

Описание клинического случая синдрома Х-сцепленной умственной отсталости 102 типа, обусловленного мутацией в гене *DDX3X*

Матющенко Г.Н., Анисимова И.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478, ул. Москворечье, д. 1; тел. +7 (495) 111-03-03; e-mail: matyushchenko@med-gen.ru

Представлены результаты клинического и генетического обследования девочки 5 лет с синдромом Х-сцепленной умственной отсталости 102 типа, обусловленной мутацией в гене *DDX3X*, выявленной методом клинического секвенирования экзона. Приведены клинические характеристики синдрома Х-сцепленной умственной отсталости 102 типа, описанные в литературе.

Ключевые слова: умственная отсталость 102 типа, клиническое секвенирование экзона, ген *DDX3X*.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Description of a clinical case of syndrome of mental retardation, X-linked 102, caused by a mutation in the gene *DDX3X*

Matyushchenko G.N., Anisimova I.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», Moscow, 115478, Moskvorechie str., 1; phone +7 (495) 111-03-03 e-mail: matyushchenko@med-gen.ru

We present clinical and genetic characteristics of the girl with syndrome of mental retardation, X-linked 102 caused by a mutation in gene *DDX3X* identified in exome sequencing. We cited the clinical characteristics of syndrome of X-linked mental retardation type 102 described in the literature.

Keywords: mental retardation 102, clinical exome sequencing, gene *DDX3X*.

Х-сцепленная умственная отсталость, тип 102 (OMIM: 300958; ORPHA:457260) — очень редкий синдром, который характеризуется умственной отсталостью, общим недоразвитием речи, преждевременным поло-

вым развитием, микроцефалией, неврологической симптоматикой [1, 2]. Snijders Blok et al. сообщили о 38 женщинах с умеренной или тяжелой умственной отсталостью, микроцефалией, с неврологическими нарушениями, включающими атаксию при ходьбе, гипотонию, расстройства аутистического спектра. Кроме того, у пациенток отмечались преждевременное половое развитие, у некоторых — расщелины губы и нёба [1].

Snijders Blok et al. определили 35 различных гетерозиготных мутаций *de novo* в гене *DDX3X* у 38 девочек с Х-сцепленной доминантной умственной отсталостью 102 типа. Мутации были обнаружены с помощью полноэкзомного секвенирования трех крупных когорт пациентов, отобранных для тестирования. Мутации *DDX3X* были обнаружены у 1–3% обследованных пациентов женского пола, что делает данный синдром одной из наиболее распространенных причин умственной отсталости у женщин [1, 2, 4].

Целью настоящей работы явилось описание клинико-генетической характеристики пациентки с Х-сцепленной умственной отсталостью 102 типа, обусловленной ранее описанной гетерозиготной мутацией в гене *DDX3X*.

Девочка А., 5 лет (рисунок) была направлена неврологом на консультацию генетика для исключения наследственной патологии, впервые осмотрена в возрасте 1 год, повторно осмотрена в возрасте 5 лет.



Фото пробанда. Отмечаются микроцефалия, гипертелоризм, широкая переносица, обратный эпикант.

Жалобы в 1 год на задержку психомоторного развития, поперхивание при еде. Родословная наследственной патологии не отягощена. Ребенок от 1-й беременности, наступившей в результате ЭКО (бесплодие в браке в течение 3 лет, причина бесплодия не установлена). Отец девочки, 26 лет, здоров. Мать, 26 лет, на протяжении всей беременности наблюдалась в женской консультации, проходила необходимые исследования, в том числе пренатальный скрининг хромосомных аномалий в 1 и 2 триместрах беременности в установленные сроки. На сроке 7 недель была угроза прерывания беременности. По данным УЗИ пороков развития плода во время беременности не обнаружено. В 3-м триместре беременности наблюдался гестоз (отёки, белок в моче, снижение шевеления плода) признаки фетоплацентарной недостаточности (ФПН) по данным УЗИ. Из-за нарастающей ФПН проведено экстренное кесарево сечение в 28 недель гестации. Масса девочки при рождении 980 г, длина 34 см, окружность головы 24 см, окружность груди 22 см. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. С первых суток жизни наблюдалось постепенное ухудшение состояния за счет нарастания дыхательной недостаточности. Проводилась искусственная вентиляция легких в течение 3 суток, инфузионная терапия для коррекции метаболических нарушений, антибактериальная терапия. В возрасте 8 суток девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находилась до возраста 2 месяцев с диагнозом: недоношенность 28 недель, экстремально низкая масса тела, бронхолегочная дисплазия, перинатальное поражение ЦНС, гипертензионный синдром, анемия недоношенных 1 степени, ВУИ, геморрагический синдром, ретинопатия недоношенных 1 степени. В возрасте 2 месяца была переведена в педиатрическое отделение, где находилась на выхаживании до 3 месяцев. Во время госпитализации выявлено открытое овальное окно сердца (4 мм со сбросом крови вправо), выпячивание МПП, дополнительная трабекула ЛЖ.

Во время госпитализации проведено цитогенетическое исследование. Кариотип 46,XX.

В возрасте 3 месяца была выписана домой. Раннее развитие на 1-м году с задержкой: голову держит с 4 мес., переворачивается на бок с 10 мес. Ходит с 1,5 лет.

В возрасте 5 месяцев с жалобами на оволосение в лобковой области госпитализирована в отделение гинекологии РДКБ, где находилась с диагнозом: преждевременное половое развитие, неполная форма. Данных за гиперандрогению не выявлено. Выявлен высокий уровень ТТГ (до 8—9 мМЕ/л) при нормальных значениях Т3 и Т4. По данным УЗИ — фолликулы яичников. Выполнена МРТ головного мозга — отмечалась вторичная гидроцефалия на фоне вентрикуломегалии и субатрофии, больше в височных отделах, недостаток миелинизации.

В возрасте 1 год обращает на себя внимание низкое физическое развитие, вес 6,6 кг, рост 68 см. Подкож-

но-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно, высокий уровень стигматизации.

Окружность головы 40,5 см. Череп микроцефальной формы, низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, короткие глазные щели, обратный эпикант, широкая переносица, микрогнатия, высокое небо, добавочный сосок слева под молочной железой, гинекомастия слева, маленькие кисти и стопы. Тоны сердца ясные, ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Слух сохранен. Судорог не было.

Девочка отстает в психоречевом развитии. На имя не откликается, гуления, слогов нет.

В возрасте 3 года проведен хромосомный микроматричный анализ. Патогенного хромосомного дисбаланса не обнаружено. Молекулярный кариотип (согласно ISCN 2013): $\text{arr}(1-22,X) \times 2$.

В возрасте 4 года у девочки появилось беспокойство, боли в животе. На УЗИ выявлено объемное образование печени. Исследован альфа-фетопротеин 450 МЕ/мл, повторно 6001 МЕ/мл. Проведено КТ печени, обнаружены признаки гетерогенных образований в правой доле печени. Хирургическое лечение в отделении хирургической онкологии РДКБ. Клинический диагноз: гепатобластома правой доли печени.

Повторный осмотр генетика в возрасте 5 лет. Рост 98 см, вес 13,5 кг, окружность головы 47 см. Задержка физического развития, дефицит массы тела, микроцефалия, короткие глазные щели, обратный эпикант, косоглазие, пушковое оволосение на лобке. Костный возраст опережает паспортный на 18 месяцев.

Проведено клиническое секвенирование экзона в лаборатории «Геномед». Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в экзоне 10 гена *DDX3X* ($\text{chrX}:41203500\text{C}>\text{A}$, rs869320681), приводящая к появлению сайта преждевременной термации трансляции в 291 кодоне (p.Tyr291Ter, NM_001356.3). Мутация описана в гетерозиготной форме у пациентки с X-сцепленной умственной отсталостью, тип 102 (OMIM: 300958).

В ФГБНУ «МГНЦ» проведена валидация результатов NGS секвенированием по Сэнгеру — исследование кодирующей последовательности экзона 10 гена *DDX3X*. Выявлен вероятно-патогенный вариант с.873C>A в гетерозиготном состоянии. У матери девочки изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

Генетические причины состояния пациентов с синдромальными и несиндромальными формами умственной отсталости изучены недостаточно хорошо. Однако с появлением современных методов диагностики, ранее не диагностируемое наследственное заболевание получило возможность верификации. Так и синдром X-сцепленной умственной отсталости раньше входил в группу недифференцированных форм умственной отсталости [1, 5, 6].

В настоящее время идентифицировано 35 мутаций в гене *DDX3X*. Мутация, выявленная у пробанда, ранее описана у одной пациентки [1, 2].

Таким образом, X-сцепленная умственная отсталость 102 типа — одна из несиндромальных форм нарушения интеллекта, возникающая вследствие мутаций в гене *DDX3X*. Проявляется умеренной или тяжелой умственной отсталостью, микроцефалией, дизморфичными чертами лица, неврологической симптоматикой, в некоторых случаях — судорогами, расщелиной губа и/или неба нарушением пигментации кожного покрова, гипермобильностью суставов, сколиозом [1,3,5,7]. Описание генетических и клинических характеристик у пациенток с X-сцепленной умственной отсталостью 102 типа необходимо для понимания причин различных фенотипических проявлений и степени умственной отсталости при данном синдроме.

Список литературы

1. Snijders Blok L., Madsen E., Juusola J., Gilissen C., Baralle D., Reijnders M. R. F., Venselaar H., Helsmoortel C., Cho M. T., Hoischen A., Vissers L. E. L. M., Koemans T. S. and 74 others. Mutations in *DDX3X* are a common cause of unexplained intellectual

disability with gender-specific effects on Wnt signaling // *Am. J. Hum. Genet.* — 2015. — Vol. 97(2). — P. 343-352.

2. Dikow N., Granzow M., Graul-Neumann L. M., Karch S., Hinderhofer K., Paramasivam N., Behl L. J., Kaufmann L., Fischer C., Evers C., Schlesner M., Eils R., Borck G., Zweier C., Bartlam C.R., Carey J.C., Moog U. *DDX3X* mutations in two girls with a phenotype overlapping Toriello-Carey syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2017. — Vol. 173(5). — P. 1369-1373.

3. Roeleveld N., Zielhuis G.A., and Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature // *Dev. Med. Child Neurol.* — 1997. — Vol. 39. — P. 125-132.

4. Maulik P. K., Mascarenhas M. N., Mathers C. D., Dua T., and Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies // *Res. Dev. Disabil.* — 2011. — Vol. 32. — P. 419-436.

5. Hu H., Haas S. A., Chelly J., Van Esch H., Raynaud M., de Brouwer A. P., Kalscheuer V. M. X-exome sequencing of 405 unresolved families identifies seven novel intellectual disability genes // *Mol. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 21. — P. 133-148.

6. Kochinke K., Zweier C., Nijhof B., Fenckova M., Cizek P., Honti F., Schenck A. Systematic phenomics analysis deconvolutes genes mutated in intellectual disability into biologically coherent modules // *Am. J. Hum. Genet.* — 2016. — Vol. 98. — P. 149-164.

7. Piton A., Redin C., Mandel J. L. XLID-causing mutations and associated genes challenged in light of data from large-scale human exome sequencing // *Am. J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 93. — P. 368-383.