от симметричного U-типа служит наличие участка с нормальной копийностью между дуплицированным и делетированным сегментами. При симметричном U-типе участок с нормальной копийностью отсутствует.

В описываемом нами случае наиболее вероятно формирование перестройки по симметричному U-типу, так как ее происхождение определено как *de novo*, а наличие участков с нормальной копийностью между дуплицированными отрезками при помощи высокоразрешающего метода молекулярного кариотипирования (ХМА) не доказано. Участок от позиции 224143 (проксимальная граница делеции) до позиции 229921 (дистальная граница дупликации) не имеет маркеров на матрице (рис. 6).

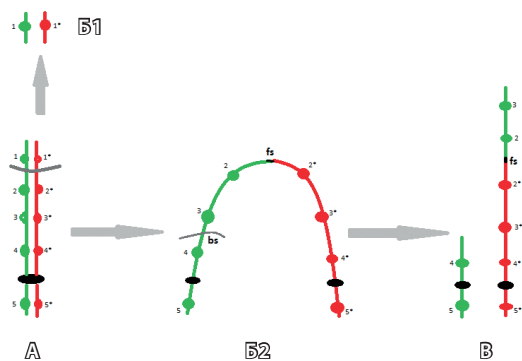


Рис. 5. Схема событий при симметричном U-типе: **A** – двухцепочечный разрыв хроматид; **B1** – ацентрические фрагменты (теряются в процессе деления клетки); **B2** – смыкание «липких концов» в точке слияния (*fusion site, fs*) и образование дицентрической хромосомы, серой линией отмечен повторный разрыв в новой точке (*breakage site, bs*); **B** – образование конечных продуктов: хромосома с терминальной делецией (зеленый цвет) и хромосома с *inv dup del* (красный и зеленый цвета)

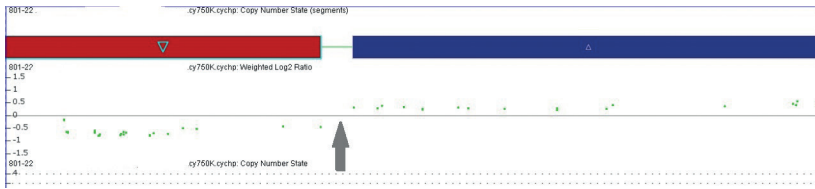


Рис. 6. Визуализация участка короткого плеча хромосомы 5, расположенного между делетированным и дуплицированным сегментами. Копийность этого участка не определена из-за отсутствия меток на матрице (указано серой стрелкой)

Нами проведен сравнительный анализ клинических наблюдений синдрома инвертированной дупликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, описанных в литературе (таблица). Отобранные для анализа случаи представляют собой выборку пациентов с *inv dup del 5p*, различными по механизму формирования и максимально схожими по размерам. Клинические наблюдения расположены в таблице по принципу нарастания размера делеции: от меньшей (описываемый нами случай) к большей.

Анализируемая выборка состоит из шести пациентов, соотношение полов 1:1 (3 девочки и 3 мальчика). Молекулярно-цитогенетическая диагностика была проведена пренатально в двух случаях: кордоцентез в 22 недели гестации пациенту № 2 и амниоцентез на 32-й неделе гестации пациенту № 3. Постнатальное кариотипирование выполнено четырем пациентам: в возрасте 5 месяцев – одному (пациент № 4), в возрасте 4 лет – трем (пациенты № 1, 5, 6). У всех шести пациентов происхождение выявленной перестройки определено как *de novo*. Механизм формирования перестройки у трех пациентов (№ 3, 4, 6) не описан; у пациента № 2 описан как NAHR, протяженность участка с нормальной копийностью (однокопийный регион) между границами делеции и дупликации определена в 30 кб [5]. У пациента № 5 описан U-тип с отсутствием однокопийного региона размером более чем 100 кб [7]. В описываемом нами случае, у пациента № 1, также предполагается U-тип формирования перестройки. Эта гипотеза требует подтверждения методами диагностики с более высокой разрешающей способностью, например, с использованием SNP-олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности. У всех пациентов делеция ограничена участком 5p15.3, но имеет различную протяженность.

Известно, что изолированные делеции 5p вызывают синдром «кошачьего крика» (OMIM #123450) [37]. Для развития клинической

картины синдрома «кошачьего крика» имеет значение не величина утраченного участка, а вовлеченность в делецию региона p15.2 (критический регион Cri-du-Chat). К основным фенотипическим признакам относятся задержка психомоторного и интеллектуального развития, характерный плач ребенка, напоминающий кошачье мяуканье, также встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, гипертелоризм, эпикант, антимонгоидный разрез глаз. Делеции меньшего размера, затрагивающие регион p15.33 вызывают более мягкие фенотипические проявления. Генами-кандидатами, играющими роль в формировании фенотипа при делециях региона 5(p15.2p15.33), признаются *TERT*, *ADAMTS16*, *ICE1*, *SEMA5A*, *CTNND2* [5].

У пациента № 3 делеция не описана, так как для диагностики перестройки проводилось только СЦИ и, очевидно, размер делеции был меньше стандартного разрешения метода (~5 Мб). Можно предположить: отсутствие у этого пациента плача по типу кошачьего свидетельствует о том, что критический регион для развития этого признака не попадает в зону делеции. Обращает на себя внимание, что у пациента № 5 с более протяженной делецией отсутствует плач по типу кошачьего, а у пациента № 4 с делецией меньшего размера и у пациента № 6 с самой протяженной делецией (9,9 Мб) такой плач наблюдается.

В описываемом нами случае (пациент № 1) протяженность делеции наименьшая из всей выборки и составляет 110 кб. Поскольку выявленная микроделеция индексирована в базе данных нормальных геномных вариантов DGV, можно предположить, что никакого влияния на фенотип она не оказывает, а вся клиническая картина у нашей пациентки обусловлена дупликацией региона 5(p13.3p15.33).

У всех пациентов дупликации хромосомного материала располагались в пределах региона (p13.1p15.3) короткого плеча хромосомы 5. Клинические проявления изолированных дупликаций 5p зависят от протяженности участка. При частичных или полных дупликациях короткого плеча хромосомы 5 (5p) характерными фенотипическими признаками становятся лицевые дисморфии, задержка развития, судорожный синдром, пороки развития сердца [38]. Некоторые обзоры литературы показывают, что дупликации дистальнее 5p13.3 [39, 40] приводят

Клинико-генетическая характеристика пациентов с *inv dup del 5p*

Показатель	Пациент № 1. Собственное наблюдение, 2020	Пациент № 2. Izzo A. и соавт., 2012 [4]	Пациент № 3. Kleczkowska A. и соавт., 1987 [2]	Пациент № 4. Krgovic D. и соавт., 2014 [8]	Пациент № 5. Wang J.C. и соавт., 2008 [7]	Пациент № 6. Sreekantaiah C. и соавт., 1999 [6]
Делеция границы размер	5p15.33 110 кб	5p15.33 870 кб	Нет данных -	5p15.33p15.31 6,3 Мб	5p15.33p15.31 6,9 Мб	5p15.33p15.3 9,9 Мб
Дупликация границы размер	5p13.3p15.33 29 Мб	5p13.1p15.33 40,5 Мб	5p13.1p15.33 ~ 40,5 Мб	5p13.2p15.31 29,7 Мб	5p14.3p15.31 13 Мб	5p14p15.3 10 Мб
Методы диагностики	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH, arrCGH, технология VACs-on-Beads	СЦИ	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH, arrCGH	СЦИ, FISH
Механизм формирования перестройки	NAHR? U-тип? (нуждается в уточнении)	NAHR	Нет данных	Нет данных	U-тип	Нет данных
Пол	ж	м	м	ж	м	ж
Возраст / срок наблюдения	4 года	Плод (срок 22 недели)	Новорожденный, умер в возрасте нескольких суток	5 месяцев	Динамическое наблюдение с 4 до 6 лет	4 года
Фенотип	Долихоцефалия, высокий лоб, длинные ресницы, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, микроретрогнатия, приросшие мочки ушей, гипертелоризм сосков	Низкопосаженные уши, экзофтальм, покатый лоб. Двусторонняя косопальность, пиелозктазия	Макродолихоцефалия, монголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, широкие большие пальцы кистей, двусторонняя косопальность	Макродолихоцефалия, гипертелоризм глаз, сходящееся косоглазие, длинные ресницы, двусторонняя атрезия хоан, агенезия правого уха, два преаурикулярных выроста справа, низкопосаженные уши, микроретрогнатия, гипертелоризм сосков, гипоплазия почек	Низкопосаженные уши, преаурикулярные выросты, широкие большие пальцы кистей и стоп, необычные пальцы, двусторонний крипторхизм, плосковальгусные стопы	Длинный фильтр, тонкая верхняя губа, левосторонняя эзотропия
ЗППР, ЗПР	+	Нет данных	Нет данных	+	+	+
Мышечная гипотония	+	Нет данных	+	+	+	+
Аутизм	-	Нет данных	Нет данных	Нет данных	+	+
Судороги	-	-	-	-	+	-
ВПС	-	-	+	+	-	-
ВПР мозга	Вентрикуломегалия	-	Агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, гидроцефалия	Вентрикуломегалия, перивентрикулярная гетеротопия, уменьшение объема гиппокампальных областей	-	-
Плач по типу кошачьего в неонатальный период	-	Нет данных	-	+	-	+

arrCGH – сравнительная геномная гибридизация на чипах, FISH – флуоресцентная *in situ* гибридизация, NAHR – неаллельная гомологичная рекомбинация, ВПР – врожденный порок развития, ВПС – врожденный порок сердца, ж – женский пол, ЗПР – задержка психического развития, ЗППР – задержка психоречевого развития, м – мужской пол, СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование



к значительно меньшему спектру клинических проявлений, чем дубликации 5(p11p13.3) [41], которые характеризуются макродолихоцефалией, лицевыми дисморфиями, а также аномалиями сердца, почек, кишечника и центральной нервной системы, рецидивирующими респираторными инфекциями. Однако микродубликация области 5(p13.1p13.2) была отмечена у ребенка с аутизмом и отсутствием навыков самообслуживания, а у пациента с дубликацией региона 5(p13.2p13.3) описана эпилепсия [40]. Кроме того, даже небольшие размеры дубликации с вовлечением региона 5(p14p15) могут клинически проявляться задержкой психомоторного развития, при этом в остальном фенотип не имеет особенностей. Ряд авторов предполагают, что определяющее значение для клинических проявлений имеет количество генов, вовлеченных в перестройку [40].

У всех шести пациентов отмечались схожие фенотипические признаки в виде долихоцефалии, глазного гипертелоризма, длинного фильтра, тонкой верхней губы, низкопосаженных ушных раковин. У пациентов № 1, 4, 5, 6 также отмечалась задержка психоречевого и моторного развития.

Синдром инвертированной дубликации с терминальной делецией короткого плеча хромосомы 5, описанный в литературе, представляет собой сочетанную хромосомную патологию, фенотипические признаки которой складываются из проявлений делеции и дубликации и размера перестроенных участков хромосом.

Как уже отмечалось выше, в описываемом нами наблюдении делеция имеет минимальные размеры и может быть нейтральна для фенотипа, а выявленная дубликация определена как патогенная, связанная с задержкой и врожденными пороками развития, соответственно, она в основном и определяет клиническую картину [12, 13]. Несмотря на значительный размер дубликации, пробанд имеет минимальные клинические проявления. При этом у пациентов с подобными протяженными дубликациями описан более выраженный фенотип,

включающий врожденные пороки развития (агенезия мозолистого тела, пороки развития почек, сердца, костно-мышечной системы), аутизм и более тяжелые интеллектуальные расстройства, судороги [40].

Фенотипические эффекты делеций и дубликаций могут быть схожи, так как в обоих случаях нарушается баланс генов, их экспрессия, инактивация и т.д. Дубликации принято считать менее патогенными по сравнению с делециями, возможно, ввиду более мягких и неоднозначных, чем при делециях, клинических проявлениях. В зависимости от локализации точек разрыва и размеров вовлеченных участков дубликации могут быть как нейтральными, так и патогенными [42, 43].

У нашей пациентки отсутствует очевидная корреляция между степенью клинических проявлений и размером, структурой перестройки в целом. По совокупности признаков в данном случае определяющее значение для фенотипа имеет дубликация.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость комплексного генетического обследования пациентов с изолированной задержкой речевого и интеллектуального развития даже с минимальными фенотипическими проявлениями для выявления возможных генетических причин их возникновения. Описание клинической и генетической характеристики подобных случаев позволяет детализировать и накапливать сведения о корреляциях генотипа/фенотипа, степени влияния размеров перестройки на фенотип, что имеет важное прогностическое значение. Кроме того, наш опыт показывает, что применение комплексного подхода к диагностике повышает значимость полученных результатов, раскрывает понимание механизмов происхождения генетического дисбаланса, что в конечном итоге улучшает качество медико-генетического консультирования семей. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Родители пациента добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в анализ литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. MalaCards Human Disease Database. Chromosome 5p Duplication [Internet]. Available from: https://www.malacards.org/card/chromosome_5p_duplication.
2. Kleczkowska A, Fryns JP, Moerman P, Vandenberghe K, Van den Berghe H. Trisomy of the short arm of chromosome 5: autopsy data in a malformed newborn with inv dup (5) (p13.1–p15.3). *Clin Genet*. 1987;32(1):49–56. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb03323.x.
3. Mosca AL, Callier P, Faivre L, Laurent N, Rousseau T, Marle N, Payet M, Guy H, Couvreur S, Masurel-Paulet A, Sagot P, Thauvin-Robinet C, Mugneret F. A prenatal case of inverted duplication with terminal deletion of 5p not including the cat-like cry critical region. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(8):2031–4. doi: 10.1002/ajmg.a.34105.
4. Izzo A, Genesio R, Ronga V, Nocera V, Marullo L, Cicatiello R, Sglavo G, Paladini D, Conti A, Nitsch L. 40 Mb duplication in chromosome band 5p13.1p15.33 with 800 Kb terminal deletion in a foetus with mild phenotypic features. *Eur J Med Genet*. 2012;55(2):140–4. doi: 10.1016/j.ejmg.2011.12.004.
5. Chai H, Grommisch B, DiAdamo A, Wen J, Hui P, Li P. Inverted duplication, triplication and quintuplication through sequential breakage-fusion-bridge events induced by a terminal deletion at 5p in a case of spontaneous abortion. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(10):e00965. doi: 10.1002/mgg3.965.
6. Sreekantaiah C, Kronn D, Marinescu RC, Goldin B, Overhauser J. Characterization of a complex chromosomal rearrangement in a patient with a typical catlike cry and no other clinical findings of cri-du-chat syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;86(3):264–8.
7. Wang JC, Coe BP, Lomax B, MacLeod PM, Parslow MI, Schein JE, Lam WL, Eydoux P. Inverted duplication with terminal deletion of 5p and no cat-like cry. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(9):1173–9. doi: 10.1002/ajmg.a.32246.
8. Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Kolkalj Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *BMC Med Genet*. 2014;15:21. doi: 10.1186/1471-2350-15-21.
9. Vera-Carbonell A, Bafalliu JA, Guillén-Navarro E, Escalona A, Ballesta-Martínez MJ, Fuster C, Fernández A, López-Expósito I. Characterization of a de novo complex chromosomal rearrangement in a patient with cri-du-chat and trisomy 5p syndromes. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(11):2513–21. doi: 10.1002/ajmg.a.33055.
10. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M., editors. *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature* (2016). 1st edition. Basel: Karger Publishers; 2016. 140 p.
11. Database of Genomic Variants. A curated catalogue of human genomic structural variation [Internet]. Available from: http://dgv.tcag.ca/gb2/gbrowse/dgv2_hg19/?name=5p15.33;-search=Search.
12. ISCA Database Search [Internet]. Available from: <http://dbsearch.clinicalgenome.org/search/>.
13. DECIPHER (DatabasE of genomIc variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources) [Internet]. Available from: <https://decipher.sanger.ac.uk/search?q=5p13.3#consented-patients/results>.
14. Ballif BC, Yu W, Shaw CA, Kashork CD, Shaffer LG. Monosomy 1p36 breakpoint junctions suggest pre-meiotic breakage-fusion-bridge cycles are involved in generating terminal deletions. *Hum Mol Genet*. 2003;12(17):2153–65. doi: 10.1093/hmg/ddg231.
15. Mewar R, Harrison W, Weaver DD, Palmer C, Davee MA, Overhauser J. Molecular cytogenetic determination of a deletion/duplication of 1q that results in a trisomy 18 syndrome-like phenotype. *Am J Med Genet*. 1994;52(2):178–83. doi: 10.1002/ajmg.1320520211.
16. De Brasi D, Rossi E, Giglio S, D'Agostino A, Titomanlio L, Farina V, Andria G, Sebastio G. Inv dup del (1)(pter-->q44::q44-->q42.) with the classical phenotype of trisomy 1q42-qter. *Am J Med Genet*. 2001;104(2):127–30. doi: 10.1002/ajmg.1589.
17. Bonaglia MC, Giorda R, Poggi G, Raggi ME, Rossi E, Baroncini A, Giglio S, Borgatti R, Zufardi O. Inverted duplications are recurrent rearrangements always associated with a distal deletion: description of a new case involving 2q. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(8):597–603. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200509.
18. Jenderny J, Poetsch M, Hoeltzenbein M, Friedrich U, Jauch A. Detection of a concomitant distal deletion in an inverted duplication of chromosome 3. Is there an overall mechanism for the origin of such duplications/deficiencies? *Eur J Hum Genet*. 1998;6(5):439–44. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200217.
19. Kennedy D, Silver MM, Winsor EJ, Toi A, Provias J, Macha M, Precht K, Ledbetter DH, Chitayat D. Inverted duplication of the distal short arm of chromosome 3 associated with lobar holoprosencephaly and lumbosacral meningomyelocele. *Am J Med Genet*. 2000;91(3):167–70.
20. Kondoh Y, Toma T, Ohashi H, Harada N, Yoshiura K, Ohta T, Kishino T, Niikawa N, Matsumoto N. Inv dup del(4)(p14 --> p16.3::p16.3 --> qter) with manifestations of partial duplication 4p and Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;120A(1):123–6. doi: 10.1002/ajmg.a.20208.
21. Beaujard MP, Jouannic JM, Bessières B, Borie C, Martin-Luis I, Fallet-Bianco C, Portnoi MF. Prenatal detection of a de novo terminal inverted duplication 4p in a fetus with the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype. *Prenat Diagn*. 2005;25(6):451–5. doi: 10.1002/pd.1154.
22. Van Buggenhout G, Maas NM, Fryns JP, Vermeesch JR. A dysmorphic boy with 4qter deletion and 4q32.3-34.3 duplication: clinical, cytogenetic, and molecular findings. *Am J Med Genet A*. 2004;131(2):186–9. doi: 10.1002/ajmg.a.20679.
23. Hoo JJ, Chao M, Szego K, Rauer M, Echiverri SC, Harris C. Four new cases of inverted terminal duplication: a modified hypothesis of mechanism of origin. *Am J Med Genet*. 1995;58(4):299–304. doi: 10.1002/ajmg.1320580402.
24. Dill FJ, Schertzer M, Sandercock J, Tischler B, Wood S. Inverted tandem duplication generates a duplication deficiency of chromosome 8p. *Clin Genet*. 1987;32(2):109–13. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb03335.x.
25. Teebi AS, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg WR, Yang-Feng TL. Molecular and cytogenetic characterization of 9p-abnormalities. *Am J Med Genet*. 1993;46(3):288–92. doi: 10.1002/ajmg.1320460310.
26. Wyandt HE. Reported tandem duplication/deletion of 9q is actually an inverted duplication. *Am J Med Genet*. 2001;100(1):82–3. doi: 10.1002/ajmg.1172.
27. Fisher AM, Thomas NS, Cockwell A, Stecko O, Kerr B, Temple IK, Clayton P. Duplications of chromosome 11p15 of maternal origin result in a phenotype that includes growth retardation. *Hum Genet*. 2002;111(3):290–6. doi: 10.1007/s00439-002-0787-2.
28. Chen CP, Chern SR, Lin SP, Lin CC, Li YC, Wang TH, Lee CC, Pan CW, Hsieh LJ, Wang W. A paternally derived inverted duplication of distal 14q with a terminal 14q deletion. *Am J Med Genet A*. 2005;139A(2):146–50. doi: 10.1002/ajmg.a.30997.
29. Knijnenburg J, van Haeringen A, Hansson KB, Lankester A, Smit MJ, Belfroid RD, Bakker E, Rosenberg C, Tanke HJ, Szuhai K. Ring chromosome formation as a novel escape mechanism in patients with inverted duplication and terminal deletion. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(5):548–55. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201807.
30. Genesio R, De Brasi D, Conti A, Borghese A, Di Micco P, Di Costanzo P, Paladini D, Ungaro P, Nitsch L. Inverted duplication of 15q with terminal deletion in a multiple malformed newborn with intrauterine growth failure and lethal phenotype. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(4):422–8. doi: 10.1002/ajmg.a.30112. Erratum in: *Am J Med Genet A*. 2005;136(1):113.
31. Courtens W, Grossman D, Van Roy N, Messiaen L, Vamos E, Toppet V, Haumont D, Streydio C, Jauch A, Vermeesch JR, Spoleman F. Noonan-like phenotype in monozygotic twins with a duplication-deficiency of the long arm of chromosome 18 resulting from a maternal paracentric inversion. *Hum Genet*. 1998;103(4):497–505. doi: 10.1007/s004390050857.
32. Pangalos C, Théophile D, Sinet PM, Marks A, Stamboulieh-Abazis D, Chettouh Z, Prieur M, Verellen C, Rethoré MO, Lejeune J, et al. No significant effect of monosomy for distal 21q22.3 on the Down syndrome phenotype in "mirror" duplications of chromosome 21. *Am J Hum Genet*. 1992;51(6):1240–50.
33. Dupont C, Lebbar A, Teinturier C, Baverel F, Viot G, Le Tessier D, Le Bozuc J, Cuisset L, Dupont JM. First reported case of intrachromo-



- somal cryptic inv dup del Xp in a boy with developmental retardation. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(11):1236–43. doi: 10.1002/ajmg.a.31744.
34. Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):874–83. doi: 10.1086/319506.
35. Rowe LR, Lee JY, Rector L, Kaminsky EB, Brothman AR, Martin CL, South ST. U-type exchange is the most frequent mechanism for inverted duplication with terminal deletion rearrangements. *J Med Genet*. 2009;46(10):694–702. doi: 10.1136/jmg.2008.065052.
36. Weleber RG, Verma RS, Kimberling WJ, Fieger HG Jr, Lubs HA. Duplication-deficiency of the short arm of chromosome 8 following artificial insemination. *Ann Genet*. 1976;19(4):241–7.
37. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man®. Cri-du-chat syndrome [Internet]. Available from: <https://www.omim.org/entry/123450?search=123450&highlight=123450>.
38. Loscalzo ML, Becker TA, Sutcliffe M. A patient with an interstitial duplication of chromosome 5p11–p13.3 further confirming a critical region for 5p duplication syndrome. *Eur J Med Genet*. 2008;51(1):54–60. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.09.006.
39. Chia NL, Bousfield LR, Johnson BH. A case report of a de novo tandem duplication (5p) (p14---pter). *Clin Genet*. 1987;31(2):65–9. doi: 10.1111/j.1399-0004.1987.tb02771.x.
40. Cervera M, Sánchez S, Molina B, Alcántara MA, Del Castillo V, Carnevale A, González-del Angel A. Trisomy of the short arm of chromosome 5 due to a de novo inversion and duplication (5)(p15.3 p13.3). *Am J Med Genet A*. 2005;136A(4):381–5. doi: 10.1002/ajmg.a.30791.
41. Avansino JR, Dennis TR, Spallone P, Stock AD, Levin ML. Proximal 5p trisomy resulting from a marker chromosome implicates band 5p13 in 5p trisomy syndrome. *Am J Med Genet*. 1999;87(1):6–11.
42. Newman S, Hermetz KE, Weckselblatt B, Rudd MK. Next-generation sequencing of duplication CNVs reveals that most are tandem and some create fusion genes at breakpoints. *Am J Hum Genet*. 2015;96(2):208–20. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.017.
43. Клаг УС, Каммингс МР. Основы генетики. М.: Техносфера; 2007. 896 с. [Klug WS, Cummings MR, Spencer C. *Essentials of Genetics*. Pearson/Prentice Hall; 2007. 553 p.]

A clinical case of inverted duplication with terminal deletion of the short arm of chromosome 5

O.A. Solovova¹ • N.V. Oparina¹ • Yu.Yu. Kotalevskaya¹ • S.G. Kalinenkova¹ • A.Sh. Latypov¹

The 5p inverted duplication deletion syndrome, also known as inv dup del 5p, is a rare genetic disorder with a prevalence of below 1:1 000 000, whose underlying abnormality lies in a segmental trisomy and simultaneous segmental monosomy of the short arm of chromosome 5. The syndrome was first described by A. Kleczkowska et al. in 1987. According to the literature, large duplications of the chromosome 5 short arm are associated with pronounced phenotypic manifestations, delayed speech and mental development, as well as congenital cardiac, brain and musculoskeletal malformations. We present a description of a clinical case of extended inverted duplication with deletion of the chromosome 5 short arm in a girl with a mild phenotype and no visceral or musculoskeletal abnormalities; we also discuss the pathogenetic mechanisms of chromosomal rearrangement, and conduct a comparative analysis of phenotypic

manifestations based on the available literature. Comprehensive molecular cytogenetic assessments have demonstrated that the duplicated site has a length of 29 Mb (5p13.3p15.33), and the deleted site of the subtelomeric region distal to 5p15.33 has a length of 110 kb.

Key words: inverted duplication with terminal deletion, congenital malformations, cytogenetic analysis, array-CGH

For citation: Solovova OA, Oparina NV, Kotalevskaya YuYu, Kalinenkova SG, Latypov ASH. A clinical case of inverted duplication with terminal deletion of the short arm of chromosome 5. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(4):271–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-025.

Received 25 April 2020; revised 17 May 2020; accepted 19 May 2020; published online 5 June 2020

Informed consent statement

The patient's parents have given their informed consent for the publication of personal medical information and photographs from their child in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the literature analysis and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Olga A. Solovova – Geneticist, Consultative Department, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>. E-mail: olga_pilyaeva@list.ru

Natalia V. Oparina – Laboratory Geneticist, Medical and Genetical Laboratory, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8662-4794>. E-mail: nv_oparina@mail.ru

Yulia Yu. Kotalevskaya – MD, PhD, Geneticist, Head of the Consultative Department, Center for Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8405-8223>

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 00. E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Svetlana G. Kalinenkova – MD, PhD, Laboratory Geneticist, Head of Medical and Genetical Laboratory, Center for Medical Genetics¹. E-mail: s.kalinenkova@monikiweb.ru

Artur Sh. Latypov – MD, PhD, Head of Center for Medical Genetics¹. E-mail: a.latypov@monikiweb.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation