



Первый генетически подтвержденный случай дефицита транскобаламина II в Республике Беларусь: два ранее неописанных аллельных варианта в гене *TCN2*



И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, А.В. Любушкин, Е.А. Полякова,
В.Р. Вертелко, Т.П. Володащик, П.Ю. Бобрик, М.В. Белевцев, А.В. Солнцева

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Актуальность: Дефицит транскобаламина II – редкое аутомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе врожденных ошибок иммунной системы. Транскобаламин II – это белок отвечающий за абсорбцию, транспортировку и клеточное усвоение витамина B12, недостаток которого в организме приводит к различным симптомам, включая гастроинтестинальные расстройства, задержку набора веса, мегалобластную анемию, панцитопению, агаммаглобулинемию, неврологические нарушения, метаболические расстройства и рецидивирующие инфекции. Описано менее 50 случаев дефицита транскобаламина II, что предполагает его ожидаемую частоту встречаемости менее 1 на 1 000 000 населения.

Материалы и методы: Поиск аллельных вариантов осуществляли методом полноэкзомного секвенирования на генетическом анализаторе DNBSEQ-G50 (MGI) с использованием набора для пробоподготовки ДНК-библиотек и зондов Exome Capture V5 Probe Set (MGI). Вторичную обработку данных секвенирования, полученных с генетического анализатора в формате FASTQ, осуществляли с использованием программного ресурса ZLIMS (MGI). Третичную обработку данных выполняли с помощью программного модуля Anovar и последующей фильтрацией. Выявленные варианты анализировали с применением онлайн-программы предсказания патогенности Varsome. Наличие клинически значимых нарушений подтверждали методом автоматического секвенирования по Сенгеру на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Scientific).

Результаты: В гене *TCN2* (NM_000355.3) выявлены два ранее неописанных аллельных варианта в гетерозиготном состоянии, для которых в базах данных генома человека (gnomAD Exomes) частота альтернативного аллеля не зарегистрирована. А именно: в сплайс-сайте девятого экзона с.1223-2 A>G (рис.1А) и в кодирующем регионе второго экзона с.154C>T, р.Pro52Ser (рис.1Б).

Анализ истории болезни пациента показал соответствие выявленного гетерозиготного компаунда в гене *TCN2* клинической картине. Пациент впервые поступил в Центр в возрасте пяти лет с острым анемическим кризом (гемоглобин 49 г/л), применена заместительная терапия эритроцитами. В ходе наблюдения сохранялась мегалобластная анемия, мегалобластность в костном мозге, гипербилирубинемия, умеренная спленомегалия. По данным костно-мозговых пункций, выполненных в динамике, миелодиспластический синдром и гемобласты исключены. Терапия железом и фолиевой кислотой была неэффективна. Несмотря на нормальные показатели сывороточного уровня витамина B12, лечение цианокобаламином дало положительный результат: восстановление уровня гемоглобина до 130 г/л и уменьшение размеров селезенки. В ходе динамического наблюдения отмечено умеренное снижение интеллекта. Тяжелые инфекционные эпизоды и гипогаммаглобулинемия в анамнезе отсутствуют.

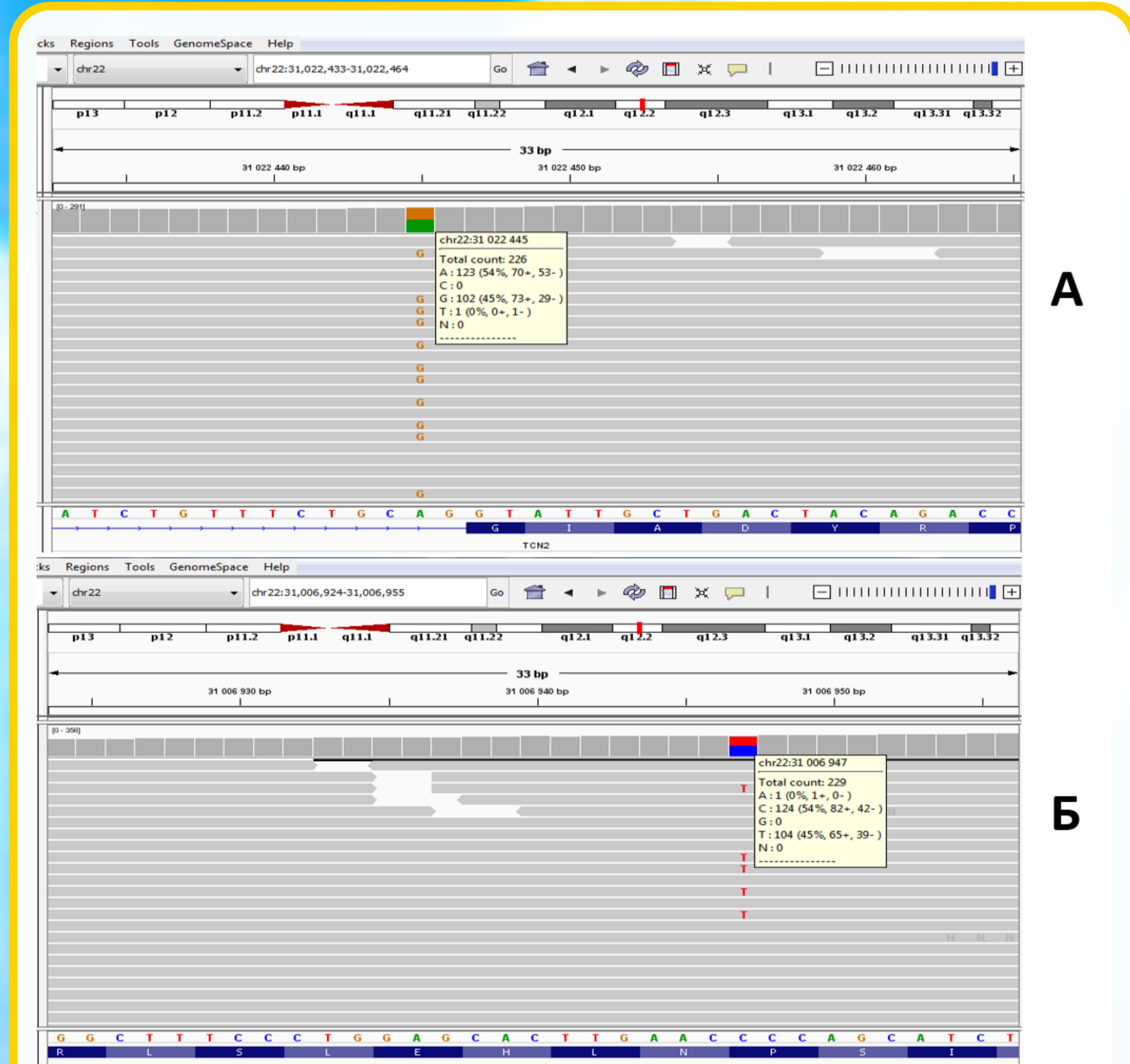


Рисунок 1 – Визуализация выявленных аллельных вариантов в программе IGV. А – в сплайс-сайте девятого экзона с.1223-2 A>G; Б – в кодирующем регионе второго экзона с.154C>T, р.Pro52Ser

Заключение: Как правило, дефицит транскобаламина II проявляется в первые годы жизни и может приводить к задержке развития, гипотонии, летаргии, диарее, бледности, язвам слизистой оболочки, анемии, панцитопении и агаммаглобулинемии. Описанный клинический случай может быть полезен при диагностике подобных состояний и оптимизации подходов к лечению. Кроме того, данное исследование расширяет спектр аллельных вариантов в гене *TCN2*, ассоциированных с дефицитом транскобаламина II.