

Клинико-генетические характеристики нового аллельного варианта синдрома Адамса-Оливера 2 типа

Маркова Т.В., Акимова И.А., Чухрова А.Л., Щагина О.А., Дадали Е.Л.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», markova@med-gen.ru

Синдром Адамса-Оливера относится к редким наследственным синдромам, основными клиническими проявлениями которого являются врожденная аплазия кожи головы в сочетании с терминальными поперечными дефектами конечностей, наследуемыми преимущественно аутосомно-доминантно. Наша работа посвящена описанию клинико-генетических характеристик двух пациентов, являющихся сибсами в одной семье, с редким аутосомно-рецессивным типом 2 синдрома Адамса-Оливера, обусловленного новым аллельным вариантом в гене *DOCK6*. В представленном случае proband имел тяжелые неврологические нарушения, включающие микроцефалию, судороги, лейкопатию больших полушарий с заместительной внутренней гидроцефалией, спастический тетрапарез, выраженную задержку психомоторного и речевого развития, однако классические симптомы были менее выражены, что характерно только для аутосомно-рецессивного типа синдрома Адамса-Оливера. Рассматривается выраженный внутрисемейный клинический полиморфизм у probanda и его сестры, что необходимо учитывать при проведении медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: синдром Адамса-Оливера 2 типа, судороги, задержка психомоторного развития, аплазия кожи головы, терминальные поперечные дефекты конечностей, ген *DOCK6*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and genetics characteristics of the Adams-Oliver syndrome (AOS) 2 new allelic variant

Markova T.V., Akimova I.A., Chukhromova A.L., Schagina O.A., Dadali E.L.

Research Centre for Medical Genetics (RCMG), markova@med-gen.ru

Adams-Oliver syndrome (AOS) — rare inherited disease, the main clinical characteristics are aplasia cutis congenital (ACC) of the scalp and terminal transverse limbs defects (TTLD). This syndrome is mostly inherited in autosomal dominant manner. The purpose of our work was to describe clinical and genetic characteristics of two patients who are appeared to be sibs in one family and both had rare autosomal dominant Adams-Oliver syndrome type 2 with new allelic variant in *DOCK6* gene. In described case the proband has severe neurological symptoms as microcephaly, seizures, cerebral atrophy with hydrocephalus ex vacuo, spastic tetraparesis, and significant psychomotor retardation. However, distinct clinical symptoms were less pronounced, which is more pathognomonic to Adams-Oliver syndrome autosomal recessive type. Significant clinical intrafamilial polymorphism is detected in proband and his sister cases what is important to take into account in terms of genetic counseling.

Key words: Adams-Oliver syndrome 2; seizures; psychomotor retardation; aplasia cutis congenita of the scalp; terminal transverse limbs defects; *DOCK6* gene.

Введение

Синдром Адамса-Оливера (САО) — редкий генетически гетерогенный и клинически полиморфный синдром. Особенности его клинических проявлений были впервые описаны Adams F.H., Oliver C.P. в 1945 году в виде сочетания врожденной аплазии кожи головы с терминальными поперечными дефектами конечностей [1]. К настоящему времени идентифицировано 6 генов, ответственных за возникновение САО, однако мутации в них обнаруживаются только у 60% больных с клиническими проявлениями синдрома. Четыре генетических варианта САО, обусловленные мутациями в генах *ARHGAP31*, *RBPJ*, *NOTCH1* и *DLL4*, наследуются аутосомно-доминантно и

два, с мутациями в генах *DOCK6* и *EOGT* — аутосомно-рецессивно. Показано существование выраженной вариабельности фенотипических признаков у больных не только с отдельными генетическими вариантами, но и с различными мутациями в одном и том же гене, что создает значительные трудности при проведении диагностики на клиническом уровне. Так, классические признаки САО — врожденная аплазия кожи и терминальные пороки развития конечностей обнаруживаются не более чем у 80% больных, и степень их выраженности варьирует от мелкого очага гипоплазии кожи на затылке до обширных дефектов кожи и костей черепа, и от гипоплазии ногтей и концевых фаланг до ампутации части конечности.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Симптомы поражения нервной системы отмечены у 30% больных только с наиболее редкими генетическими вариантами САО с аутосомно-рецессивным типом наследования, один из которых обусловлен мутациями в гене *DOCK6*, картированном на хромосоме 19p13.2. К настоящему времени в литературе описано 16 больных с САО 2 типа, обусловленным гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в этом гене [2]. Показано, что характерными проявлениями этого типа синдрома являются неврологические симптомы в виде микроцефалии, эпилепсии и умственной отсталости, в то время как дефекты кожи и конечностей выражены нерезко [3–6].



Рис. 1. Фото probanda. Микроцефальная форма головы, суженная в височных областях, сходящееся косоглазие.



Рис. 2. Фото пальцев кисти и стопы probanda. Гипоплазия ногтей и концевых фаланг 2–5 пальцев кистей и стоп.

Целью настоящей работы явилось описание клинико-генетических характеристик двух сибсов с САО 2 типа, обусловленным гомозиготной мутацией в гене *DOCK6*.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, оценка интеллектуального развития с использованием психологических тестов и секвенирование экзона нового поколения.

ДНК выделялась по стандартной методике. Секвенирование экзона проводилось на секвенаторе Illumina NextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100x с использованием панели, включающей более 20 000 генов. Оценка патогенности варианта проводилась согласно рекомендациям ACMG [7].

Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности были подтверждены методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру с использованием олигонуклеотидных праймеров, комплементарных последовательностям, flankирующим последовательность экзона 26 гена *DOCK6*. Данные области были исследованы у сибса и родителей probanda.

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

Результаты исследования

Пробанд — девочка, обследованная в возрасте одного года, по поводу жалоб родителей на задержку темпов психомоторного развития и судорожный синдром. Родители ребенка здоровы и не состоят в кровном родстве. Родилась от пятой беременности, во время которой диагностировалась внутриутробная гипотрофия плода, с весом 2300 г, длиной 46 см, окружностью головы 30 см, груди 31 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В результате генеалогического анализа показано, что у нее есть две сестры, не имеющие неврологических симптомов. Моторное и предречевое развитие до 4 месяцев протекало по возрасту (ребенок держал голову, переворачивался, улыбался, гулил). В 4 месяца впервые без видимой причины возник судорожный пароксизм, по поводу чего назначена противоэпилептическая терапия. Несмотря на периодическую коррекцию противоэпилептическими препаратами, полиморфные судороги продолжались и привели к утрате приобретенных двигательных навыков и грубой задержке темпов моторного и психоречевого развития.

При осмотре ребенка в возрасте 1 года рост — 75 см, масса тела — 10 200 г, окружность головы — 42 см. Челеп микроцефальной формы, суженный в височных областях, сходящееся косоглазие (рис. 1). Ротаторный ни-

стагм. Картина спастического тетрапареза. Голову пытается удерживать, не переворачивается, не сидит, опора на ноги слабая. При глубоком фенотипическом анализе обнаружен очаг аплазии кожи головы размером около 1 см в затылочной области, скрытый в волосах, и сужение концевых фаланг 2–5 пальцев кистей с гипоплазией ногтей и гипоплазия ногтей 2–5 пальцев стоп (рис. 2). При осмотре офтальмолога диагностированы атрофия дисков зрительных нервов, горизонтальный нистагм. При проведении ЭХО-КГ обнаружен порок сердца — двустворчатый аортальный клапан, порок развития аорты. При проведении МРТ головного мозга в динамике обнаружена прогрессирующая лейкодистрофия и заместительная внутренняя гидроцефалия. На ЭЭГ-видеомониторинге зарегистрированы грубые диффузные изменения биоэлектрической активности мозга, продолжительная высокоамплитудная эпилептиформная активность и комплексы «острая-медленная волна» в затылочных отведениях. Ребенок наблюдался у неврологов с диагнозами: *дегенеративное заболевание нервной системы, ранняя эпилептическая энцефалопатия и лейкодистрофия*.

При проведении секвенирования экзона у probanda выявлена мутация (c.3190_3191del2, p.L1064Vfs*60) в гомозиготном состоянии в экзоне 26 гена *DOCK6*, приводящая к сдвигу рамки считываивания, начиная с 1064 кодона, и появлению сайта преждевременной терминации трансляции. Данная мутация в компаунд-гетерозиготном состоянии была обнаружена Lehman A. с соавт. [4] у больного с другой мутацией с образованием стоп-кодона, c.4480G> T (p.E1494*), о которой ранее не сообщалось. В представленном авторами случае ребенок родился в тяжелом состоянии с задержкой внутриутробного развития на сроке 39 недель с массой тела 1990 г, длиной 42 см, ему была проведена резекция тонкого кишечника вследствие ишемии, а также выявлены врожденный порок сердца — тетрада Фалло и перивентрикулярная кальцификация головного мозга. На 2-м году жизни появились генерализованные тонико-клонические судороги с резким регрессом в развитии — ребёнок перестал сидеть и говорить. Основные симптомы были представлены в виде очагов аплазии кожи на голове, дистальной гипоплазии пальцев ног и сужения ногтевых фаланг пальцев рук. У описанного нами probanda неврологическая симптоматика развилась раньше — на 1-м году жизни и превалировала в клинической картине, он родился с задержкой внутриутробного развития и врожденным пороком сердца, а классические симптомы были выражены незначительно.

Учитывая выраженный клинический полиморфизм CAO 2 типа, был проведен осмотр сибса probanda — девочки в возрасте 7 лет, которую родители считали здоровой. При сборе анамнеза выяснилось, что ребенок также родился с низким весом при доношенной беременности. Ее раннее моторное и речевое развитие про текало с небольшой задержкой. Первые слова она стала

произносить в возрасте 1,5 лет. Однако ее интеллектуальное развитие соответствовало возрасту, ребенок обучался в первом классе общеобразовательной школы, хорошо успевал. У нее никогда не было судорог и не регистрировалась эпилептивность на электроэнцефалограмме. При осмотре выявлен большой очаг (около 10 см) аплазии кожи головы в теменно-затылочной области (рис. 3), практически полная аплазия ногтей и концевых фаланг 2–5 пальцев правой кисти (рис. 4). В 6 лет при осмотре у офтальмолога диагностирована миопия сред-



Рис. 3. Фото сестры probanda. Очаг аплазии кожи головы в теменно-затылочной области.



Рис. 4. Фото пальцев кисти сестры probanda. Выраженная гипоплазия ногтей и концевых фаланг 2–5 пальцев правой кисти.

ней степени. Ребенок наблюдался и лечился у дерматолога с диагнозом аlopеция.

На основании дополнительных клинических данных у ребенка предположено наличие САО 2 типа. Диагноз подтвержден при проведении секвенирования по Сенгеру (рис. 5), в результате которого также обнаружена мутация в гене *DOCK6* в гомозиготном состоянии, что дало основание диагностировать САО 2 типа.

Обсуждение

К настоящему времени увеличивается количество описаний редких моногенных синдромов, в клинической картине которых наряду со специфическим комплексом врожденных аномалий наблюдаются симптомы поражения нервной системы. Тяжелое течение неврологической патологии и не резко выраженные аномалии развития зачастую не позволяют своевременно диагностировать значительную часть таких синдромов. Существенного повышения эффективности диагностики этой группы патологии удалось добиться за счет внедрения в клиническую практику секвенирования экзома. Описание клинико-генетических характеристик выявлен-

ных случаев позволяет расширить представление о клиническом полиморфизме и этиопатогенезе их возникновения. Одним из таких синдромов является САО, частота которого составляет 0,44 на 100 000 родившихся живыми [8]. Показано, что типичные клинические проявления в виде сочетания аплазии кожи черепа и пороков развития пальцев кистей и стоп наблюдаются у больных с САО, наследующимся аутосомно-доминантно, в то время как при аутосомно-рецессивных вариантах часто отмечаются выраженные симптомы поражения нервной системы, такие, как спастический тетрапарез, судороги и когнитивные расстройства [3]. Наиболее часто неврологические симптомы отмечаются у больных с аутосомно-рецессивным вариантом САО 2 типа, обусловленным мутациями в гене *DOCK6*, на долю которого приходится 17% всех случаев САО. Значительные размеры гена, содержащего 48 экзонов, долгое время затрудняли использование молекулярно-генетических методов диагностики синдрома. Увеличение количества диагностированных случаев удалось добиться только с внедрением метода секвенирования экзома. К настоящему времени в литературе описаны клинико-генетические характеристики около двух десятков больных с САО 2 типа. У наблюдавшихся нами пораженных сибсов, как и у большинства описанных в литературе больных с САО 2 типа отмечалась внутриутробная гипотрофия, наличие которой ряд авторов объясняют аномалиями развития сосудов плаценты. Необходимо отметить, что у больных с САО 2 типа часто обнаруживается также диффузная ангиопатия, что дало основание некоторым авторам считать ее ключевым компонентом патогенеза синдрома. Предполагается, что недостаточное кровоснабжение, ишемия с последующим некрозом и резорбцией структур является не только причиной возникновения очаговой неврологической симптоматики, но и возможным механизмом развития дефектов конечностей и черепа. В пользу этого предположения свидетельствуют полученные в последние годы данные о функции белкового продукта гена *DOCK6* как регулятора обмена гуаниновых нуклеотидов Cdc42 и RAC1 и ремоделирования актинового цитоскелета и нейронов [10–12].

В нашем случае у обоих сибсов клинические особенности сильно варьируют в зависимости от наличия анатомических дефектов и степени их выраженности. Даже наиболее распространенные классические симптомы демонстрируют эти проявления — от мелкого участка аплазии кожи головы на затылке у probanda до обширного разлитого очага в срединной теменно-затылочной области у его сибса, и от легкой гипоплазии, сужения концевых фаланг и ногтей у probanda до практически полной аплазии концевых фаланг и ногтей пальцев правой кисти у сибса. Дополнительно к основным критериям синдрома часто встречаются врожденные пороки сердца (23%). Врожденная патология сердца была выявлена только у probanda. Наконец, описанный нами proband имел тяжелые неврологические нарушения, пато-

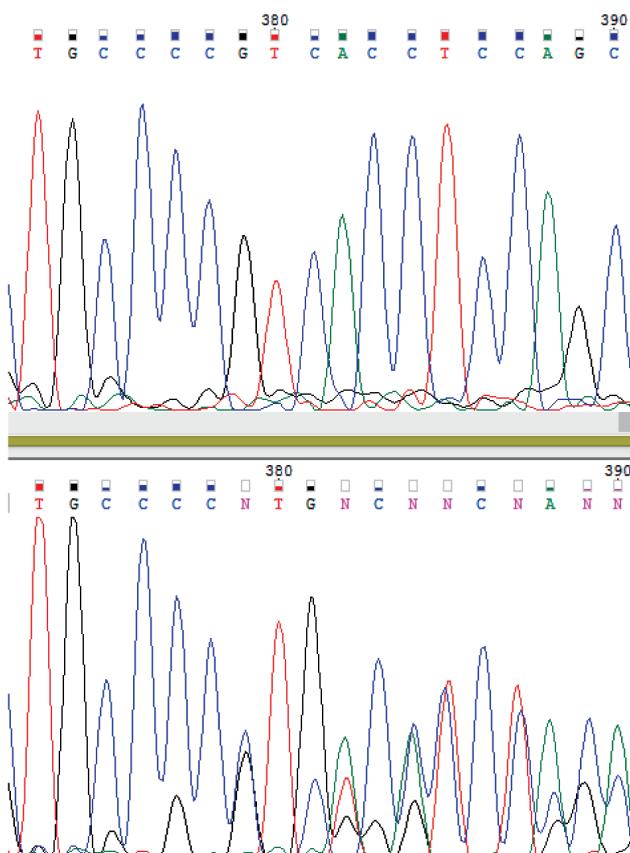


Рис. 5. Результаты прямого автоматического секвенирования probanda и одного из родителей. У probanda выявлена делеция двух нуклеотидов в положении 3190–3191 в гомозиготном состоянии, у родителя probanda — в гетерозиготном.

логические изменения на МРТ головного мозга и глазную патологию, в отличие от сибса, у которого присутствовали только классические симптомы САО.

Показано, что у большинства пациентов с САО 2 типа выявляются структурные аномалии головного мозга в виде микроцефалии, полимикигрии, гидроцефалии, перивентрикулярной лейкомалии, очагов кальцификации и гипоплазии мозолистого тела, а также патология органа зрения, такая, как гипоплазия зрительного нерва, микрофтальмия и отслойка сетчатки, в то время как признаки гипоплазии кожи черепа и редукционные пороки развития конечностей выражены нерезко [3, 4, 9].

Описанные нами особенности клинических проявлений САО 2 типа у двух сибсов позволяют сделать заключение о выраженном внутрисемейном клиническом полиморфизме этого генетического варианта, что необходимо учитывать при проведении первого этапа медико-генетического консультирования отягощенных семей, во время которого происходит уточнение диагноза.

Список литературы

1. Adams F.H., Oliver C.P. Hereditary deformities in man due to arrested development. *J. Hered.* 1945;36:3-7.
2. Hassed S., Li S., Mulvihill J. et al. Adams-Oliver syndrome review of the literature: Refining the diagnostic phenotype. *Am J Med Genet A.* 2017 Mar;173(3):790-800.
3. Sukalo M., Tilsen F., Kayserili H. et al. DOCK6 mutations are responsible for a distinct autosomal-recessive variant of Adams-Oliver syndrome associated with brain and eye anomalies. *Hum Mutat* 2015;36:593-598.
4. Lehman A., Stittrich A.B., Glusman G. et al. Diffuse angiopathy in Adams-Oliver syndrome associated with truncating DOCK6 mutations. *Am J Med Genet A* 2014;9999:2656-2662.
5. Lehman A., Wuyts W., Patel M.S. Adams-Oliver syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al, eds. GeneReviews. Seattle: University of Washington, 2016:1993-2017.
6. McGoey R.R., Lacassie Y. Adams-Oliver syndrome in siblings with central nervous system findings, epilepsy, and developmental delay: refining the features of a severe autosomal recessive variant. *Am J Med Genet* 2006;146A:488-491.
7. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017 (7): 4-17.
8. Martinez-Frias M.L., Arroyo Carrera I., Munoz-Delgado N.J. The Adams-Oliver syndrome in Spain: the epidemiological aspects. *An Esp Pediatr.* 1996;45:57-61
9. Amor D.J., Leventer R.J., Hayllar S. et al. Polymicrogyria associated with scalp and limb defects: variant of Adams-Oliver syndrome. *Am J Med Genet* 2000;93:328-334.
10. Tan W., Palmby T.R., Gavard J. et al. An essential role for Rac1 in endothelial cell function and vascular development. *FASEB J* 2008;22:1829-1838.
11. Shaheen R., Faqeih E., Sunker A. et al. Recessive mutations in DOCK6, encoding the guanidine nucleotide exchange factor DOCK6, lead to abnormal actin cytoskeleton organization and Adams-Oliver syndrome. *Am J Hum Genet* 2011;89:328-333.
12. Suzuki D., Yamada A., Kamijo R. The essential roles of the small GTPase Rac1 in limb development. *Journal of Oral Biosciences*. 2013;55:116-121.