

X-сцепленная умственная отсталость (тип Кантагреля) у девочки: клинический случай из практики

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Прокопьева Н.П.¹,
Осипова К.В.¹, Айвазян С.О.¹, Канивец И.В.³, Коновалов Ф.А.³,
Толмачева Е.Р.³, Кошкин Ф.А.³, Притыко А.Г.^{1,2}

¹ ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва, Россия

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

³ ООО «Геномед», Москва, Россия

X-сцепленная умственная отсталость, тип Кантагреля (MIM #300912; ORPHA:85277) характеризуется выраженной неонатальной гипотонией умственной отсталостью, задержкой психомоторного развития, отсутствующей или слабо развитой речью, аутистическими чертами характера (стереотипные движения рук и стереотипное поведение), послеродовой задержкой роста и микроцефалией. В статье приводится описание случая выявления мутации в гене *KIAA2022* у девочки 5 лет с эпилепсией, выраженной задержкой психомоторного, речевого и интеллектуального развития, нарушением поведения и аутистическими чертами характера. При проведении генетического исследования выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 3 гена *KIAA2022* — p.Asp451fs, валидированная методом секвенирования по Сэнгеру. У родителей ребенка мутация не найдена. При исследовании CAG-повтора экзона 1 гена *AR* у пробанда неслучайная инактивация X-хромосомы не выявлена. Мутации в гене *KIAA2022* могут быть причиной эпилептической энцефалопатии и умственной отсталости не только у мальчиков, но и у девочек, что имеет важное значение для определения тактики генетического тестирования, медицинского сопровождения и медико-генетического консультирования

Ключевые слова: ген *KIAA2022*, X-сцепленная умственная отсталость, задержка психомоторного развития, нарушение речи, эпилепсия, таргетное экзомное секвенирование.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

X-linked intellectual disability (Cantagrel type) in girl: clinical case from practice

Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Mescheryakova T.I.¹, Prokop`eva N.P.¹, Osipova K.V.¹,
Aivazyan S.O.¹, Kanivets I.V.³, Konovalov F.A.³, Tolmacheva E.R.³, Koshkin F.A.³, Prityko A.G.^{1,2}

¹ Scientific and Practical Center of children medical care, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Genomed, Moscow, Russia

X-linked mental retardation, Cantagrel type ((MIM #300912; ORPHA:85277) is characterised by marked neonatal hypotonia, severely delayed developmental milestones, gastroesophageal reflux, stereotypic movements of the hands, esotropia and infantile autism. The article describes the case of mutation in the *KIAA2022* gene in a 5-year-old girl with epilepsy, psychomotor, speech and intellectual development delay, behavioral disorders and autistic characters. Previously unknown heterozygous mutation in *KIAA2022* gene, 3 exon (p.Asp451fs) was detected by targeted sequencing. Mutation was validated by the Sanger sequencing. The mutation was not found in parents of the child. Skewed X-inactivation was not detected in the study of CAG-repeat, AR gene, 1 exon in the proband. Mutations in the *KIAA2022* gene can cause epileptic encephalopathy and intellectual disability in both boys and girls. It is important for genetic testing, medical management and genetic counseling.

Keywords: *KIAA2022* gene, X-linked intellectual disability, psychomotor development delay, speech disorder, epilepsy, targeted sequencing.

X-сцепленная умственная отсталость — клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями, локализованными на хромосоме X. В настоящее время выделяют 49 типов X-сцепленной умственной отсталости [1]. Основные достижения в открытии новых генов, ассоциированных с X-сцепленной УО, связаны с изучением структурных хромосомных перестроек, в большей степени сбалансированных, в которые вовлекается X-хромосома [2], идентификацией новых локусов путем скрининга вариаций числа копий (copy number variation, CNV) [3] и

внедрением массивного параллельного высокопроизводительного секвенирования [4].

X-сцепленная умственная отсталость, тип Кантагреля (MIM #300912; ORPHA:85277) — очень редкий синдром, который характеризуется умственной отсталостью, задержкой психомоторного развития, отсутствующей или слабо развитой речью, аутистическими чертами характера (стереотипные движения рук и стереотипное поведение), послеродовой задержкой роста и микроцефалией. Дополнительные признаки этого синдрома включают спастичность, гипотонию, судороги, обиль-

ное слюнотечение, желудочно-пищеводный рефлюкс и отсутствие контроля сфинктера. У некоторые пациентов описаны лицевые дисморфии, в том числе круглое лицо, короткий нос, короткий губной желобок и эзотропия. Этот синдром вызывается мутациями в гене *KIAA2022* [5].

В литературе представлено несколько клинических случаев выявления изменений в гене *KIAA2022* (перцентрическая инверсия X-хромосомы, с точкой разрыва в интроне 1 гена *KIAA2022*; микродупликация экзона 1 гена *KIAA2022*, дупликация всего гена, а также другие мутации (миссенс-мутации, нонсенс мутации и т.д.) у мальчиков с умственной отсталостью [6–9].

Данные о функции гена *KIAA2022* ограничены, однако известно, что он играет важную роль в раннем развитии головного мозга [10].

Однако в последнее время появились публикации, в которых описаны случаи выявления мутаций в гене *KIAA2022* у пациентов женского пола [11–13]. Так, в исследовании, выполненном de Lange с соавт., 2016, представлено 14 клинических случаев, когда у пациентов женского пола были идентифицированы *de novo* гетерозиготные мутации в гене *KIAA2022*. Клиническая картина заболевания включала эпилепсию, преимущественно генерализованную, расстройства поведения и умственную отсталость различной степени выраженности [14].

В данной статье представлен клинический случай выявления патогенного варианта в гене *KIAA2022* у девочки с криптогенной эпилепсией, задержкой психомоторного, речевого и интеллектуального развития.

В отделении психоневрологии ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ» наблюдалась девочка 5 лет (пациент А.) с диагнозом эпилепсия криптогенная с миоклоническими приступами, задержка психоречевого и интеллектуального развития.

Пациент А., ребенок от 1 беременности, наступившей после продолжительного периода бесплодия на фоне подготовки к ЭКО. Роды самостоятельные в срок с оценкой 8/9 по шкале Апгар с массой 3200 и 50 см длиной. В 1,5 года после вакцинации АКДС развился постинъекционный абсцесс с фебрилитетом после чего появились миоклонические приступы и регресс психомоторного развития. Посещала детский сад, занималась с логопедом, дефектологом. По поводу гиперактивного поведения с импульсивностью и отсутствия речи консультирована неврологом, при обследовании выявили патологическую активность на ЭЭГ.

В терапию введен противосудорожный препарат левотирацетам 250 мг в сутки, на фоне приема которого усилилась гиперактивность, неусидчивость и нарушение сна. В связи с этим препарат был отменен и заменен на топиромат в дозе 75 мг в сутки. На фоне терапии приступы сохранялись.

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга регистрировалась эпилептиформная активность в виде региональных

разрядов в правых и изолированно, в левых задневисочных отделах с распространением на соседние регионы и тенденцией к вторичной билатеральной синхронизации, в виде комплексов пик-, полипик-медленная волна; региональных разрядов в левой и правой лобно-центрально-височной области, диффузных и генерализованных разрядов; множественные приступы (более 30 за час) в бодрствовании — миоклонические с минимально выраженной симптоматикой в виде подергиваний головой, иногда в мышцах плечевого пояса, миоклонии век и миоклонико-астатические приступы.

При проведении компьютерной и магнитно-резонансной томографии патологии головного мозга не было выявлено.

При осмотре врачом-неврологом очаговой неврологической симптоматики не отмечалось.

В ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» пациент А. впервые консультирован врачом-генетиком.

Фенотипические особенности. Кариотип 46, XX (нормальный женский кариотип). Масса 20 кг, рост 108 см. Ребенок гиперактивен, импульсивен, агрессивен, плохо засыпает, речь практически не пользуется, действует по собственной мотивации, навыки опрятности и самообслуживания частично привиты, команды выполняет после многократного повтора. При осмотре обращает на себя внимание наличие микробрахицефалии, высокая линия роста волос, волосы редкие, тонкие; удлиненные, опущенные вниз брови, прямой разрез глаз, короткие глазные щели, короткие ресницы, широкое основание удлиненного носа с утолщенными ноздрями; короткий фильтр, ярко выраженный губной желобок, приоткрытый рот с утолщенной нижней губой, мелкие кариозные зубы, заостренный подбородок, высоко расположенные большие, ретированные назад ушные раковины с гипоплазией противозавитка (рис. 1).

У ребенка низкая работоспособность в организованной деятельности, как в групповой, так и в индивидуальной. Двигательно расторможена, неусидчива, не может долго сосредоточиться, быстро утомляется, затруднено понимание словесной инструкции. Материал усваивает плохо, необходимо дополнительное неоднократное повто-



Рис. 1. Внешний вид пациента А. в возрасте 5 лет.

Примечание. Фотографии публикуются с разрешения родителей ребенка.

рение задания. Понимание речи снижено. При общении использует жесты, звуки и упрощенные слова. Бурные реакции протеста на требования, может укусить, ударить.

При проведении клинико-генеалогического анализа установлено, что брак родителей ребенка является неродственным. Мать и отец пробанда фенотипически здоровы. У отца (данный брак второй по счету) в первом браке есть здоровая девочка.

Учитывая данные анамнеза и фенотипические особенности ребенка, рекомендовано проведение таргетного секвенирования генов, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии.

В результат генетического исследования у девочки была выявлена ранее не описанная мутация в экзоне 3 гена *KIAA2022* (chrX:73963039A>AT в гетерозиготном состоянии), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с кодона 451 (p.Asp451fs, NM_001008537.2). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500, ExAC и gnomAD.

Выявленная мутация была валидирована методом секвенирования по Сэнгеру у пробанда. Секвенирование экзона 3 гена *KIAA2022* показало отсутствие такой же мутации у родителей ребенка (рис. 2).

Принимая во внимание результат таргетного экзомного секвенирования, связанный с обнаружением мутации на X-хромосоме и данные о преимущественной связи X-сцепленной умственной отсталости с мужским полом, было решено провести анализ инактивации X-хромосомы у наблюдаемого нами пациента. Методом КФ-МЧ-ПЦР CAG-повтора экзона 1 гена *AR* для оценки инактивации X-хромосомы, неслучайная инактивация X-хромосомы не была выявлена.

Обсуждение

В данной статье приводится описание клинического случая выявления мутации в гене *KIAA2022* у девочки с X-сцепленной умственной отсталостью, криптогенной эпилепсией с миоклоническими приступами, задержкой психоречевого, интеллектуального развития и нарушением поведения.

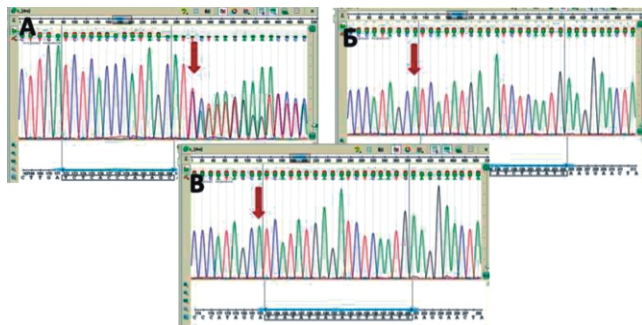


Рис. 2. Результат секвенирования по Сэнгеру гена *KIAA2022* (экзон 3): А — пробанд (chrX:73963039 A>AT, в гетерозиготной форме); Б — мать (нет мутации); В — отец (нет мутации).

Ген *KIAA2022* локализуется на хромосоме Xq13.3. и известно, что патогенные варианты в нем являются причиной умственной отсталости у мальчиков. В 2014 году E. Athanasakis с соавт. описали 13-летнюю девочку с мягкой формой умственной отсталости, и *de novo* нонсенс-мутацией в гене *KIAA2022* (p.Arg628X) и сдвигом X-инактивации 65:35 [12]. L. Farach и H. Northrup наблюдали 17-летнюю девочку с тяжелой умственной отсталостью, гипотонией, поведенческими расстройствами, микроцефалией, задержкой роста, неярко выраженными дисморфическими чертами, и *de novo* нонсенс-мутацией в гене *KIAA2022*, ранее описанной у пациентов мужского пола (p.Arg 322X) [13]. При этом сдвиг X-инактивации составил 73:27. В 2015 году M. Moyses-Oliveira с соавт. описали пациента женского пола с X-сцепленной умственной отсталостью, у которого была определена сбалансированная транслокация с точкой разрыва на X-хромосоме в интроне 1 гена *KIAA2022* [11]. При исследовании состояния X-хромосомы была показана полная инактивация нормальной X-хромосомы во всех клетках, которая явилась причиной отсутствия экспрессии гена *KIAA2022*. Фенотип пациента был сопоставим с фенотипом, ранее описанным у мальчиков с X-сцепленной умственной отсталостью [7].

В нашем клиническом наблюдении у девочки 5 лет основными фенотипическими проявлениями были эпилепсия с миоклоническими приступами, выраженное нарушение поведения (гиперактивность, импульсивность, агрессия и т.д.), отставание в психомоторном и речевом развитии и мягкие дисморфические черты лица. При проведении таргетного секвенирования выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 3 гена *KIAA2022* (p.Asp451fs). Секвенирование экзона 3 гена *KIAA2022* по Сэнгеру показало отсутствие такой же мутации у родителей ребенка, что дало основания предположить *de novo* происхождение данного варианта в гене.

Сниженная пенетрантность и вариабельная экспрессивность у девочек и более выраженный фенотип у мальчиков является результатом различного характера сдвига инактивации X-хромосомы у девочек [17].

С расширением клинического опыта и приобретением новых знаний о молекулярных механизмах патологии терминология для X-сцепленных заболеваний изменилась с X-сцепленной доминантной и X-сцепленной рецессивной на X-сцепленную [15, 16]. Во многих случаях X-сцепленные заболевания характеризуются полной пенетрантностью и более тяжелым течением у гемизиготных мужчин; но отмечена также неполная пенетрантность у женщин. Обычно гетерозиготные женщины имеют более мягкое течение заболевания, чем гемизиготные мужчины.

X-инактивация, как правило, представляет собой случайный процесс, в котором большая часть генов на одной X-хромосоме не экспрессируется, что приводит к выравниванию дозы этих генов у мужчин и женщин [17]. Поскольку процесс носит случайный характер,

ождается, что женщина имеет около 50% каждой инактивированной X-хромосомы.

Сдвиг X-инактивации может происходить по нескольким причинам, в том числе включающим стохастические эффекты, положительный или отрицательный отбор и унаследованные мутации или эпигенетические изменения, влияющие на гены, ответственные за инактивацию X-хромосомы [17]. Независимо от причины, у женщины или со сдвигом X-инактивации или с моносомией X, генотип более похож на генотип у гемизиготного мужчины, что объясняет фенотипическое сходство с пораженным индивидуумом мужского пола.

В представленном нами клиническом случае тяжесть клинических проявлений соответствует описанной в литературных источниках у пораженных X-сцепленной умственной отсталостью мальчиков, однако при этом неслучайной инактивации X-хромосомы у девочки не выявлено.

Существует несколько причин, которые могли бы объяснить выраженную симптоматику X-сцепленной умственной отсталости у представленного нами пациента при отсутствии нарушения в инактивации X-хромосомы:

1) поскольку эта мутация ранее не была описана у женщин, вероятно, ее наличия может быть достаточно, чтобы вызвать выраженную симптоматику у женщин. Точная функция гена *KIAA2022* мало изучена, но показано, что ген играет важную роль в развитии нейронов и функционировании головного мозга [18];

2) также можно предположить у данного пациента наличие мозаицизма и/или сдвига X-инактивации, или моносомии X в клетках головного мозга, который не определяется в крови.

В результате мозаицизма в ткани головного мозга у девочек нарушается взаимодействие между двумя различными клеточными популяциями (с нормальным белком *KIAA2022*, с одной стороны, и мутированным *KIAA2022* — с другой).

Заключение

Данное клиническое наблюдение подтверждает исследование de Lange с соавт., 2016 [14], что мутации в гене *KIAA2022* могут быть причиной эпилептической энцефалопатии и умственной отсталости не только у мальчиков, но и у девочек, что имеет важное значение для определения тактики генетического тестирования, медицинского сопровождения и медико-генетического консультирования.

Список литературы

1. Ropers H.H. and Hamel B.C. X-linked mental retardation. *Nat. Rev.Genet.* 2005;6:46-57.
2. Vandeweyer G. and Kooy R.F. Balanced translocations in mental retardation. *Hum. Genet.* 2009;126:133-147.
3. Kooleen D.A., Pfundt R., de Leeuw N. et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum. Mutat.* 2009;30:283-292.
4. Hu H., Wrogemann K., Kalscheuer V. et al. Mutation screening in 86 known X-linked mental retardation genes by droplet-based multiplex PCR and massive parallel sequencing. *Hugo J.* 2009;3:41-49.
5. Cantagrel V., Lossi A., Boulanger S. et al. Disruption of a new X linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet.* 2004;41:736-742.
6. Van Maldergem L., Hou Q., Kalscheuer V. et al. Loss of function of *KIAA2022* causes mild to severe intellectual disability with an autism spectrum disorder and impairs neurite outgrowth. *Hum Mol Genet.* 2013;22:3306-3314.
7. Kuroda Y., Ohashi I., Naruto T. et al. Delineation of the *KIAA2022* mutation phenotype: two patients with X-linked intellectual disability and distinctive features. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167A:1349-1353.
8. Soden S., Saunders C., Willig L. et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med.* 2014;6:265ra168.
9. Charzewska A., Rzonca S., Janeczko M. et al. A duplication of the whole *KIAA2022* gene validates the gene role in the pathogenesis of intellectual disability and autism. *Clin Genet.* 2015;88:297-299.
10. Magome T., Hattori T., Taniguchi M. et al. *XLMR* protein related to neurite extension (*Xpn/KIAA2022*) regulates cell-cell and cell-matrix adhesion and migration. *Neurochem Int.* 2013;63:561-569.
11. Moyses-Oliveira M, Guilherme RS, Meloni VA et al. X-linked intellectual disability related genes disrupted by balanced X-autosome translocations. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168:669-677.
12. Athanasakis E, Licastro D, Faletra F. et al. Next generation sequencing in nonsyndromic intellectual disability: From a negative molecular karyotype to a possible causative mutation detection. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164:170-176.
13. Farach LS, Northrup H. *KIAA2022* nonsense mutation in a symptomatic female. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170:703-706.
14. Lange I, Helbig K, Weckhuysen S. et al. De novo mutations of *KIAA2022* in females cause intellectual disability and intractable epilepsy. *J Med Genet.* 2016;0:1-9.
15. Dobyns WB. The pattern of inheritance of X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Acta Paediatrica.* 2006;95:11-15.
16. Dobyns WB, Filiauro A, Tomson BN. et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet Part A.* 2004;129:136-143.
17. Van den Veyver IB. Skewed X inactivation in X-linked disorders. *Semin Reproductive Med.* 2001;19:183-191.
18. Cantagrel V, Haddad M-R, Ciofi P. et al. Spatio-temporal expression in mouse brain of *Kiaa2022*, a gene disrupted in two patients with severe mental retardation. *Gene Expr Patterns.* 2009;9:423-429.