

Описание клинического случая синдрома Николаидес—Барайцера, обусловленного мутациями в гене *SMARCA2*

Дадали Е.Л.¹, Акимова И.А.¹, Коновалов Ф.А.², Амплеева М.А.², Щагина О.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»; e-mail: akimova@geno-med.ru

² ООО «Геномед»

Целью настоящей работы явилось описание клинико-генетических характеристик пациента с синдромом Николаидеса—Барайцера (СНБ), обусловленного ранее не описанной миссенс-мутацией в гене *SMARCA2*. **Материалы и методы.** Видео-ЭЭГ мониторинг осуществлялся в соответствии с международной системой 10-20 с. с использованием чашечковых электродов, которые крепили коллодиевым клеем. Секвенирование экзона проводилось на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с использованием панели, включающей 211 генов. Патогенность выявленной мутации подтверждалась секвенированием по Сенгеру с использованием ДНК пациента и его родителей. **Результаты.** У наблюдаемого нами больного с ранее не описанной однонуклеотидной заменой в гене в экзоне 7 гена *SMARCA2* основные клинические проявления характеризовались сочетанием умеренной умственной отсталости, нарушением экспрессивной речи и не резко выраженными дизморфическими чертами строения лица, характерными для СНБ. Однако у описываемого нами пациента отсутствовали некоторые фенотипические признаки. Достаточно мягкий фенотип можно объяснить небольшой значимостью малого хеликазного домена, кодируемого экзоном 7 гена, в котором произошла нуклеотидная замена, для функционирования белка. **Выводы.** Принимая во внимание всё вышесказанное, можно сделать вывод о том, что вариабельность клинической картины наследственных заболеваний обусловлена, в том числе, локализацией патогенной мутации в гене и функциональной значимостью того домена, активность которого она нарушает. Таким образом, описание новых клинических случаев редких синдромов, вызванных ранее не описанными мутациями, имеет большое значение не только для практикующего врача-генетика, но и для развития молекулярной генетики в целом и более глубокого понимания генотипически-фенотипических взаимодействий.

Ключевые слова: синдром Николаидес—Барайцера, умственная отсталость, *SMARCA2*.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

The description of the clinical case of Nicolaides—Baraitser syndrome caused by mutations in the *SMARCA2* gene

Dadali E.L.¹, Akimova I.A.¹, Konovalov F.A.², Ampleeva M.A.², Shchagina O.A.¹

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics»

² Genomed LLC

e-mail: akimova@geno-med.ru

Purpose. The purpose of this work was to describe the clinical and genetic characteristics of the patient with Nicolaides—Baraitser syndrome, caused by the previously not described missense mutation in the *SMARCA2* gene. **Materials and methods.** Video EEG monitoring was carried out in accordance with the international system 10-20 s. Cup electrodes, which were fixed with the help of colloidal glue, were used. Exom sequencing was carried out on an Illumina NextSeq 500 sequencer with an average coverage of at least 70-100x using a panel containing 211 genes. The pathogenicity of the detected mutation was confirmed by Sanger sequencing using the DNA of the patient and his parents. **Results.** In the patient we observed with a previously unidentified single nucleotide substitution in the gene in the 7 exon of the *SMARCA2* gene, the main clinical manifestations were characterized by a combination of moderate mental retardation, a violation of expressive speech, and not pronounced dysmorphic features of the facial features characteristic of the Nicolaides-Baraitser syndrome. However, the patient described by us did not have some phenotypic signs. A sufficiently mild phenotype can be explained by the small significance of the small helicase domain encoded by the 7 exon gene in which the nucleotide replacement occurred, for the functioning of the protein. **Conclusions.** Taking into account all the above, it can be concluded that the variability of the clinical picture of hereditary diseases is due to the localization of the pathogenic mutation in the gene and the functional significance of the domain whose activity it violates. Thus, the description of new clinical cases of rare syndromes caused by previously not described mutations is of great importance not only for the practicing geneticist, but also for the development of molecular genetics in general and a deeper understanding of genotype-phenotype correlations.

Keywords: Nicolaides—Baraitser syndrome, mental retardation, *SMARCA2*.

Введение

К настоящему времени увеличивается количество работ, посвященных описанию клинико-генетических характеристик наследственных синдромов, сопровождающихся умственной отсталостью. Это обусловлено внедрением в клиническую практику метода массового параллельного секвенирования с использованием обогащенных экзомных панелей, который позволил не только значительно повысить эффективность диагностики наследственной патологии, сопровождающейся умственной отсталостью, но и расширить представления о размахе клинического полиморфизма и генетической гетерогенности отдельных моногенных синдромов. Различные мутации в гене, ответственном за возникновение одного и того же синдрома, могут приводить к появлению переменных по тяжести и набору клинических симптомов, что затрудняет дифференциальную диагностику на этапе клинического осмотра. Остается особенно актуальным описание особенностей клинических проявлений новых аллельных вариантов моногенных синдромов, обусловленных ранее не описанными мутациями в генах.

Одним из наследственных синдромов, клинические проявления которого весьма вариативны и могут модифицироваться по мере взросления больного, является синдром Николаидес—Барайцера (СНБ) (OMIM #601358). Совокупность клинических проявлений этого синдрома была впервые описана Nicolaides P. и Baraitser M. в 1993 году [1], которые сообщили о 16-летней девушке с умственной отсталостью и дизморфическими чертами строения в виде треугольной формы лица, выступающей нижней губы, брахидактилии, увеличения межфаланговых суставов и редких волос. Спустя три года Krajewska-Walasek с соавторами сообщили о подобных проявлениях у 19-летнего юноши и предположили, что сочетание выявленных клинических проявлений может служить основанием для выделения отдельного синдрома, названного по фамилиям впервые описавших его авторов [2]. Это предположение было поддержано Morin G. с соавторами, которые также описывали больных со специфическими клиническими проявлениями [3]. Окончательное выделение этого синдрома в самостоятельную нозологическую форму и уточнение аутосомно-доминантного типа наследования произошло только в 2012 году, когда Van Noudt с соавторами в результате секвенирования экзома обнаружили гетерозиготные мутации в гене *SMARCA2*, локализованном на хромосоме 9 в регионе p24.3, у 8 из 10 больных с клиническими проявлениями синдрома [4]. Белковый продукт гена является частью АТФ-зависимого хроматин-ремодулирующего комплекса, играющего важную роль в экспрессии генов, участвующих в функционировании нервной системы [5]. К настоящему времени в литературе описано более 60 пациентов с СНБ, подтвержденным на основании молекулярно-генетической диагностики. Основными клиническими проявлениями этого заболевания яв-

ляются умственная отсталость и специфический фенотип — треугольное лицо, редкие волосы, низкая линия роста волос на лбу, длинный фильтр, тонкая верхняя и толстая нижняя губа и вывернутые ноздри [6, 7]. Реже у больных отмечаются судороги, гипотония, низкий рост, микроцефалия, гипоспадия, сколиоз и пупочные грыжи [2, 8].

Целью настоящей работы явилось описание клинико-генетических характеристик пациента с СНБ, обусловленного ранее не описанной миссенс-мутацией в гене *SMARCA2*.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, оценка интеллектуального развития с использованием психологических тестов, ЭЭГ-видео-мониторинг и ДНК-диагностика.

Видео-ЭЭГ-мониторинг осуществлялся в соответствии с международной системой 10—20 с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили с помощью коллодиевого клея.

Выделение ДНК проводилось по стандартной методике. Секвенирование экзома проводилось на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70—100х с использованием панели, включающей 211 генов, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся умственной отсталостью и аутистическими чертами поведения.

Выявленное при проведении массового параллельного секвенирования изменение нуклеотидной последовательности было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования, с использованием олигонуклеотидных праймеров, комплиментарных последовательностям, фланкирующим последовательность экзона 7 гена *SMARCA2*. Данная область была исследована и у родителей больного.

У родителей пробанда было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования

Результаты и их обсуждение

Пробанд — мальчик К. 11 лет, единственный ребенок в семье. Родился от молодых здоровых родителей. Родословная семьи наследственной патологией неотягощена. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без осложнений, самостоятельных срочных родов с весом 3350 г и длиной 52 см. Оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Ранее моторное развитие соответствовало возрастным нормам. С 1 года и 11 месяцев родители заметили задержку речевого развития. В настоящий мо-

мент ребёнок произносит отдельные слова, фразы коверкает. При осмотре отмечаются дизморфические черты: треугольное лицо, антимонголоидный разрез глаз, вывернутые ноздри, макростомия, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, толстая нижняя губа (рис. 1). При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Судорог не было.

При проведении 11-часового ночного ЭЭГ-видеомониторинга эпилептической активности не обнаружено. Зарегистрирован регулярный по частоте, организованный альфа-ритм, амплитудой до 80 мкВ в затылочных отведени-



Рис. 1. Внешний вид пробанда.

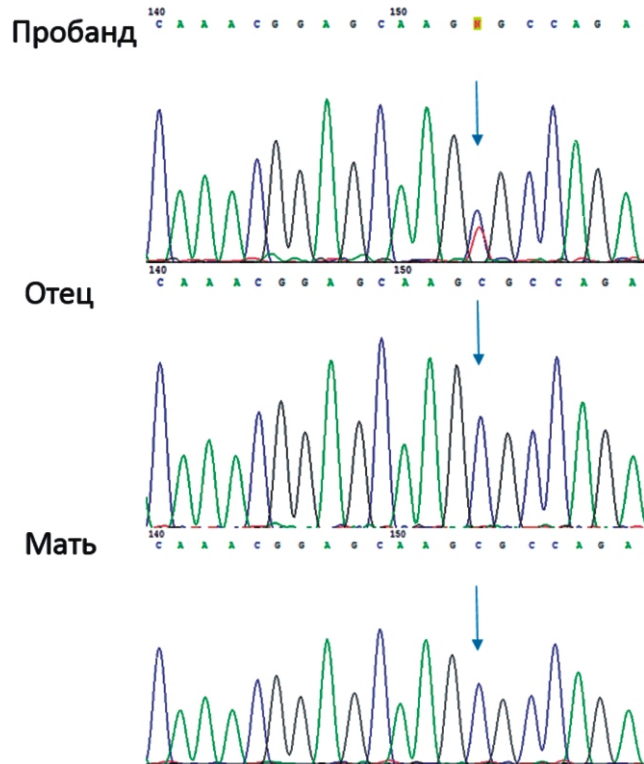


Рис. 2. Результаты секвенирования экзона 7 гена *SMARCA2* у пробанда и его родителей.

ях, модулированный в веретена и полностью блокируемый при открывании глаз. ЭЭГ бодрствования соответствовала возрастной норме.

Ребенок не обучается в школе, а посещает индивидуальные и групповые занятия в Центре психолого-педагогической поддержки. В результате консультации психолога у ребенка выявлено общее недоразвитие речи и фонематического восприятия. Самостоятельная речь оформлена отдельными словами. Ребенок использует речь в ситуациях приветствия и прощания, для выражения основных потребностей. Речь как средство общения и регуляции поведения не использует. Собственную деятельность ребенок не сопровождает речью, ее результат в речи не использует, однако обращенную речь понимает и выполняет простые инструкции, знает основные цвета и различает формы предметов. Отмечаются искажения, смешения и пропуски звуков. Хорошо артикулирует гласные, но отмечается выраженное нарушение звукослоговой структуры слова: ребенок произносит односложные слова без стечения согласных звуков. Постепенно формируется продуктивная деятельность — ребенок может воспроизводить заданные графические элементы и писать в соответствии с образцом.

На основании анамнеза, клинического осмотра и результатов психологического тестирования предполагалось наличие одного из моногенных вариантов синдромов, сопровождающихся интеллектуальным недоразвитием.

Для уточнения диагноза ребенку проведено секвенирование экзона по панели «Умственная отсталость и расстройства аутистического спектра», в результате которого выявлена ранее не описанная миссенс-мутация в экзоне 7 гена *SMARCA2* с.1258C>T (Arg420Cys) в гетерозиготном состоянии. Проведена верификация мутации секвенированием по Сенгеру, в результате которого наличие мутации было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о её происхождении *de novo* (рис. 2).

Выявленная у пробанда нуклеотидная замена в гене *SMARCA2* не была ранее описана, что не позволяло высказать однозначного мнения о ее патогенности. Оценка патогенности варианта проводилась согласно рекомендациям ACMG [9]. На основании отсутствия варианта в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC; анализа замены с использованием алгоритмов предсказания патогенности (SIFT: 0.000, Polyphen2 HDIV: 1.000, Polyphen2 HVAR: 0.994, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -6.980, LRT: D) вариант с.1258C>T был отнесен к категории «вариант с неопределенным значением». Отсутствие варианта у родителей пробанда позволило отнести замену с.1258C>T к категории «вероятно-патогенный» и считать её причиной заболевания у К.

Анализ особенностей клинических проявлений у больных с СНБ, описанных в литературе, показал, что все дети рождаются в срок с нормальными росто-весовыми показателями [10]. У всех описанных больных от-

мечалось сочетание нарушение психоречевого развития и дизморфических черт строения в виде треугольного лица, вывернутых ноздрей, тонкой верхней и толстой нижней губы. У 65% выявлена микроцефалия, которая могла регистрироваться с рождения или формировалась в течение жизни. Судороги возникали у 64% больных. По мнению ряда авторов, одним из типичных клинических проявлений СНБ является уменьшение толщины подкожно-жирового слоя на лице и на пальцах кистей и стоп, что приводит к появлению выступающих межфаланговых суставов. У всех больных отмечалась задержка психоречевого развития и нарушение экспрессивной речи, причем, у половины описанных больных речь отсутствовала. У 50% больных отмечалась выраженная умственная отсталость, у 30% — умеренная, а в 20% случаев снижение интеллекта было незначительным, что обуславливало удовлетворительную социализацию больных. Фенотип некоторых больных с СНБ напоминает таковой при синдроме Коффина—Сириса, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики этих двух синдромов [10]. В большинстве случаев, при наличии задержки психоречевого развития и неявно выраженного специфического фенотипа у пациентов предполагалось наличие различных вариантов умственной отсталости, однако ввиду генетической гетерогенности данной группы заболеваний точный диагноз таким пациентам стало возможным устанавливать только с внедрением в клиническую практику секвенирования экзона.

К настоящему времени в литературе описано около 100 нуклеотидных замен в гене *SMARCA2*, а также два случая делеции в области хромосомы 9, захватывающей locus гена, при этом только 67 замен обнаружены у больных с фенотипическими признаками СНБ [11, 12]. Показано, что 17 миссенс-мутаций однозначно являются патогенными, 9 — вероятно патогенными, 34 одноклеотидных замены рассматриваются в настоящее время, как вероятные полиморфизмы или мутации, приводящие к не резко выраженному фенотипу синдрома, еще 7 мутаций относятся к категории замен с неопределенной клинической значимостью. Абсолютное большинство миссенс-мутаций, патогенность которых не вызывает сомнения, локализованы в 15—25 экзонах гена, нарушающих аминокислотную последовательность АТФ-фазного домена белка. Нарушение функционирования этого домена приводит к снижению эффективности гидролиза АТФ, обуславливая доминантно-негативный эффект мутаций в гене. Эти мутации приводят к возникновению выраженных фенотипических проявлений СНБ с тяжелой степенью умственной отсталости и эпизиндромом. По данным разных авторов, мутации, изменяющие структуру других доменов белка, приводят к более «мягким» фенотипическим проявлениям, например, Ejaz с соавторами описали больного с миссенс-мутацией с.3493C>A (p.Gln1165Lys), локализованной в 25 экзоне гена *SMARCA2* у больного

с мягким фенотипом СНБ [7]. Интересно отметить, что в результате 20-летнего наблюдения за пациентом авторы продемонстрировали динамику формирования фенотипа СНБ. Было показано, что часть фенотипических признаков, типичных для СНБ, могут отсутствовать у больных раннего детского возраста и формируются по мере роста больного. Так, например, с возрастом может возникать поредение волос, истончение подкожно-жирового слоя на пальцах и огрубление черт лица, в то время как судороги могут уменьшаться в интенсивности или исчезать вовсе, а интеллектуальные и речевые функции улучшаться [7].

У наблюдаемого нами больного основные клинические проявления характеризовались сочетанием умеренной умственной отсталости, нарушения экспрессивной речи и нерезко выраженных дизморфических черт строения лица, характерных для СНБ. Однако у описываемого нами пациента отсутствовали следующие фенотипические признаки: судорожный синдром, редкие волосы и низкий рост волос на лбу, выступающие фаланги пальцев, гипотония, низкий рост и микроцефалия. По сравнению с описанными в литературе, у наблюдаемого нами больного отмечался достаточно мягкий фенотип, что можно объяснить меньшей значимостью малого хеликазного домена, кодируемого экзоном 7, для правильного функционирования белка SMARCA2.

Заключение

Внедрение в практическую работу метода секвенирования экзона привело к значительному повышению эффективности диагностики наследственных заболеваний и синдромов, верификация которых долгое время была затруднена. Однако при трактовке результатов исследования врачом-генетиком, в ряде случаев возникают сложности, что связано с существованием варьирующих по тяжести и набору фенотипических признаков у больных с мутациями, локализованными в различных участках гена. В значительной степени это относится к синдромам, этиология которых установлена в последние несколько лет, что явилось основанием для выделения их в самостоятельную нозологическую форму. Вариабельность клинической картины при различных мутациях в гене может быть обусловлена различной функциональной значимостью белкового домена, активность которого они нарушают. Однако проведение экспериментальных исследований, направленных на анализ функциональной значимости мутаций, трудно осуществим, так как требует значительных временных и экономических затрат. Таким образом, описание особенности клинических проявлений у больных с редкими синдромами, обусловленных ранее не идентифицированными мутациями в генах, имеет значение не только для практикующего врача-генетика, но и для развития молекулярной генетики в целом и более глубокого понимания гено-фенотипических корреляций.

Список литературы

1. Nicolaides P, Baraitser M. An unusual syndrome with mental retardation and sparse hair. *Clin. Dysmorph.* 2: 232-236, 1993.
2. Krajewska-Walasek M, Chrzanowska K, Czymiska-Kowalska A. Another patient with an unusual syndrome of mental retardation and sparse hair. *Clin. Dysmorph.* 5: 183-186, 1996.
3. Morin G, Villemain L, Baumann, et al. Nicolaides-Baraitser syndrome: confirmatory report of a syndrome with sparse hair, mental retardation, and short stature and metacarpals. *Clin. Dysmorph.* 12: 237-240, 2003.
4. Van Houdt JKJ, Nowakowska BA, Sousa SB, et al. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nature Genet.* 44: 445-449, 2012.
5. Sousa SB, Abdul-Rahman OA, Bottani A et al. Nicolaides-Baraitser syndrome: delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 149A: 1628-1640, 2009.
6. Bramswig NC, Ludecke HJ, Alanay Y et al. Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Hum Genet.* 2015 Jun; 134(6):553-68. doi: 10.1007/s00439-015-1535-8.
7. Ejaz R, Babul-Hirji R, Chitayat D. The evolving features of Nicolaides-Baraitser syndrome — a clinical report of a 20-year follow-up. *Clinical Case Reports* 2016; 4(4): 351-355.
8. Witters I, Fryns JP. Mental retardation, sparse hair, facial dysmorphism with a prominent lower lip, and lipodystrophy. A variant example of Nicolaides-Baraitser syndrome? *Genet Couns.* 2003;14:245-7.
9. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing, *Genetics in medicine*, V. 15, Number 9, September 2013, p. 733-747.
10. Mari F, Marozza A, Mencarelli MA, et al. Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes are a common well recognizable cause of intellectual disability. *Brain Dev.* 37: 527-536, 2015.
11. Ворсанова С.А., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б., Васин К.С., Юров И.Ю. Делеции гена SMARCA2, как основная причина умственной отсталости, связанной с синдромом Николаидес-Барайцера // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016 №4 С. 190.
12. Wolff D, Ende S, Azzarello-Burri S, et al. In-frame deletion and missense mutations of the C-terminal helicase domain of SMARCA2 in three patients with Nicolaides-Baraitser syndrome. *Molec. Syndromol.* 2: 237-244, 2011.