

Интерстициальная делеция Xq21 материнского происхождения у пациента мужского пола с глухотой и синдромом умственной отсталости

Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Демина Н.А., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522 г. Москва, ул. Москворечье, д.1

Клиническое значение делеции района q21 хромосомы X у мужчин все еще плохо изучено. Было показано, что делеция Xq21, включающая гены *POU3F4*, *CHM* и *ZNF711*, может приводить к глухоте, умственной отсталости и хороидеремии. Несмотря на тяжелые симптомы, наблюдаемые у пробандов-мужчин, большинство носителей женского пола бессимптомны или имеют незначительные фенотипические проявления. Представлена клиническая и молекулярно-цитогенетическая характеристика случая делеции района q21.1-q21.31 хромосомы X, выявленной при проведении хромосомного микроматричного анализа у пациента с задержкой психоречевого развития, лицевыми дизморфиями и тугоухостью. Такая же делеция была выявлена у практически здоровой матери. Наши данные способствуют дальнейшему пониманию корреляции между делецией Xq21 и аномальным фенотипом.

Ключевые слова: интерстициальная микроделеция Xq21, глухота, умственная отсталость, хороидеремия, ХМА.

Для цитирования: Маркова Ж.Г., Миньженкова М.Е., Демина Н.А., Шилова Н.В. Интерстициальная делеция Xq21 материнского происхождения у пациента мужского пола с глухотой и синдромом умственной отсталости. *Медицинская генетика* 2021; 20(10): 50-52.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.10.50-52

Автор для корреспонденции: Маркова Жанна Геннадьевна, e-mail: zhmark71@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году (тема №115013070082).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.09.2021.

A maternally inherited Interstitial Xq21 deletion associated with deafness and mental retardation syndrome in a male patient

Markova Zh.G., Minzhenkova M.E., Demina N.A., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Deletions on the X chromosome can lead to serious birth defects. Deletions in Xq21 cause various congenital defects in males including choroideremia, deafness and mental retardation, depending on their size and gene content. Only a limited number of patients with Xq21 deletions has been reported. It has been shown that deletions of the adjacent Xq21 genes, including the *POU3F4*, *CHM* and *ZNF711* genes, can lead to deafness and mental retardation syndrome and choroideremia. Despite the severe symptoms exhibited by male probands, most female carriers are asymptomatic or exhibit only a mild phenotype.

The article presents the clinical and molecular-cytogenetic characteristics of a case of deletion of the Xq21.1-q21.31 region of chromosome X, revealed during chromosomal microarray analysis in a patient with delayed psycho-speech development, facial dysmorphisms and hearing loss. The same deletion was found in an apparently healthy mother. Our study confirms the causative effect between the Xq21 deletion in males and choroideremia, deafness and mental retardation.

Keywords: Deletions Xq21 Deafness, Mental retardatio, Choroideremia, Chromosomal microarray analysis,

For citation: Markova Zh.G., Minzhenkova M.E., Demina N.A., Shilova N.V. A maternally inherited Interstitial Xq21 deletion associated with deafness and mental retardation syndrome in a male patient. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(10): 50-52. (In Russ.)

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.10.50-52

Corresponding author. Zhanna G. Markova, e-mail: zhmark71@mail.ru

Funding. The research was supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 25.09.2021.

Введение

Клиническое значение делеции района q21 хромосомы X у мужчин все еще плохо изучено. Было показано, что делеция Xq21, включающая гены *POU3F4*, *CHM* и *ZNF711*, может приводить к глухоте, умственной отсталости и хороидеремии. Несмотря на тяжелые симптомы, наблюдаемые у пробандов-мужчин, большинство носителей женского пола бессимптомны или имеют незначительные фенотипические проявления [1–3].

Цель исследования — клиническая и молекулярно-цитогенетическая характеристика случая делеции района q21.1–q21.31 хромосомы X, выявленной при проведении хромосомного микроматричного анализа (ХМА) у пациента с задержкой психоречевого развития, лицевыми дисморфиями и тугоухостью.

Методы

ХМА проводился с использованием чипов высокой плотности CytoScan® HD Array Kit (Affymetrix Inc., Калифорния, США) в соответствии с инструкциями производителя. Данные были обработаны и проанализированы с помощью Affymetrix Chromosome Analysis Suite (ChAS) 4.0 (версия референсного генома NA33.1 (hg19)).

Результаты

Пациент, мальчик, 7 лет, направлен на ХМА в связи с задержкой психомоторного и речевого развития и тугоухостью. Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания, токсикозом в 1 триместре. Роды путем кесарева сечения, вес и рост при рождении 4250/56. В роддоме состояние удовлетворительное. Раннее психомоторное развитие: переворачивается с 1 года, сидит с 1,5 лет, ходит с 4 лет, первые слова до года.

Фенотип на момент обследования: окружность головы 49 см (меньше 3 центилей), долихоцефалия, выступающие швы, гипертелоризм, скрытый эпикант, деформация грудной клетки, пилонидальная киста копчика, короткие 1 пальцы кистей и стоп, широкая сандалевидная щель. Фразовая речь не развита, нет слогов. Судороги не регистрировались. Зрение сохранено. Тугоухость 3 степени.

У матери пробанда по заключению офтальмолога миопия слабой степени, диссоциация пигмента сетчатки обоих глаз, по периферии сетчатки местами небольшие дистрофические изменения.

В результате ХМА у пробанда обнаружена патогенная интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы X размером 10 млн п. н., затронувшая 20 генов. Молекулярный кариотип пробанда (согласно ISCN 2020): arr[hg19] Xq21.1q21.31(80848988_90921090)x1. Такая же делеция в гетерозиготном состоянии была выявлена у матери пробанда.

В базе данных OMIM аннотирован синдром делеции Xq21 (# 303110 CHOROIDEREMIA, DEAFNESS, AND MENTAL RETARDATION), который характеризуется вариабельностью клинической картины в зависимости от локализации и генного состава делеции.

В обследованной семье область делеции включает 11 генов, аннотированных в OMIM: *POU3F4* (300039), *CYLC1* (300768), *RPS6KA6* (300303), *APOOL* (300955), *ZNF711* (314990), *POF1B* (300603), *CHM* (300390), *DACH2* (300608), *KLHL4* (300348), *TGIF2LX* (300411), *PABPC5* (300407). Гаплонедостаточность генов *ZNF711*, *POU3F4* и *CHM* может объяснять некоторые клинические особенности нашего пациента.

Ген *ZNF711* (Zinc Finger Protein 711) кодирует белок, регулятор транскрипции, необходимый для развития мозга. Вероятно, действует как фактор транскрипции, который связывается с промотором генов-мишеней и связывает гистоновую деметилазу PHF8, что приводит к активации экспрессии генов, участвующих в развитии нейронов. Делеция гена *ZNF711*, считается причиной неспецифической X-сцепленной умственной отсталости (MRX97). В литературе описаны мутации с потерей функции и делеции гена *ZNF711* ассоциированные с фенотипом, включающим интеллектуальную недостаточность легкой или средней степени, дисморфические черты лица и нарушения поведения [4, 5]. В нашем случае у пробанда наблюдаются тяжелые умственные нарушения и лицевые дисморфии, которые частично совпадают с фенотипом MRX97. Учитывая, что другие морбидные гены (*POU3F4* и *CHM*) не оказывают влияния на интеллектуальное развитие, делеция *ZNF711*, возможно, внесла наибольший вклад в фенотип нашего пациента.

Тугоухость и хороидеремия наблюдаются во всех зарегистрированных случаях частичной моносомии длинного плеча хромосомы X с делецией генов *POU3F4* и *CHM* у пациентов мужского пола. Ген *POU3F4* кодирует POU-III, фактор транскрипции, который индуцирует дифференцировку предшественников нейронов стриатума, играет большую роль в развитии внутреннего уха. Мутации в этом гене связаны с X-сцепленной несиндромальной кондуктивной и сенсоневральной прогрессирующей тугоухостью и деформацией височной кости, включая дилатацию внутреннего слухового

го прохода [6, 7]. Тугоухость 3-й степени у пробанда является типичным следствием делеции гена *POU3F4*.

Гаплонедостаточность гена *СНМ* является подтвержденной причиной хороидеремии, X-сцепленного заболевания, ведущего к прогрессирующей потере зрения. Ген *СНМ* кодирует REP1, субъединицу геранилгеранилтрансферазы, которая влияет на регуляцию везикулярного транспорта. Описаны делеции и точковые мутации в гене *СНМ* приводящие к медленной прогрессирующей дегенерации сосудистой оболочки, фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки [8]. На момент обследования у пробанда симптомы хороидеремии не были выявлены, однако возможна более поздняя манифестация заболевания. При этом изменения пигментации сетчатки глаза у матери пробанда полностью укладываются в клиническую картину хороидеремии у женщин, что является следствием неслучайной инактивации X-хромосомы.

Наши данные способствуют лучшему пониманию корреляции генотип/фенотип при делеции района q21.1-q21.31 хромосомы X. Фенотип пациента отражает эффекты гаплонедостаточности генов, входящих в область делеции. Между тем, у матери пробанда с такой же делецией отмечаются лишь незначительные изменения пигментации сетчатки глаза при отсутствии у нее других клинических признаков делеции, что можно объяснить смещением X-инактивации.

Литература/ References

1. Ayazi S. Choroideremia, obesity, and congenital deafness. *Am J Ophthalmol.* 1981; 92(1): 63–69. doi: 10.1016/S0002-9394(14)75909-4.
2. Giordano M., Gertosio C., Pagani S. et al. A 5.8 Mb interstitial deletion on chromosome Xq21.1 in a boy with intellectual disability, cleft palate, hearing impairment and combined growth hormone deficiency. *BMC Med Genet.* 2015; 16: 74. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0220-z>
3. Liang S., Jiang N., Li S., Jiang X., Yu D. A maternally inherited 8.05 Mb Xq21 deletion associated with Choroideremia, deafness, and mental retardation syndrome in a male patient. *Mol Cytogenet.* 2017; 10: 23. doi: 10.1186/s13039-017-0324-6.
4. Tarpey P.S., Smith R., Pleasance E., et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet.* 2009; 41(5): 535–543. doi:10.1038/ng.367
5. van der Werf I.M., Van Dijk A., Reyniers E., Helsmoortel C., Kumar A.A., Kalscheuer V.M., de Brouwer A.P., Kleefstra T., van Bokhoven H., Mortier G., Janssens S., Vandeweyer G., Kooy R.F. Mutations in two large pedigrees highlight the role of ZNF711 in X-linked intellectual disability. *Gene* 2017; 605: 92–98. doi: 10.1016/j.gene.2016.12.013.
6. Iossa S., Costa V., Corvino V. et al. Phenotypic and genetic characterization of a family carrying two Xq21.1-21.3 interstitial deletions associated with syndromic hearing loss. *Mol Cytogenet.* 2015; 8: 18. doi: 10.1186/s13039-015-0120-0
7. Song M.H., Lee H.K., Choi J.Y., Kim S., Bok J., Kim U.K. Clinical evaluation of DFN3 patients with deletions in the POU3F4 locus and detection of carrier female using MLPA. *Clin Genet.* 2010; 78(6): 524–532. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01426.x.
8. Fioretti T., Di Iorio V., Lombardo B., et al. Molecular Characterization of Choroideremia-Associated Deletions Reveals an Unexpected Regulation of CHM Gene Transcription. *Genes (Basel)* 2021; 12(8): 1111. doi: 10.3390/genes12081111
9. Lyon M.F. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002; 91(439): 107–12. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03120.x.