

УДК 575.224+576.316

**М.І. Душар<sup>1</sup>, Г.Р. Акоюн<sup>1</sup>, Г.В. Макух<sup>1</sup>, М.В. Влох<sup>1</sup>, Л.В. Костюченко<sup>2</sup>**

## **Синдром «котячого ока» без атрезії ануса, з ампліфікацією генів *ADA2* та *IL17RA* (клінічний випадок)**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна<sup>2</sup>Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр, м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.2(98):57-60; doi 10.15574/SP.2019.98.57

Синдром «котячого ока» — рідкісна хромосомна патологія із дуже різноманітною клінічною картиною. Характерними симптомами синдрому є колобома райдужної оболонки ока, преаурикулярні шкірні тяжі або фістули, аномалії ануса, вроджені вади серця та нирок.

**Мета:** уточнення діагнозу у дитини із вродженою вадою серця та стигмами дизембріогенезу.

Діагноз ґрунтується на виявленні додаткової маркерної хромосоми, яка походить з 22 хромосоми. Наведено клінічне спостереження 4-річної дівчинки із синдромом «котячого ока» без атрезії ануса. Діагноз встановлено методом секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS). У регіоні *22q11.1* ідентифіковано чотири копії генів *ADA2* та *IL17RA*. Представлений випадок демонструє кореляцію між генетичною перебудовою та проявами фенотипу. Подвоєння не цілого плеча *dup(22)(q11)*, а лише проксимального регіону довгого плеча 22 хромосоми, де локалізовані дупліковані гени *ADA2* та *IL17RA*, зумовлює такі прояви фенотипу: ВВС, преаурикулярні шкірні тяжі, колобому райдужної та судинної оболонок та сітківки ока, затримку мовленнєвого розвитку, імунодефіцит, без атрезії ануса.

**Ключові слова:** синдром «котячого ока», маркерна хромосома, секвенування нового покоління.

### **Cat eye syndrome without anal atresia with the amplification of the *ADA2* and *IL17RA* genes, a description of the clinical case**

**M.I. Dushar<sup>1</sup>, H.R. Akopyan<sup>1</sup>, G.V. Makukh<sup>1</sup>, M.V. Vloch<sup>1</sup>, L.V. Kostyuchenko<sup>2</sup>**<sup>1</sup>SI «Institute of Hereditary Pathology, NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine<sup>2</sup>Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre, Lviv, Ukraine

Cat eye syndrome is a rare chromosomal disorder with a highly variable clinical presentation. The characteristic features of CES include ocular coloboma, preauricular pits or tags, anal anomalies, and congenital heart and renal malformations.

**Objective:** refinement of the diagnosis in a child with congenital heart disease and stigmata of diesembriogenesis.

The diagnosis is based on the presence of a supernumerary marker chromosome derived from chromosome 22. We present a clinical case description of a 4 year old girl with cat's syndrome without anus atresia. The diagnosis is established by the method next generation sequencing, NGS. The region *22q11.1* identified four copies of *ADA2* and *IL17RA* genes. The presented case demonstrates a correlation between genetic rearrangement and phenotype manifestations. The duplication of the not entire *dup(22)(q11)* region, but only the proximal part of the chromosome 22 long shoulder, where the duplicated genes *ADA2* and *IL17RA* are localized cause such manifestations of the phenotype: CHD, preauricular skin strands, coloboma of the iris and choroid of retina, delayed speech development, immunodeficiency, without anus atresia.

**Key words:** Cat eye syndrome, supernumerary marker chromosome, next generation sequencing.

### **Синдром «кошачьего глаза» без атрезии ануса, с амплификацией генов *ADA2* и *IL17RA* (клинический случай)**

**М.И. Душар<sup>1</sup>, Г.Р. Акоюн<sup>1</sup>, Г.В. Макух<sup>1</sup>, М.В. Влох<sup>1</sup>, Л.В. Костюченко<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина<sup>2</sup>Западноукраинский специализированный детский медицинский центр, г. Львов, Украина

Синдром «кошачьего глаза» — редкая хромосомная патология с очень разнообразной клинической картиной. Характерными симптомами синдрома являются колобома радужной оболочки глаза, преаурикулярные кожные тяжи или фистулы, аномалии ануса, врожденные пороки сердца и почек.

**Цель:** уточнение диагноза у ребенка с врожденным пороком сердца и стигмами дизембриогенеза.

Діагноз оснований на виявленні додаткової маркерної хромосоми, яка походить з 22 хромосоми. Описано клінічне спостереження 4-річної дівчинки з синдромом «кошачьего глаза» без атрезии ануса. Діагноз встановлено методом секвенування нового покоління (next generation sequencing, NGS). В регіоні *22q11.1* ідентифіковано чотири копії генів *ADA2* та *IL17RA*. Представлений випадок демонструє кореляцію між генетичною перестройкою і проявленнями фенотипу. Удвоєння не всього плеча *dup(22)(q11)*, а тільки проксимального регіону довгого плеча 22 хромосоми, де локалізовані дупліковані гени *ADA2* та *IL17RA*, обумовлюють такі прояви фенотипу: ВПС, преаурикулярні кожные тяжи, колобому радужної та судинної оболонок та сітківки ока, затримку мовленнєвого розвитку, імунодефіцит, без атрезии ануса.

**Ключевые слова:** синдром «кошачьего глаза», маркерная хромосома, секвенирование нового поколения.

### **Вступ**

Синдром «котячого ока» (cat eye syndrome, CES, OMIM 115470), відомий також як синдром Шміда—Шраккаро (Schmid-Fraccaro syndrome), — це рідкісний синдром множинних вроджених вад розвитку, який зустрічається з частотою 1:50 000–1:150 000 серед живонароджених [1,2]. Синдром був названий «Cat Eye» через типову офтальмологіч-

ну патологію — вертикальну колобому райдужної оболонки ока [3]. CES властива фенотипова мінливість, починаючи від пацієнтів із майже нормальним фенотипом до пацієнтів із важкими вродженими вадами, які становлять загрозу життю [5]. Лише у 41% хворих відзначається характерна тріада симптомів: колобома райдужної оболонки, атрезія ануса з фістулою та преаурикулярні шкірні

тяжі та/або фістули [6,7]. Колобоми при CES можуть також залучати судинну оболонку та/або сітківку.

Також характерною ознакою CES є черепно-лицеві дисморфії (гіпертелоризм, антимоноглоїдний розріз очних щілин, мікрогнатія, розщілина піднебіння, низько розташовані вушні мушлі, мікродотія та стеноз зовнішнього слухового проходу). Серед інших вроджених вад розвитку синдрому притаманні вроджені вади серця (аномальний сплив легеневих вен та тетрада Фалло), вади нирок (гіпоплазія/агенезія нирки), а також внутрішньопечінкова або позапечінкова біліарна атрезія [1,2]. У літературі повідомляється про гіперінсулінемію, важкий імунodefіцит і серйозні когнітивні порушення [4], вроджену діафрагмальну килу [11].

За даними літератури, у 30% пацієнтів відзначається розумова відсталість від легкого до помірного ступеня важкості. Немає явної фенотипової різниці між розумово відсталими пацієнтами і пацієнтами без розумової відсталості ОЕС [6,7].

У переважній більшості випадків CES виникає внаслідок додаткової маркерної хромосоми, яка складається із двох ідентичних сегментів 22 хромосоми і являє собою дицентричну хромосому із супутниками з обох сторін та є інвертованою дуплікацією ділянки  $22pter \rightarrow q11$ , яка позначається як *inv dup (22) (q11)*. Присутність подібної маркерної хромосоми в каріотипі означає наявність двох додаткових копій ділянки  $22pter \rightarrow q11$ , тобто часткову тетрасомію 22 хромосоми [1,8,9].

Кілька вроджених вад розвитку, які перебиваються із CES, а саме преаурикулярні шкірні тяжі та/або фістули, мікрогнатія, вроджені вади серця можуть виникати внаслідок сімейної транслокації  $t(11; 22)$  у синдромі *der(22)*, а в окремих випадках — внаслідок дуплікації інвертованої ділянки  $22q11$  [8,9]. Проксимальна частина довгого плеча хромосоми 22 ( $22q11.2$ ) була визнана «гарячим місцем» для перебудови хромосом і містить критичний регіон синдрому CES та Ді Джорджі [10], займає приблизно 2,1 Мб і містить щонайменше 14 генів [13].

*Наводимо власне клінічне спостереження випадку CES у дитини*

Пробанд жіночої статі, 4-річного віку, від 4-ї вагітності, 4-х термінових фізіологічних пологів, народжений з масою 3300 г, довжиною тіла 52 см, за шкалою Апгар 8/8 балів. Батьки соматично здорові, не перебувають у близько

спорідненому шлюбі, спадковість не обтяжена. Старші сибси здорові. Після народження у дівчинки діагностовано ВВС — тотальний аномальний дренаж легеневих вен (інтракардіальна форма), вторинний дефект міжпередсердної перегородки, відкрита аортальна протока (ВАП), відкрите овальне вікно (ВОВ), додаткова ліва верхня порожниста вена. При ультразвукографічному дослідженні внутрішніх органів та нейросонографічному дослідженні патології не виявлено. На 7-й день життя у Центрі дитячої кардіології та кардіохірургії м. Києва дитині проведено радикальну корекцію тотального аномального дренажу легеневих вен, закриття вторинного дефекту міжпередсердної перегородки, перев'язки ВАП та додаткової лівої верхньої порожнистої вени.

З анамнезу відомо, що психомоторний розвиток дитини відповідає віку (голову почала тримати у 3 місяці, самостійно сіла у 7 місяців, самостійно почала ходити в 11 місяців). Часто хворіє на респіраторні інфекції. Знаходиться під динамічним спостереженням у дитячого імунолога. В імунограмі відзначається відсутність імуноглобуліну А (0,0 мг / 100 мл при нормі 69,00–382,00), знижений рівень імуноглобуліну G (654,5 мг / 100 мл при нормі 723,00–1682,00), рівень імуноглобуліну М у межах норми. Заключення лікаря-сурдолога: двостороннє кондуктивне ураження. Займається з логопедом з приводу загального недорозвинення мовлення III рівня.

Особливості фенотипу — гіпертелоризм, колобома райдужної оболонки правого ока, довгий фільтр, коротка верхня губа, нижче розташовані вушні мушлі, преаурикулярні шкірні тяжі по правій стороні (рис. 1), мікрогнатія.

*Офтальмологічний огляд.* Гострота зору: OD 0,2/OS 0,2 з корекцією OD sph +1,0 D cyl — 2,5D, OS sph +1,5 D cyl — 2,0 D ax 180. Гострота зору з корекцією 0,6 OU.

Рефрактометрія скіаскопічна, авторефрактометрія: змішаний астигматизм обох очей.

Очні щілини рівномірні, рухомість очних яблук обмежена в горизонтальному напрямку. Офтальмоскопічно: OD — передній відрізок не змінений, ірис — колобома у нижній частині з вертикальним дефектом, при огляді очного дна — у нижньому відділі відсутність судинної оболонки та сітківки. Дана колобома не доходить до макулярної ділянки та диску зорового нерва, які структурно не змінені. OS — передній відрізок, оптичні середовища та задній сегмент відповідають нормі.

При додатковому обстеженні: fundus report — значних розмірів колобома судинної оболонки та сітківки, з інтактною макулою та диском зорового нерва. OCT — архітектоніка сітківки в макулярній ділянці збережена.

Вроджена вада серця, преаурикулярні шкірні тяжі, колобома райдужної та судинної оболонок ока та сітківки дали підстави запідозрити у дитини CES. З метою верифікації діагнозу проведено цитогенетичне дослідження хромосом. Встановлено жіночий каріотип, виявлено маркерну хромосому, яка присутня в кожній проаналізованій клітині (рис. 2). Цитогенетичне дослідження доповнено флуоресцентною гібридизацією *in situ* (FISH) із застосуванням зондів для критичної ділянки CES (лабораторія медичної генетики спеціалізованого медико-генетичного центру «ОХМАТДИТ», Київ). Виявлено нормальний розподіл сигналів локусів 22q11.2 і 22q13.3 на двох нормальних хромосомах 22. Маркерна хромосома не містила вищевказаних локусів.

Каріотип дитини 47,XX + mar. Ish 22q11.2 (HIRA+), 22q13.3 (ARSA+) (рис. 3).

У подальшій діагностиці використано мультиплексну лігазозалежну ампліфікацію (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) із застосуванням комплекту мікроделеційних зондів SALSA MLPA P245-B1 фірми MRC-Holland, MICDEL-1. Дослідження проводилося в Інституті Матері та Дитини (Варшава, Польща). Дане дослідження не виявило незбалансованості геному у критичних регіонах представлених синдромів мікроделеції/дуплікації у застосованому наборі зондів (зокрема 22q11 та 22q13).

Наступним кроком у діагностиці став пакет первинних імунодефіцитів (лабораторія Invitae, США) який включає 102 гени, шляхом секвенування нового покоління (Next-generation sequencing, NGS). Виявлено чотири копії гена *ADA2* та *IL17RA*, які розташовані у регіоні 22q11, що є критичним для CES.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

### Обговорення

Синдром котячого ока виникає внаслідок додаткової маркерної хромосоми у цитогенетичному дослідженні, яка є меншою за 21 хро-



Рис.1. Преаурикулярні фістули

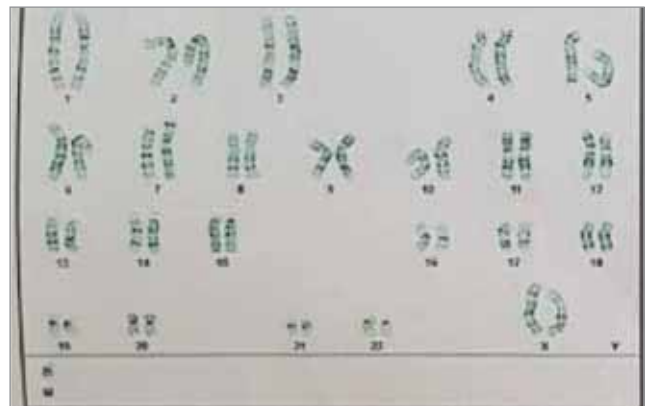


Рис.2. Каріотип пробанда. 47,XX + mar



Рис.3. Флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH): нормальний розподіл сигналів локусів 22q11 та 22q13.3 на двох хромосомах 22

мосому, має два центромери із супутниками з обох сторін та є інвертованою дуплікацією ділянки *inv dup(22)(q11)* [1]. За даними літератури, з метою ідентифікації 22 хромосоми використовуються флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH) із застосуванням зондів для критичної ділянки CES, а також мультиплексна лігазозалежна ампліфікація (MLPA) [12,14,15,16]. Проте у нашому клінічному випадку даними дослідженнями не вдалося виявити незбалансованості геному у критичних регіонах 22q11 та 22q13. CES характеризується значною клінічною мінливістю, причина якої і досі залишається невідомою. Ми представили клінічний випадок CES у дитини, у якої спосте-

рігалися ВВС, преаурикулярні шкірні тяжі, колобома райдужної та судинної оболонки і сітківки ока, двостороннє кондуктивне ураження, затримка мовленнєвого розвитку, імунodefіцит, без атрезії ануса.

У літературі повідомляється про 6 генів (*CECR2*, *SLC25A18*, *ATP6V1E1*, *BCL2L13*, *VID* і *MICAL3*), які знаходяться у критичній для CES ділянці (локус *22q11*) та можуть бути пов'язані з атрезією ануса та преаурикулярними фістулами у CES [13]. Ми описуємо ампліфікацію генів *ADA2* та *IL17RA*, які теж знаходяться у критичному регіоні *22q11* та можуть бути відповідальними за колобому райдужної та судинної оболонки і сітківки, преаурикулярні шкірні тяжі, тотальний аномальний дренаж легеневих вен, додаткову верхню порожнисту вену при даному синдромі. Гени *IL17RA* та *ADA2* розташовані у локусі *22q11.1*. Пакет первинних імунodefіцитів містив також інші гени критичного регіону *22 q11*, саме ген *TBX1*, що знаходиться в локусі *22q11.21*, ген *IGLL1* — місце розташування в локусі *22q11.23*,

проте не відзначено ампліфікації даних генів, що дає право припускати, що маркерна хромосома являє собою інвертовану дуплікацію найбільш проксимального регіону довгого плеча 22 хромосоми (*22q11.1*). Як нам відомо, це перший клінічний випадок в Україні, коли верифікацію CES проводили за допомогою секвенування нового покоління (NGS) [17].

### Висновки

Наведений випадок CES у дитини демонструє кореляцію між генетичною перебудовою та проявами фенотипу. Подвоєння не цілого плеча *dup(22)(q11)*, а лише проксимального регіону довгого плеча 22 хромосоми, де локалізовані дупліковані гени *ADA2* та *IL17RA* зумовлює такі прояви фенотипу: ВВС, преаурикулярні шкірні тяжі, колобома райдужної та судинної оболонки та сітківки ока, затримка мовленнєвого розвитку, імунodefіцит, без атрезії ануса.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### ЛІТЕРАТУРА

- Alsatt EA, Reutter H, Bagci S, Kipfmuller F, Engels H et al. (2018). Congenital diaphragmatic hernia in a case of Cat eye syndrome. *Clin Case Rep.* 6(9):1786–1790.
- Bartsch O, Rasi S, Hoffmann K, Blin N. (2005). FISH of supernumerary marker chromosomes (SMCs) identifies six diagnostically relevant intervals on chromosome 22q and a novel type of bisatellited SMC(22). *Eur J Hum Genet.* 13(5):592–8.
- Belanger SI, Bellucco FT, Cernach MC et al. (2009). Interrupted aortic arch type B in A patient with Cat eye syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 92(5): e29.
- Belanger SI, Pacanaro AN, Bellucco FT et al. (2012). Wide clinical variability in cat eye syndrome patients: four non-related patients and three patients from the same family. *Cytogenet Genome Res.* 138(1):5–10. doi 10.1159/000341570.
- Berends MJ, Tan?Sindhunata G, Leegte B, van Essen AJ. (2001). Phenotypic variability of Cat?Eye syndrome. *Genet Couns.* 12(1):23-34. (Pub-Med: 11332976).
- Cat Eye Syndrome. NORD. (2017). <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/1085/viewAbstract>.
- Gentile M, De Sanctis S, Cariola F, Spezzi T, Di Carlo A et al. (2005). FISH approach to determine cat eye syndrome chromosome breakpoints of a patient with cat eye syndrome type II. *Eur J Med Genet.* 48(1):33–9.
- Haltich I, Pico H, Kiss E T?th Z, Karcagi V, Fekete G. (2014). A de novo atypical ring sSMC(22) characterizet by arry CGH in a boy with cat-eye syndrome. *Mol Cytogenet.* 7:37. doi 10.1186/1755-8166-7-37.
- Heather JM, Chain B. (2016). The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics.* 107(1):1–8. doi 10.1016 / j.ygeno.2015.11.003.
- Jedraszak G, Receveur A, Andrieux J, Mathieu-Dramard M, Copin H et al. (2015). Severe psychomotor delay in a severe presentation of cat-eye syndrome. *Case Rep Genet.* 2015: 943905. doi 10.1155 / 2015/943905.
- Knijnenburg J, van Bever Y, Hulsman L O M et al. (2012). A 600 kb triplication in the cat eye syndrome critical region causes anorectal, renal and preauricular anomalies in a three-generation family. *Eur J Hum Genet.* 20(9):986-989.
- Ko JM, Kim JB, Pai KS, Yun JN, Park SJ. (2010). Partial tetrasomy of chromosome 22q11.1 resulting from a supernumerary isodicentric marker chromosome in a boy with cat-eye syndrome. *J Korean Med Sci.* 25(12):1798-801.
- McDermid HE, Morrow BE. (2002). Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet.* 70:1077-1088.
- Meins M, Burfeind P, Motsch S, Trappe R, Bartmus D et al. (2003). Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome. *J Med Genet.* 40(5):-e62. doi 10.1136/jmg.40.5.e62.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). (cited 2010 Mar 22). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Centre for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
- Sharma D, Murki S, Pratap T, Vasikarla M. (2014). Cat eye syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014. pii: bcr2014203923.
- Vorstman JAS, Jalali GR, Rappaport EF et al. (2006). MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat.* 27(8):814-21.

### Сведения об авторах:

**Душар Мария Ивановна** — генетик, мл.н.с. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины». Адрес: г. Львов, ул. Лисенко, 31а.  
**Акопян Гаяне Рубеновна** — д.мед.н, проф. зам. директора по научной работе ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины». Адрес: г. Львов, ул. Лисенко, 31а.  
**Макух Галина Васильевна** — д.б.н., зав. молекулярно-генетической лабораторией ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины». Адрес: г. Львов, ул. Лисенко, 31а.  
**Влох Марта Владимировна** — окулист, мл.н.с. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины». Адрес: г. Львов, ул. Лисенко, 31а.  
**Костюченко Лариса Васильевна** — д.мед.н, иммунолог, зав. педиатрического отделения ЗУСДМЦ, г. Львов, ул. Днистерская, 27.

Статья поступила в редакцию 15.11.2018 г.; принята в печать 18.03.2019 г.