

Случай синдрома KBG, обусловленного ранее не описанной мутацией в гене *ANKRD11*

Акимова И.А.¹, Дадали Е.Л.¹, Коростелев С.А.², Хмелькова Д.Н.², Коновалов Ф.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», akimova@geno-med.ru

² ООО «Геномед»

KBG — редкий наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся сочетанием умственной отсталости с множественными дизморфическими чертами строения. Нами представлено описание девочки двух лет с синдромом KBG, обусловленным вновь выявленной мутацией с.2398_2401delGAAA (p.Glu800fs) в гетерозиготном состоянии в гене *ANKRD11*. На основании собственного наблюдения и литературных данных суммированы клинико-генетические характеристики синдрома KBG.

Ключевые слова: синдром KBG, умственная отсталость, дизморфические черты, ген *ANKRD11*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The description of the clinical case of KBG-syndrome caused by previously not described mutation in the *ANKRD11* gene

Akimova I.A.¹, Dadali E.L.¹, Korostelev S.A.², Khemlkova D.N.², Konovalov F.A.²

¹ Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Medical Genetics», akimova@geno-med.ru

² Genomed LLC

KBG is a rare hereditary syndrome with an autosomal dominant type of inheritance, characterized by a combination of mental retardation and multiple dysmorphic features. We present the description of a 2 year old girl with a KBG syndrome caused by a newly identified mutation p.2398_2401delGAAA (p.Glu800fs) in the heterozygous state, in the *ANKRD11* gene. Based on their own observation and literature data, the clinical and genetic characteristics of the KBG syndrome are summarized.

Keywords: KBG syndrome, mental retardation, dysmorphic features, *ANKRD11* gene.

Введение

К настоящему времени описано большое количество моногенных синдромов, сопровождающихся умственной отсталостью, имеющих схожий, нередко выраженный фенотип, распространённость которых значительно превышает их выявляемость. В первую очередь это связано с отсутствием неспецифических фенотипических признаков и их широкой вариабельностью, не позволяющих чётко идентифицировать генетические варианты при клиническом осмотре, а также значительными размерами генов, ответственных за их возникновение. До недавнего времени молекулярно-генетическая диагностика значительного числа таких синдромов была затруднена. С появлением в клинической практике метода секвенирования следующего поколения (NGS), появилась возможность проводить анализ большого количества генов практически любого размера, что привело к значительному повышению уровня диагностики редких моногенных синдромов. Однако существование значимого клинического полиморфизма единого моногенного синдрома, обусловленного различными мутациями в одном и том же гене, а также выявление большого числа ранее не описанных мутаций вызывает определенные трудности при трактовке результатов секвенирования экзона врачом-клиницистом. В связи

с этим приобретают актуальность статьи, описывающие особенности клинических проявлений моногенных синдромов, обусловленных ранее не описанными мутациями, так как именно с их помощью происходит накопление сведений об особенностях клинических проявлений и высказывается предположение о патогенности выявленных мутаций.

Одним из наследственных синдромов, сопровождающихся интеллектуальным дефицитом, клинические проявления которого весьма вариативны, является синдром KBG. Он был впервые описан Hermann с соавт. в 1975 г., которые сообщили о двух семьях с аутосомно-доминантной сегрегацией синдрома, характеризующегося снижением интеллекта, лицевыми дизморфиями, макродонтией и скелетными аномалиями [1]. Название синдрома представляет собой аббревиатуру первых букв имён пациентов с впервые выявленным синдромом. Молекулярно-генетическая причина этого синдрома долгое время оставалась неизвестной, и только в 2011 г. Sirmaci с соавт. картировали и идентифицировали ген *ANKRD11*, ответственный за возникновение этого синдрома на хромосоме 16q24.3 [2]. Белковый продукт гена участвует в ацетилировании гистонов и является членом семейства анкириновых повторов, содержащих кофакторы. Взаимодействуя с P160 коактивато-

рами ядерных рецепторов, он ингибирует лиганд-зависимую активацию транскрипции [3]. К настоящему времени в литературе описано около 70 случаев этого синдрома. Фенотип больных был весьма вариабелен. Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются умственная отсталость различной степени тяжести и низкий рост в сочетании с дизморфическими чертами строения в виде треугольного лица, низкого роста волос на лбу и затылке, синофриза, гипертелоризма, птоза, широкого корня носа, вывернутых ноздрей, длинного филтра, больших оттопыренных ушных раковин и макродонтии. Кроме того, у таких пациентов описана брахидактилия, дополнительные шейные рёбра, отставание костного возраста от паспортного, также у некоторых больных описаны судороги [4, 5].

Целью настоящей работы было описание клинико-генетических характеристик пациентки с синдромом KBG, обусловленным ранее не описанной мутацией со сдвигом рамки считывания в гене *ANKRD11*.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, оценка интеллектуального развития с помощью психологических тестов, рентгенографическое обследование и ДНК-диагностика.

ДНК выделялась по стандартной методике. Секвенирование экзона проводилось на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с использованием панели, включающей 4800 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов.

Выявленное при проведении массового параллельного секвенирования изменение нуклеотидной последовательности было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования с использованием олигонуклеотидных праймеров, комплиментарных последовательностям, фланкирующим последовательность экзона 9 гена *ANKRD11*. 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 исследования и их обсуждение

Пробанд — девочка 2 лет — единственный ребёнок в семье. Родители здоровы, в родстве не состоят. Родилась от первой физиологически протекавшей беременности в срок, с массой тела 2970 г, длиной 48 см путем планового кесарева сечения (у матери загиб копчика с 10 лет). Закричала сразу. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Ранее психомоторное развитие протекало с задержкой. Голову держала с 6 месяцев, сидит с 1 года

и 2 месяцев, ходит с 1 года 6 месяцев. На момент осмотра речь отсутствовала. Навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Рост на нижней границе нормы. Окружность головы составляет 47 см, череп брахицефальной формы, родничок открыт, размером 1 x 1 см, не выбухает, не пульсирует. Отмечаются малые признаки дизэмбриогенеза — синофриз, макродонтия, макродонтия (особенно передних резцов), заостренные зубы, микроотия, ушные раковины разных размеров, массивные мочки, глазной гипертелоризм, широкий корень носа. Присутствует расширение концевых фаланг первых пальцев кистей и стоп. Кроме того, обращает на себя внимание ограничение движения шеи в стороны и вперёд. При проведении рентгенографии шейного отдела позвоночника выявлены дополнительные шейные ребра. При неврологическом осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено, однако обращали на себя внимание гиперактивность ребёнка и практически полное отсутствие длительной концентрации внимания. Судорог не было. При проведении ЭЭГ мониторинга эпиактивности не зарегистрировано.

Для уточнения диагноза, согласно схеме обследования детей с недифференцированной умственной отсталостью, ребёнку был проведён хромосомный микроматричный анализ, в результате которого не выявлено патогенных микроделений и микродупликаций. Принимая во внимание факт отсутствия хромосомной патологии у ребёнка с задержкой развития, было решено провести дообследование методом секвенирования следующего поколения для выявления возможной моногенной причины заболевания. При проведении клинического секвенирования экзона выявлена ранее не описанная делеция четырех нуклеотидов с.2398_2401delGAAA (p.Glu800fs) в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания в экзоне 9 гена *ANKRD11*. 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*.

Выявленная у пробанда делеция в гене *ANKRD11* не была ранее описана, что не позволяло однозначно признать её патогенной. Оценка патогенности варианта проводилась согласно рекомендациям ACMG [6]. На основании отсутствия варианта в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC и данных о том, что он нарушает синтез полноразмерного белка вариант с.2398_2401delGAAA был отнесен к категории «вероятно патогенный». Отсутствие варианта у родителей пробанда позволило отнести замену к категории «патогенный» и считать её причиной заболевания у пациентки. В большинстве случаев, при наличии задержки психомоторного развития и неявно выраженного неспецифического фенотипа у пациентов предполагалось наличие различных вариантов умственной отсталости (моногенных состояний, характеризующихся задержкой умственного

развития без ярких фенотипических особенностей), однако ввиду генетической гетерогенности данной группы заболеваний точный диагноз таким пациентам стало возможным устанавливать только с внедрением в клиническую практику методов полноэкзомного секвенирования.

Анализ литературных данных и сопоставление их с клиническими признаками обследованной нами больной позволил определить у неё наличие основных клинико-генетических характеристик синдрома KBG. Большинство детей рождаются в срок с нормальными росто-весовыми показателями, у небольшого количества детей отмечалось снижение этих показателей (как в описанном нами случае). Несмотря на зачастую хорошие показатели при рождении, на первом году жизни у всех детей отмечается задержка психомоторного и физического развития. Кроме того, при этом заболевании отмечаются нарушения поведения (по разным оценкам от 85 до 92% случаев) — дети наблюдаются с диагнозом аутизм или дефицит внимания с гиперактивностью. У большинства больных экспрессивная речь отсутствовала. Однако в ряде случаев снижение интеллекта было незначительным, что обуславливало удовлетворительную социализацию больных. Макродонтия (особенно верхних резцов) отмечалась в 82% случаев. В 50% случаев у детей отмечается брахидактилия. Судороги возникали у 43% больных в разном возрасте (с младенчества до подросткового периода). Дополнительные шейные рёбра, приводящие к ограничению подвижности шеи, выявлены у 42% пациентов. У 40% выявлена задержка роста (менее 3 перцентилей). У 9% таких детей возникают трудности грудного вскармливания, требующие установки назогастрального зонда. Фенотип некоторых больных с KBG-синдромом напоминал таковой при синдроме Коффина—Сириса, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики этих двух синдромов [3].

Из вышеперечисленных признаков, характерных для этого заболевания, у описываемой нами пациентки наблюдались задержка психомоторного развития, дефицит внимания с гиперактивностью, отсутствие речи, макродонтия верхних резцов, дополнительные шейные рёбра и задержка роста, но не отмечалось судорог (которые могут возникать с младенчества до подросткового периода) и брахидактилии.

К настоящему времени в литературе описано около 86 нуклеотидных замен в гене *ANKRD11*, а также 59 микроперестроек в области хромосомы 16, захватывающих локус гена, при этом только 20 замен обнаруже-

ны у больных с фенотипическими признаками KBG-синдрома [5], в остальных случаях отмечалась только неспецифическая умственная отсталость. По некоторым данным, мутации в гене *ANKRD11* являются причиной 1% случаев идиопатической умственной отсталости [4]. Показано, что абсолютное большинство мутаций, патогенность которых не вызывает сомнения, локализованы в экзоне 9 гена и приводят к укорочению белка и его быстрой деградации, что является основным патогенетическим механизмом формирования клинических проявлений синдрома [7].

Таким образом, внедрение во врачебную практику метода секвенирования следующего поколения 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 диагностические проблемы, что связано с выявлением в генах большого числа ранее не описанных нуклеотидных замен, приводящих к возникновению варьируемых по тяжести и спектру фенотипических проявлений. В этой связи описание больных с редкими клиническими синдромами и заболеваниями, обусловленными вновь выявленными мутациями, позволит уточнить особенности их клинических проявлений и пополнить спектр патогенных мутаций в генах, ответственных за их возникновение.

Список литературы

1. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy et al. The KBG syndrome—a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* XI(5): 7-18, 1975.
2. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F et al. Mutations in *ANKRD11* cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. *Am. J. Hum. Genet.* 89: 289-294, 2011.
3. Miyatake S, Okamoto N, Stark Z. *ANKRD11* variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet.* 2017 Mar 2.
4. Murray N, Burgess B, Hay R et al. KBG syndrome: An Australian experience. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr 27, p. 1 — 12.
5. Low K, Ashraf T, Canham N et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Nov; 170(11):2835-2846.
6. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing, *Genetics in medicine*, V. 15, Number 9, September 2013, p. 733-747.
7. Walz K1, Cohen D, Neilsen PM et al. Characterization of *ANKRD11* mutations in humans and mice related to KBG syndrome. *Hum Genet.* 2015 Feb;134(2):181-90. Epub 2014 Nov 21.