

Клинико-генетические характеристики синдрома Фелан—МакДермид

Дадали Е.Л., Канивец И.В., Шаркова И.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478, ул. Москворечье, д. 1, тел. (495) 324-87-72; e-mail: genclinic@yandex.ru

Представлены клинико-генетические характеристики двух больных с синдромом Фелан—МакДермид, обусловленным делециями хромосомы 22q13, выявленными методами стандартного кариотипирования и хромосомного микроматричного анализа. Показано, что особенности клинических проявлений коррелируют с размером делеции, что обусловлено количеством входящих в ее область генов.

Ключевые слова: синдром Фелан—МакДермид, микроделеция 22q13, кариотип, хромосомный микроматричный анализ

Введение

Синдром Фелан—МакДермид (OMIM:606232) — один из наследственных синдромов, сопровождающихся аутизмом. К его возникновению приводит наличие микроделеции на хромосоме 22q13 или мутации в гене *SHANK3*, локализованном в том же регионе [1, 2, 5]. В самостоятельную нозологическую форму он был выделен после того, как М.С. Phelan с соавторами в 2001 г. опубликовали статью с описанием клинико-генетических характеристик 37 наблюдавшихся ими пациентов и 24 больных, представленных в литературе [6]. Клинические проявления синдрома характеризуются диффузной мышечной гипотонией, отсутствием речи, аутизмом, судорогами, ускоренным ростом и умеренно выраженными дизморфическими чертами строения лица и черепа [7, 8]. Отсутствие специфических клинических проявлений синдрома приводит к тому, что он часто остается не диагностированным.

Нами представлено описание двух больных с синдромом Фелан—МакДермид, впервые выявленных в России, и обзор данных литературы.

Методы исследования

Для проведения хромосомного микроматричного анализа были использованы олигонуклеотидные микроматрицы высокой плотности Cytoscan™ HD (Affymetrix®, США), содержащие 2 696 550 маркеров (1 953 246 непалиморфных маркеров и 749157 SNPs). Дизайн матрицы обеспечивает полногеномное покрытие генов аутосом и X-хромосомы, рекомендованных ISCA, OMIM-аннотированных генов, связанных с пороками развития, задержкой развития и расстройствами аутистического спектра. Все стадии лабораторного этапа анализа проводились в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix®, США). Анализ полученных данных осуществлялся с помощью программы ChromosomeAnalysisSuite (ChAS) (версия 2.0). При оценке патогенности обнаруженного дисбаланса использовались базы данных OMIM, ISCA и

DECIPHER. Молекулярный кариотип был указан в соответствии с ISCN 2013.

Исследование кариотипа в лимфоцитах периферической крови проводилось стандартным методом с использованием G окраски.

Результаты исследования и их обсуждение

Под нашим наблюдением находилось двое больных детей из неродственных семей с задержкой моторного и речевого развития.

Первый пациент — мальчик Г. 2 года 8 мес., родился в срок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания и хронической гипоксией плода. При рождении закричал сразу, вес 3600 г, длина 56 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. До 3-месячного возраста сохранялась иктеричность кожных покровов и склер, гипербилирубинемия за счет прямой и непрямой фракций. В первые месяцы жизни отмечалась мышечная гипотония и плохая прибавка в весе. При обследовании ребенка в 8 мес. диагностирована выраженная задержка темпов моторного и предречевого развития: ребенок не держал голову, не переворачивался, не садился, отсутствовало гуление и бубнение. В течение второго года жизни на фоне проводимой нейротрофической терапии отмечалась положительная динамика моторного развития — стал держать голову, переворачиваться и самостоятельно садиться, однако сохранялась диффузная мышечная гипотония, затрудняющая способность к самостоятельной ходьбе. Отмечалась грубая задержка речевого развития: ребенок произносил только отдельные слоги, речи нет. При осмотре психологом в возрасте 2 лет отмечено недостаточное развитие мелкой моторики, мыслительных операций и конструктивной деятельности, игра предметно-манипулятивная. Однако слуховой гнозис и эмоциональная сфера были в норме. При осмотре логопедом выявлено недостаточное понимание обращенной речи, неустойчивое внимание и ограничение движения мышц артикуляционного аппарата. Ребенок с трудом

выполнял простые инструкции. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлено выраженное нарушение формирования корковой ритмики, уплощение кривой по конвексительной поверхности, дисфункция корково-подкорковых связей, а также отмечена продолжительная эпилептиформная активность в правом теменно-височном отделе с вторичной билатеральной синхронизацией высокого индекса. При этом клинических проявлений судорожного синдрома отмечено не было. При проведении УЗИ внутренних органов отмечено увеличение правой доли печени. При проведении электромиографического (ЭНМГ) обследования значимых изменений в функционировании структур рефлекторной дуги не выявлено. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) составлял 288 ед/л (при норме до 180 ед/л). На электрокардиограмме выявлено замедление проведения импульса по правой ножке пучка Гисса. На МРТ головного мозга выявлена асимметрия четвертого желудочка мозга, нерезко выраженные атрофические процессы в коре лобных отделов и гипоплазия мозолистого тела. До 2,5 лет ребенок наблюдался неврологами и педиатрами с диагнозами: *последствия гипоксически-ишемического поражения мозга, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, подозрение на нервно-мышечное заболевание*. При осмотре ребенка в возрасте 2 года 8 мес. отмечались диффузная мышечная гипотония и гипотрофия, больше выраженные в мышцах плечевого и тазового поясов конечностей, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. Ребенок стоял и ходил только с поддержкой на широко расставленных ногах. Мышечная сила была снижена до 3 баллов в проксимальных и до 4 баллов в дистальных отделах конечностей. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног несколько снижены. Расстройства чувствительности проверить не удалось из-за возраста больного. Речь отсутствовала. Отмечались не резко выраженные дизморфические черты: удлиненное лицо, высокий лоб, длинный фильтр, макростомия, макрогения, деформированные, низко расположенные увеличенные в размере ушные раковины (рис. 1).

При проведении хромосомного микроматричного анализа у больного выявлена микродупликация на длинном плече хромосомы 22 с позиции 46 866 460 до позиции 48 072 650, захватывающая регион 22q13.31 размером 120 619 п.н., включающая гены *CELSR1*, *GRAMD4*, *CERK* и микроделеция на длинном плече хромосомы 22 с позиции 48 073 662 до позиции 51 170 596, захватывающая регионы 22q13.31-q13.33 размером 3 096 934 п.н., захватывающая гены: *BRD1*, *ZBED4*, *ALG12*, *CRELD2*, *PIM3*, *IL17REL*, *MLC1*, *MOV10L1*, *PANX2*, *TUBGCP6*, *HDAC10*, *MAPK12*, *MAPK11*, *PLXNB2*, *PPP6R2*, *SBF1*, *ADM2*, *MIOX*, *NCAPH2*, *SCO2*, *TYMP*, *CPT1B*, *CHKB*, *MAPK8IP2*, *ARSA*, *SHANK3*.

Показано, что в область микродупликации попали три гена, мутации в которых не приводят к возникновению наследственных заболеваний. Однако в область де-

лции попали 26 генов, мутации в одном из которых — *SHANK3* — обнаруживаются у 3–6% больных с синдромами, сопровождающимися аутизмом, а также у больных с одним из вариантов шизофрении.

Второй пациент — девочка А. 1 год 4 мес., единственный ребенок в семье. Родилась в срок от физиологически протекавшей беременности с весом 2400 г, длиной 47 см. Закричала сразу. По Апгар оценена в 8/9 баллов. В месячном возрасте при осмотре педиатра выявлена диффузная мышечная гипотония при сохранных сухожильных рефлексах. На первом году жизни наблюдалась педиатром и неврологом по месту жительства по поводу диффузной мышечной гипотонии, задержки темпов моторного и предречевого развития. За этот период трижды регистрировались фебрильные судороги, однако на ЭЭГ типичной эпилептической активности выявлено не было. При проведении ЭНМГ обследования в возрасте 6 мес. регистрировался интерференционный тип кривой, амплитудой 170–180 мкВ. Переднероговой и денервационной активности не зарегистрировано. Скорость проведения импульса по срединному нерву составила 55 м/с, по большеберцовому — 45,8 м/с, что соответствовало норме для данного возраста. Длительность М-ответа была укорочена до 7–9 м/с, что дало основание предполагать наличие дисплазии соединительной ткани. При проведении тандемной масс-спектрометрии



Рис. 1. Фото пробанда Г. 2 года 8 мес.

данных за наличие наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета-окисления жирных кислот не получено.

При осмотре ребенка в возрасте 1 год 4 мес. выявлена диффузная мышечная гипотония, гипотрофия (вес на момент осмотра составлял 8 кг 700 г). Сухожильные рефлексы с рук и ног ослаблены. Голову на животе удерживала короткое время, самостоятельно не садилась, не ползала и не ходила. Речь отсутствовала. Ребенок произносил только отдельные звуки. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Выявлены множественные дизморфические черты: удлиненное лицо, узкие глазные щели, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, низко расположенные деформированные ушные раковины (рис. 2). Кроме того, отмечалась изодактилия на кистях и стопах, гипоплазия первого пальца правой кисти и частичная кожная синдактилия 3-го и 4-го пальцев на кистях. При проведении ЭхоКГ и УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. При исследовании кариотипа обнаружена делеция длинного плеча хромосомы 22q13: 46,XX,del(22)(q13). Границы делеции уточнены в результате хромосомного микроматричного анализа. Обнаружена микроделеция на длинном плече хромосомы 22 с позиции 43 651 451 до

позиции 51 197 766, захватывающая регионы 22q13.2-q13.33; размер — 7 546 315 п.н. Гены, расположенные в районе дисбаланса: *SCUBE1*, *MPPED1*, *SULT4A1*, *PNPLA5*, *PNPLA3*, *SAMM50*, *PARVB*, *PARVG*, *PRR5*, *ARHGAP8*, *NUP50*, *UPK3A*, *SMC1B*, *FBLN1*, *ATXN10*, *WNT7B*, *MIRLET7A3*, *MIRLET7B*, *PPARA*, *PKDREJ*, *GTSE1*, *TRMU*, *CELSR1*, *GRAMD4*, *CERK*, *BRD1*, *ZBED4*, *ALG12*, *CRELD2*, *PIM3*, *IL17REL*, *MLC1*, *MOV10L1*, *PANX2*, *TUBGCP6*, *HDAC10*, *MAPK12*, *MAPK11*, *PLXNB2*, *PPP6R2*, *SBF1*, *ADM2*, *MIOX*, *NCAPH2*, *SCO2*, *TYMP*, *CPT1B*, *CHKB*, *MAPK8IP2*, *ARSA*, *SHANK3*, *ACR*.

Анализ генов, расположенных в районе делеции длинного плеча хромосомы 22, показал, что в обоих случаях делетированным оказывался ген *SHANK3*, ответственный за возникновение синдрома Фелин—МакДермид. Кроме того, у второго пробанда делетированным оказался и ген *FBLN1*. Показано, что наличие хромосомной транслокации с вовлечением этого гена приводит к возникновению синполидактилии 2-го типа (OMIM: 608180), клиническими проявлениями которой могут быть нарушения строения кистей в виде синдактилий, полидактилий и билатеральных мальформаций пальцев кистей и стоп. С делецией этого гена, видимо, связаны нерезко выраженные аномалии строения пальцев кистей и стоп, обнаруженные у пробанда А.

К настоящему времени в литературе имеются описания более чем 600 случаев синдрома Фелин—МакДермид, в результате которых определены его основные диагностические критерии, а также этиологические факторы его возникновения. Показано, что в 68% случаев делеция региона 22q13 определялась при стандартном цитогенетическом исследовании и лишь в 32% случаев диагностика синдрома проводилась на основании хромосомного микроматричного анализа [6]. Это обусловлено различными размерами делеции участка длинного плеча хромосомы 22, которые колеблются от 100 т.п.н до 9 мнн п.н. В последние годы появились работы, свидетельствующие о корреляции размера делеции участка хромосомы 22q13 с тяжестью клинических симптомов [8]. Анализ клинических проявлений двух наблюдаемых нами больных также показал, что у больной девочки с протяженной делецией, выявляемой цитогенетически, клинические симптомы были более выражены. Диффузная мышечная гипотония и судорожный синдром сочетались у нее с множественными дизморфическими чертами строения лица, гипоплазией первого пальца правой кисти и частичной кожной синдактилией. Однако различный возраст наблюдаемых нами больных не позволил провести сравнение степени задержки психоречевого развития.

Описано несколько цитогенетических вариантов возникновения синдрома: несбалансированная транслокация, кольцевая хромосома, интерстициальные или



Рис. 2. Фото пробанда А. 1 год 4 мес.

терминальные делеции [1, 2, 9, 10]. Показано, что 80% случаев синдрома Фелин—МакДермид возникают *de novo*, а 20% обусловлены наличием сбалансированной транслокации или перичентрической инверсии с вовлечением хромосомы 22 у одного из родителей. Описано также наличие гонадного мозаицизма по хромосомным перестройкам у матерей пробандов с этим синдромом. Наряду с этим сообщается о нескольких больных, у которых клинические проявления синдрома возникли в результате миссенс-мутаций в гене *SHANK3*, что подтверждает его ведущую роль в возникновении синдрома [2, 4, 5]. Ген содержит 24 экзона [2, 3]. Его продукт — структурный белок постсинаптической мембраны нервных волокон. Взаимодействуя с другими белковыми комплексами мембраны, в том числе рецепторами нейромедиаторов, ионными каналами, G-белками сигнального пути и актином, он обеспечивает устойчивость постсинаптической мембраны и синхронизацию процессов, происходящих в синапсе [2, 4, 7]. Экспрессия белка отмечается и в эмбриональном периоде, где он участвует в формировании синапсов и созревании дендритов.

Основным клиническим симптомом у детей раннего возраста является диффузная мышечная гипотония при нормальных значениях уровня активности КФК в сыворотке крови. Это дало основание ряду авторов рекомендовать диагностику этого синдрома у всех детей раннего возраста с диффузной мышечной гипотонией неясной этиологией. По мере роста ребенка становятся заметными дизморфические черты строения в виде долихоцефалии, удлиненного фильтра, аномалии строения и расположения ушных раковин, широкой переносицы,птоза верхних век, увеличения размера кистей и носа, дисплазии ногтей на кистях и стопах. У 75% больных отмечается ускоренный рост. Характерными признаками синдрома являются отсутствие речи и задержка психического развития различной степени выраженности. У 25% больных возникают циклические рвоты, страбизм, бруксизм, стереотипные движения, судороги, гастроэзофагеальный рефлюкс. У 10—15% больных формируется агрессивное поведение.

Таким образом, синдром Фелин—МакДермид — один из наследственных синдромов, характеризующихся сочетанием аутизма, отсутствия речи, диффузной

мышечной гипотонией и умеренно выраженными дизморфическими чертами строения лица и черепа. Учитывая генетическую гетерогенность синдрома вследствие различных размеров делеции участка хромосомы 22q13, а также мутаций гена *SHANK3* в гетерозиготном состоянии, в ряде случаев для его диагностики необходимо последовательно использовать стандартный цитогенетический анализ, хромосомный микроматричный анализ или секвенирование гена *SHANK3*.

Список литературы

1. Boccuto L., Lauri M., Sarasua S.M. et al. Prevalence of SHANK3 variants in patients with different subtypes of autism spectrum disorders // Eur. J. hum. Genet. — 2013. — Vol. 21, № 3. — P. 310—316.
2. Durand C.M., Betancur C., Boeckers T.M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders // Nature Genet. — 2007. — Vol. 39. — P. 25—27.
3. Han K., Holder J.L., Schaaf C.P. et al. SHANK3 over expression causes manic-like behavior with unique pharmacogenetic properties // Nature. — 2013. — Vol. 7, № 503. — P. 72—77.
4. Mameza M.G., Dyoretskova E., Bamann M. et al. SHANK3 gene mutations associated with autism facilitate ligand binding to the Shank3 ankirin repeat region // J. Biol. Chem. — 2013. — Vol. 288, № 37. — P. 26697—26708.
5. Moessner R., Marshall C.R., Sutcliffe J.S. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder // Am. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 81. — P. 1289—1297.
6. Phelan M.C., Rogers R.C., Saul R.A., et al. 22q13 deletion syndrome // Am. J. Med. Genet. — 2001. — Vol. 101. — P. 91—99.
7. Phelan K., McDermid H.E. The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan—McDermid syndrome) // Mol. Syndromol. — 2012. — Vol. 2, № 3—5. — P. 186—201.
8. Sarasua S.M., Boccuto L., Sharp J.L. et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan—McDermid syndrome // Hum. Genet. — 2014. — Vol. 137, № 7. — P. 847—859.
9. Tagaya M., Mizuno S., Hayakawa M., Yokotsuka T., Shimizu S., Fujimaki H. Recombination of a maternal pericentric inversion results in 22q13 deletion syndrome // Clin. Dysmorph. — 2008. — Vol. 17. — P. 19—21.
10. Wilson H.L., Wong A.C.C., Shaw S.R. et al. Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms // J. Med. Genet. — 2003. — Vol. 40. — P. 575—584.

Clinical and genetic characteristics of syndrome Phelan—Mcdermid

Dadali E.L., Kanivets I.V., Sharkova I.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Centre of medical Genetics», Moscow, Russia

We present clinical and genetic characteristics of two patients with the syndrome of Phelan—McDermid due to deletions of chromosome 22q13 identified by standard karyotyping and chromosomal micromatrix analysis. It is shown that the peculiarities of the clinical manifestations correlate with the size of deletions due to number of genes of this region.

Key words: Phelan—Mcdermid syndrome, 22q13 deletion syndrome, karyotype, chromosome micromatrix analysis