

СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО ГЛАЗА У РЕБЕНКА С МОЗАИЧНОЙ ТЕТРАСОМИЕЙ УЧАСТКА 22q11.1–q11.21, ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ХРОМОСОМНЫМ МИКРОМАТРИЧНЫМ АНАЛИЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ахмедова К.Р., Алимова Н.У., Ибрагимова М.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Kirish. Mushuk ko'zi sindromi (Cat Eye Syndrome, CES; OMIM 115470) kam uchraydigan genom kasalligi bo'lib, 22-xromosomaning proksimal qismidan kelib chiqqan qo'shimcha kichik ortiqcha marker xromosomaning mavjudligi bilan bog'liq. Klinik manzara, ayniqsa kasallikning mozaik shakllarida, yaqqol namoyon bo'lgan fenotipik o'zgaruvchanlik bilan tavsiflanadi, bu esa o'z vaqtida tashxis qo'yishni sezilarli darajada qiyinlashtiradi.

Tadqiqot maqsadi. 22q11.1–q11.21 qismidagi qisman tetrasomiya tufayli mushuk ko'zi sindromining mozaik shakli bilan og'rigan bolaning klinik kuzatuvini taqdim etish va qo'shimcha marker xromosomalarni aniqlashda xromosoma mikromatritsa tahlilining diagnostik ahamiyatini ko'rsatish.

Materiallar va usullar. Bemorning klinik tekshiruvi, standart sitogenetik tekshiruv va xromosoma mikromatrits tahlili (Chromosomal Microarray Analysis, CMA) o'tkazildi.

Natijalar. Standart sitogenetik tekshiruv 47,XX+mar kariotipini aniqladi. CMA ma'lumotlariga ko'ra, mushuk ko'zi sindromiga mos keladigan taxminan 50% mozaitsizm darajasi bilan 22q11.1–q11.21 (arr[GRCh38] 22q11.1q11.21 (15934219_18930235) x3~4) sohaning mozaik qisman tetrasomiyasi tashxislandi.

Xulosa. Xromosoma mikromatritsa tahlili qo'shimcha marker xromosomalarni molekulyar tashxislashning asosiy usuli.

Kalit so'zlar: mushuk ko'zi sindromi, mushuk ko'zi sindromi, qisman tetrasomiya 22q11, qo'shimcha marker xromosoma, xromosoma mikroqator tahlili, mozaitsizm, klinik holat.

SUMMARY

Introduction. Cat Eye Syndrome (Cat Eye Syndrome, CES; OMIM 115470) is a rare genomic disease caused by the presence of an additional small supernumerary marker chromosome originating from the proximal region of chromosome 22. The clinical presentation is characterized by pronounced phenotypic variability, especially in mosaic forms of the disease, which significantly complicates timely diagnosis.

Objective. To present the clinical observation of a child with the mosaic form of cat eye syndrome, caused by partial tetrasomy of the 22q11.1–q11.21 region, and to demonstrate the diagnostic value of chromosomal microarray analysis in identifying additional marker chromosomes.

Materials and methods. The patient underwent clinical examination, standard cytogenetic testing, and chromosomal microarray analysis (CMA).

Results. Standard cytogenetic examination revealed the karyotype 47,XX,+mar. According to CMA data, mosaic partial tetrasomy of the 22q11.1–q11.21 (arr[GRCh38] 22q11.1q11.21(15934219_18930235)x3~4) was diagnosed with a mosaicism level of about 50%, corresponding to cat eye syndrome.

Conclusion. Chromosomal micromatrix analysis is a key method for molecular diagnostics of additional marker chromosomes, allowing for the establishment of the origin of additional genetic material.

Keywords: cat eye syndrome, partial tetrasomy 22q11, supernumerary marker chromosome, chromosomal microarray analysis, mosaicism, case report.

Синдром кошачьего глаза (Cat eye syndrome, CES; OMIM 115470) – редкое хромосомное заболевание, чаще обусловленное малой сверхчисленной маркерной хромосомой (sSMC), происходящей из проксимального отдела хромосомы 22. Типичная idic(22) приводит к частичной тетрасомии 22pter–22q11.21 [4,10,13,14].

Частота CES оценивается как 1:50 000–1:150 000 живорождений. Классическая триада включает коллобому радужки, атрезию ануса и преаурикулярные ямки/выросты, но в современной когорте из 43 па-

циентов все три признака выявлены лишь у 16% [4]. Фенотип включает сердечные, мочевые, слуховые, зрительные, скелетные и нейропсихические нарушения [4–6,10,13,14]. На момент подготовки сообщения инструментальная оценка сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем и специализированное аудиологическое обследование в полном объеме не были представлены; соответствующее обследование рекомендовано

Мозаицизм усиливает фенотипическую вариабельность: в крупной когорте он выявлен примерно

у 40% пациентов, а доля аномального клона в крови не обязательно отражает его распределение в других тканях [4]. Кариотипирование выявляет sSMC, тогда как СМА уточняет происхождение, размер, генный состав перестройки и мозаицизм [3,9,11,12,15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клиническое наблюдение ребенка с мозаичной частичной тетрасомией 22q11.1–q11.21, подтвержденной СМА, и сопоставить его с данными литературы.

Клиническое наблюдение. Пациентка Н., 6 лет, направлена на консультацию врача-генетика в связи с нарушением походки и ограничением движений правого глазного яблока. Анамнез жизни. Девочка родилась от третьей беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции у матери в I триместре. Роды третьи, срочные, через естественные родовые пути. Масса тела при рождении – 3550 г, длина тела – 43 см. Сведения об оценке по шкале Апгар в доступной медицинской документации отсутствовали. Родители не состояли в кровном родстве, воздействие известных профессиональных и тератогенных факторов отрицали. Семейный анамнез по наследственным заболеваниям не был

отягощен. У сибса пациентки ранее диагностирован врожденный вывих тазобедренного сустава. В возрасте одного года пациентке выполнено хирургическое лечение атрезии ануса. Врожденный вывих тазобедренного сустава диагностирован в возрасте пяти месяцев; проводилась гипсовая иммобилизация в течение трех месяцев. С полутора лет девочка наблюдалась у офтальмолога по поводу врожденного сходящегося косоглазия. Психомоторное и речевое развитие соответствовало возрасту. Жалобы и объективное обследование. Общее состояние удовлетворительное. Рост – 98 см, масса тела – 14 кг, индекс массы тела – 14,6 кг/м². Телосложение астеническое. Лицевая асимметрия была обусловлена умеренным полуптозом справа и ограничением наружного отведения правого глазного яблока. Определялись сходящееся косоглазие и парез взора вправо. В преаурикулярной области справа выявлены кожные выросты. Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечены последствия врожденного вывиха тазобедренного сустава, деформации нижних конечностей и стоп, нарушение походки, гипермобильность суставов и конусовидная форма пальцев кистей. Наружные половые органы сформированы по женскому типу.

Сопоставление основных проявлений CES с представленным наблюдением

Клинический признак	Современные данные литературы	Представленный случай
Колобома радужки	Не является обязательным признаком; полная классическая триада встречается редко [4,14]	Не выявлена
Преаурикулярные ямки/выросты	Один из наиболее частых признаков [4,10,14]	Выявлены
Атрезия ануса/аноректальные аномалии	Характерный, но вариабельный компонент фенотипа [4,10]	Выявлена
Врожденные пороки сердца	Около 51% в когорте из 43 пациентов [4]	Клинически не выявлены
Глазодвигательные нарушения	Около 45% в когорте из 43 пациентов [4]	Сходящееся косоглазие, полуптоз, парез взора вправо
Скелетные аномалии	Входят в расширенный фенотип CES [4, 10, 13, 14]	Вывих тазобедренного сустава, деформации конечностей и стоп
Интеллектуальные нарушения	Вариабельны; в крупной когорте отмечены у 47% [4]	Не выявлены
Мозаицизм	Около 40% в крупной когорте; 37% в обзоре молекулярно подтвержденных случаев [4,14]	Около 50% по данным СМА

Цитогенетическое исследование. С учетом сочетания множественных врожденных аномалий и дисморфических признаков выполнено стандартное цитогенетическое исследование. Выявлена дополнительная маркерная хромосома: 47,XX,+mar. Классическое кариотипирование подтвердило наличие дополнительного хромосомного материала, но не позволило установить его происхождение. Хромосомный микроматричный анализ. Для молекулярной идентификации маркерной хромосомы проведен СМА. Выявлена мозаичная частичная тетрасомия участка 22q11.1–q11.21: arr[GRCh38] 22q11.1q11.21(15934219_18930235)x3~4. Размер участка составил около 3,0 Мб, оценочный уровень мозаицизма – около 50%. В пределах участка

расположены гены, зарегистрированные в OMIM, включая CECR2, ADA2, DGCR6, PRODH, IL17RA, ATR6V1E1, PEX26, USP18 и TUBA8. Выявленный геномный дисбаланс соответствует молекулярно-цитогенетической основе CES [1,4,13,14].

Окончательный диагноз и последующее наблюдение. На основании клинической картины, кариотипа и результатов СМА установлен диагноз: синдром кошачьего глаза (Cat eye syndrome, OMIM 115470), обусловленный мозаичной частичной тетрасомией участка 22q11.1–q11.21 вследствие дополнительной малой сверхчисленной маркерной хромосомы. Рекомендовано динамическое наблюдение врача-генетика, офтальмолога, ортопеда и невролога, а также целевое обследование сердечно-сосудистой и

мочевыделительной систем, органов слуха и зрения. Семье рекомендовано цитогенетическое исследование родителей, поскольку низкоуровневый родительский мозаицизм может сопровождаться минимальными клиническими проявлениями и повышать риск повторного рождения ребенка с CES [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение иллюстрирует две ключевые особенности CES: неполноту классической триады и отсутствие строгой зависимости между выраженностью фенотипа и уровнем мозаицизма. У пациентки сочетались атрезия ануса и преаурикулярные выросты, однако колобома радужки отсутствовала. По данным крупной международной когорты, классическая триада одновременно встречается лишь у небольшой части пациентов, поэтому клиническая диагностика не должна основываться на обязательном наличии всех трех признаков [4]. Важной особенностью случая являются глазодвигательные нарушения – сходящееся косоглазие, полуптоз и парез взора вправо. Современные данные показывают, что дефекты глазодвигательной функции могут встречаться почти у половины пациентов с CES [4]. Сохранное психомоторное развитие согласуется с широким диапазоном нейрокогнитивных исходов при CES. В литературе описаны пациенты с типичной тетрасомией критического региона и нормальным интеллектом, в том числе подростки с молекулярно подтвержденной sSMC(22) [6]. Поэтому отсутствие интеллектуальной недостаточности не должно снижать настороженность в отношении синдрома при наличии характерных врожденных аномалий. Мозаичный уровень около 50%, установленный в периферической крови, нельзя напрямую использовать как показатель тяжести заболевания. Доля клеток с sSMC может различаться между тканями, а лабораторная оценка зависит от чувствительности метода и свойств исследуемого образца. Высокая частота мозаичных и наследственных вариантов, выявленная в современных исследованиях, подчеркивает необходимость обследования родителей и осторожного прогнозирования [3,4,12,14,15].

Диагностический алгоритм в данном случае был последовательным: кариотипирование выявило 47,XX,+mar, после чего СМА определил происхождение и размер дополнительного эухроматинового материала. Подобное сочетание методов считается обоснованным при sSMC, поскольку СМА эффективно выявляет клинически значимые участки изменения числа копий, тогда как FISH и другие цитогенетические методы могут потребоваться для уточнения структуры маркера и подтверждения клеточного мозаицизма [2,3,7,9,11,12,15]. Обозначение x3~4 отражает промежуточный профиль числа копий исследуемого участка вследствие мозаицизма. С учетом выявленной при кариотипировании дополнительной маркерной хромосомы 47,XX,+mar данный результат интерпретирован как наличие двух дополнительных

копий участка 22q11.1–q11.21 в клеточном клоне, содержащем sSMC(22), то есть как частичная тетрасомия, представленная приблизительно в 50% исследованных клеток. Таким образом, промежуточное значение числа копий обусловлено смесью нормального и тетрасомного клеточных клонов, а не изолированной интерстициальной дупликацией 22q11.

Генотип-фенотипические корреляции при CES остаются недостаточно определенными. В пределах критического региона расположены несколько генов, рассматриваемых в литературе как потенциально дозочувствительные кандидаты, включая CECR2, SLC25A18, ATP6V1E1 и BCL2L13 [14]. Экспериментальные данные позволяют предполагать участие отдельных генов этого региона в процессах эмбрионального развития, однако имеющиеся сведения не позволяют непосредственно связать увеличение дозировки конкретного гена с отдельными клиническими проявлениями у нашей пациентки. Поэтому выявленные глазодвигательные, аноректальные и скелетные нарушения следует рассматривать прежде всего в рамках общего фенотипического спектра CES, а предполагаемый вклад отдельных генов – как гипотезу, требующую дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром кошачьего глаза следует учитывать у детей с сочетанием преаурикулярных аномалий, аноректальных пороков, глазодвигательных и скелетных нарушений даже при отсутствии колобомы радужки. Представленный случай подтверждает выраженную фенотипическую вариабельность мозаичной частичной тетрасомии 22q11.1–q11.21 и показывает, что сохранное интеллектуальное развитие не исключает CES. Последовательное применение кариотипирования и СМА обеспечивает молекулярную идентификацию sSMC и создает основу для индивидуального наблюдения и корректного медико-генетического консультирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(1):11–18. doi:10.1002/ddrr.3.
2. Jafari-Ghahfarokhi H, Moradi-Chaleshtori M, Liehr T, et al. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Adv Biomed Res.* 2015;4:140. doi:10.4103/2277-9175.161542.
3. Jang W, Chae H, Kim J, et al. Identification of small marker chromosomes using microarray comparative genomic hybridization and multicolor fluorescent in situ hybridization. *Mol Cytogenet.* 2016;9:61. doi:10.1186/s13039-016-0273-5.
4. Jedraszak G, et al. Cat eye syndrome: clinical, cytogenetics and familial findings in a large cohort of 43 patients highlighting the importance of congenital heart disease and inherited cases. *Am J Med Genet*

- A. 2024;194(4):e63476. doi:10.1002/ajmg.a.63476.
 5. Ko JM, Kim JB, Pai KS, Yun JN, Park SJ. Partial tetrasomy of chromosome 22q11.1 resulting from a supernumerary marker chromosome in a boy with cat-eye syndrome. *J Korean Med Sci.* 2010;25(12):1798–1801. doi:10.3346/jkms.2010.25.12.1798.
 6. Li J, Zhang Y, Diao Y, et al. A de novo sSMC (22) characterized by high-resolution chromosome microarray analysis in a Chinese boy with cat-eye syndrome. *Case Rep Genet.* 2021;2021:9990172. doi:10.1155/2021/9990172.
 7. Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res.* 2004;107(1–2):55–67. doi:10.1159/000079572.
 8. Lu Y, Shen L, Zheng Y, et al. A Chinese family with cat eye syndrome and abnormality of eye movement: first case report. *Front Pediatr.* 2023;11:1145183. doi:10.3389/fped.2023.1145183.
 9. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749–764. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
 10. Rosias PR, Sijstermans JM, Theunissen PM, et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet Couns.* 2001;12(3):273–282. PMID:11693792.
 11. Sun M, Zhang H, Li G, et al. Molecular characterization of 20 small supernumerary marker chromosome cases using array comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Sci Rep.* 2017;7:10395. doi:10.1038/s41598-017-10466-z.
 12. Xue H, Huang H, Wang Y, et al. Molecular cytogenetic identification of small supernumerary marker chromosomes using chromosome microarray analysis. *Mol Cytogenet.* 2019;12:13. doi:10.1186/s13039-019-0425-5.
 13. Wang Y, Zhang P, Chai Y, Zang W. Cat eye syndrome caused by 22q11.1q11.21 duplication: case report in a Chinese family. *Mol Cytogenet.* 2023;16:28. doi:10.1186/s13039-023-00660-2.
 14. Xu L, Cheng X, Tang L, et al. Clinical and molecular cytogenetic findings of cat eye syndrome and a 2-year-old patient with congenital aural atresia and hearing loss. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):658. doi:10.1186/s12887-024-05136-9.
 15. Yang Y, Liu S, Wang H, et al. Molecular and cytogenetic analysis of small supernumerary marker chromosomes in 25 cases. *Front Genet.* 2023;14:1197396. doi:10.3389/fgene.2023.1197396.
-