

Синдром Ламб–Шаффера, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *SOX5*

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали

ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Представлены клинико-генетические характеристики больного с синдромом Ламб–Шаффера, обусловленным впервые выявленной гетерозиготной миссенс-мутацией с.1868A>C в экзоне 14 гена *SOX5* при проведении секвенирования экзома нового поколения. Показано, что в отличие от ранее описанных больных с синдромом Ламб–Шаффера, обусловленным наличием делеции в области гена или участка хромосомы 12p12.1, при миссенс-мутации интеллектуальный дефицит и дисморфические черты строения выражены нерезко и отсутствуют аномалии развития других органов и систем.

Ключевые слова: синдром Ламб–Шаффера, секвенирование экзома нового поколения, ген *SOX5*, моногенные синдромы, задержка моторного и речевого развития, интеллектуальный дефицит

Для цитирования: Шаркова И.В., Дадали Е.Л. Синдром Ламб–Шаффера, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *SOX5*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(1):34–7.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-34-37

Lamb–Shaffer syndrome, deferred outside not described by *SOX5* mutation

I.V. Sharkova, E.L. Dadali

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia

Clinical and genetic characteristics of a patient with Lamb–Shaffer syndrome due to the newly discovered heterozygous missense mutation p.1868A>C in the 14 exon of the *SOX5* gene are presented in the next generation sequencing of exome. It is shown that, in contrast to the previously described patients due to the presence of a deletion in the region of the gene or segment of chromosome 12p12.1, in the presence of missense mutation, the intellectual deficit and the dysmorphic features of the structure are not pronounced sharply and there is no anomaly in the development of other organs and systems.

Key words: Lamb–Shaffer syndrome, exome sequencing, *SOX5* gene, monogenic syndromes, retardation of motor and speech development, intellectual deficiency

For citation: Sharkova I.V., Dadali E.L. Lamb–Shaffer syndrome, deferred outside not described by *SOX5* mutation. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(1):34–7.

Введение

Синдром Ламб–Шаффера (СЛШ) — один из редких моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой психомоторного и речевого развития. К его возникновению приводит наличие гетерозиготных мутаций в гене *SOX5* (OMIM: 604975) или микроделеций, локализованных в регионе 12p12.1. Ген содержит 18 экзонов [1] и кодирует консервативный транскрипционный фактор *SOX5*, который принадлежит к группе *SOXD* и участвует в созревании и регуляции развития нервной системы [2–4].

В самостоятельную нозологическую форму СЛШ (OMIM: 616803) был выделен после того, как A.N. Lamb и соавт. в 2012 г. опубликовали статью с описанием клинико-генетических данных 16 паци-

ентов с расстройством нервной системы, характеризующимся умственной отсталостью, задержкой формирования речи, дисморфическими особенностями, нарушением поведения и различными другими симптомами, включая дисфункцию двигательного аппарата, обусловленными различными делециями (размер 72–466 кб) хромосомы 12p12.1, которые захватывают ген *SOX5* или еще несколько смежных генов [5]. К настоящему времени описаны 22 мутации в гене *SOX5*, 20 из которых являются протяженными и внутригенными делециями.

Мы представляем клинико-генетическую характеристику больного с СЛШ, обусловленным ранее не описанной гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *SOX5*.

Материалы и методы

Неврологический осмотр проводили по стандартной методике.

ДНК выделяли также по стандартной методике. Секвенирование экзома нового поколения выполняли на платформе IlluminaNextSeq 500 с применением метода таргетного обогащения ДНК TruSightOne v1.1 со средним покрытием не менее 70–100х. Секвенирование экзома проводили на секвенаторе IlluminaNextSeq 500, включающем 4800 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов. Оценку патогенности выявленных нуклеотидных замен осуществляли согласно рекомендациям American College of Medical Genetics (ACMG) и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больного и его родителей.

Результаты и их обсуждение

Под нашим наблюдением находился мальчик А. 5 лет с жалобами родителей на задержку набора психо моторных навыков, отсутствие речи, трудности концентрации внимания, гиперактивность, расторможенность, трудности контакта с окружающими, двигательную неловкость, беспокойный сон, элементы агрессии при невыполнении просьб ребенка и непонимании его. Тазовые функции не контролирует, навыки самообслуживания не сформированы.

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от молодых и здоровых родителей. Беременность первая, протекала на фоне анемии легкой степени. Роды первые, срочные (на 39-й неделе), стремительные (5 ч), с использованием приемов выдавливания. При рождении наблюдалось двойное обвитие пуповины вокруг шеи, масса тела 3540 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Грудь взял вяло. Выписан домой без задержек. На 1-м году жизни отмечалась выраженная мышечная гипотония с элементами дистонии, сопровождавшаяся задержкой темпов набора моторных навыков. Ребенок сел и пополз после проведения курса массажа в 1 год 1 месяц. Ходит самостоятельно с 1 года 6 месяцев. Часто падал, наблюдалась выраженная моторная неловкость. В 1 год говорил несколько слов с обращением к маме, папе, брату. Пороки развития органов и систем не выявлены. Слух в норме. Судорог и обмороков не отмечалось. Однако при проведении велоэргометрии обнаружены редкие эпилептиформные диффузные билатерально-асинхронные и низко синхронизированные регулярные разряды комплексов пик–полипик–медленная волна длительностью 1,0–1,5 с с асинхронным началом чаще в левом полушарии с акцентом в заднелобно-центрально-височной области. По этому поводу получает по настоящее время суксилеп в возрастной дозировке.

При осмотре: сознание ребенка ясное, он возбужден, неусидчив, гиперактивен и расторможен. Словесный и зрительный контакт затруднен. Слов и обозначений нет. Предложенные просьбы ребенок выполняет выборочно после неоднократных повторений матерью. Указательный жест сформирован. Наблюдается легкая асимметрия лица: глазная щель слева чуть уже правой, периодически расходящееся косоглазие и слабость конвергенции слева. Отмечается легкая слабость лицевой мускулатуры. Рот приоткрыт. Слюнотечения нет. Тонус мышц умеренно диффузно снижен. Сила мышц в норме. Сухожильные рефлексы оживлены, с расширенных зон. Патологических знаков нет. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Осанка вялая. Стопы плоско-вальгусные. Наблюдаются дисморфические черты: высокий лоб, широкая вдавленная переносица, частичный эпикант, бульбовидный нос, приоткрытый рот, тонкая верхняя губа, гипертрихоз лобной области и спины (рис. 1), арахнодактилия пальцев стоп, клинодактилия V пальца стоп, подвернутые II и III пальцы стоп (рис. 2).

При проведении секвенирования экзома у пациента выявлена ранее не описанная мутация с. 1868A>C в экзоне 14 гена *SOX5* в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене тирозина на цистеин в положении 623 (р. Tyr623Cys). Наличие данной мутации у пробанда и отсутствие ее у его родителей при проведении секвенирования по Сэнгеру, а также отсутствие ее в контрольных выборках 1000 геномов, Exome Sequencing Project или ExAC и ее месторасположение в гене, приводящее к аминокислотной замене в функциональном ДНК-связывающем сайте белка (согласно данным UniProt), свидетельствовали



Рис. 1. Внешний вид больного с синдромом Ламб–Шаффера. Отмечаются дисморфические черты: высокий лоб, широкая вдавленная переносица, частичный эпикант, бульбовидный нос, приоткрытый рот, тонкая верхняя губа, гипертрихоз лобной области

Fig. 1. General appearance of a patient with the Lamb–Shaffer syndrome. Dysmorphic features are present: high forehead, wide dented nose bridge, partial epicanthic fold, bulbous nose, half-opened mouth, thin upper lip, hypertrichosis of the forehead



Рис. 2. Особенности строения стоп (дисморфические черты): арахнодактилия пальцев стоп, клинодактилия V пальца стоп, подвернутые II и III пальцы стоп

Fig. 2. Feet morphology features (dysmorphic features): arachnodactyly of the toes, clinodactyly of the toe V, tucked toes II and III

в пользу ее патогенности и возникновения *de novo* в единственной половой клетке одного из родителей.

Анализ данных литературы показал, что ядро клинических признаков СЛШ составляют: задержка раннего моторного развития (100 %), когнитивные нарушения и задержка формирования речи (91 %), мягкие дисморфические черты строения (73 %). Также у больных с этим синдромом достаточно часто встречаются кифосколиоз и гиперлордоз позвоночника (64 %), поведенческие расстройства (55 %) и мышечная гипотония (45 %). Наличие эпилептических пароксизмов описано в 18 % случаев СЛШ. Аномалии других органов в виде агенезии почек, стеноза мочеточников, атрофии зрительного нерва, ларинготрахеомалиции, расщепления позвонков, недостаточности митрального клапана, скелетных аномалий описаны лишь у единичных больных [4, 6–8].

До использования секвенирования нового поколения в клинической практике в литературе были описаны около двух десятков больных с СЛШ, обусловленным наличием различных по протяженности делеций, захватывающих весь ген или его часть [4–6]. К настоящему времени в литературе имеются описания лишь 3 больных с нонсенс-мутациями в гене *SOX5*. У 1 из них, девушки 17 лет, с мутацией с. 1021G>T (р. G341X) помимо нерезко выраженных дисморфических черт и интеллектуального дефицита (уровень IQ 50) выявлены кифосколиоз, поясничный

гиперлордоз, недостаточность митрального клапана, блефароптоз и непрогрессирующая атрофия дисков зрительных нервов [7]. У другой больной женщины с мутацией с. 13C>T (р. Arg5X) наряду с нерезко выраженным снижением интеллекта отмечались генерализованные хореические и дистонические гиперкинезы, возникшие в возрасте после 40 лет. Ее сын 27 лет, унаследовавший выше указанную мутацию, имел только поведенческие аномалии (в виде социальной дезадаптации, параноидального мышления, агрессии к сверстникам) с подросткового возраста без явного дефицита интеллекта [9].

В доступной литературе нам не встретилось описание больных с СЛШ, обусловленным миссенс-мутациями в гене *SOX5*.

Таким образом, использование в клинической практике современных молекулярно-генетических методов обследования больных позволило значительно повысить эффективность диагностики редких генетических синдромов, сопровождающихся задержкой психомоторного развития и нерезко выраженными дисморфическими чертами строения. Одним из таких синдромов, ранее не известным широкому кругу практикующих врачей, считается СЛШ. Из-за отсутствия типичных клинических проявлений синдрома и наличия стертых неврологических симптомов он часто остается недиагностированным. С учетом того, что ведущим клиническим симптомом СЛШ на первом году жизни является диффузная мышечная гипотония, сопровождающаяся задержкой темпов моторного развития, при нормальных значениях уровня активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, ряд авторов рекомендуют у детей раннего возраста с признаками неонатальной гипотонии неясной этиологии проводить диагностику этого синдрома. Поскольку к настоящему времени показано, что основным типом мутаций в гене *SOX5*, ответственном за возникновение СЛШ, являются делеции различной протяженности, первым диагностическим методом должен служить стандартный хромосомный микроматричный анализ. При отсутствии микроделеций исследование может быть продолжено и направлено на секвенирование экзона. С учетом значительной протяженности гена, состоящего из 18 экзонов, а также отсутствия высокоспецифических клинических проявлений СЛШ, надежно отличающих его при клиническом осмотре от других моногенных синдромов, сопровождающихся задержкой моторного развития и интеллектуальным дефицитом, проводить анализ мутаций в одном гене *SOX5* нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ikeda T., Zhang J., Chano T. et al. Identification and characterization of the human long form of SOX5 (L-SOX5) gene. *Gene* 2002;298(1):59–68. DOI: 10.1016/S0378-1119(02)00927-7. PMID: 12406576.
- Kwan K.Y., Lam M.M., Krsnik Ž. et al. SOX5 postmitotically regulates migration, postmigratory differentiation, and projections of subplate and deep-layer neocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(41):16021–6. DOI: 10.1073/pnas.0806791105. PMID: 18840685.
- Kamachi Y., Kondoh H. SOX proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development* 2013;140(20):4129–44. DOI: 10.1242/dev.091793. PMID: 24086078.
- Lee R.W., Bodurtha J., Cohen J. et al. Deletion 12p12 involving SOX5 in two children with developmental delay and dysmorphic features. *Pediatr Neurol* 2013;48(4):317–20. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.013. PMID: 23498568.
- Lamb A.N., Rosenfeld J.A., Neill N.J. et al. Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat* 2012;33(4):728–40. DOI: 10.1002/humu.22037. PMID: 22290657.
- Nesbitt A., Bhoj E.J., McDonald Gibson K. et al. Exome sequencing expands the mechanism of SOX5-associated intellectual disability: a case presentation with review of SOX-related disorders. *Am J Med Genet* 2015;167A(11):2548–54. DOI: 10.1002/ajmg.a.37221. PMID: 26111154.
- Schanze I., Schanze D., Bacino C.A. et al. Haploinsufficiency of SOX5, a member of the SOX (SRY-related HMG-box) family of transcription factors is a cause of intellectual disability. *Eur J Med Genet* 2013;56(2):108–13. DOI: 10.1016/j.ejmg.2012.11.001. PMID: 23220431.
- Lelieveld S.H., Reijnders M.R., Pfundt R. et al. Meta-analysis of 2,104 trios provides support for 10 new genes for intellectual disability. *Nat Neurosci* 2016;19(9):1194–6. DOI: 10.1038/nn.4352. PMID: 27479843.
- Zech M., Poustka K., Boesch S. et al. SOX5-null heterozygous mutation in a family with adult-onset hyperkinesia and behavioral abnormalities. *Case Rep Genet* 2017;2017:2721615. DOI: 10.1155/2017/2721615. PMID: 29214085.

Вклад авторов

И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание и редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova, E.L. Dadali: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing and editing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов

И.В. Шаркова: <https://orcid.org/0000-002-5819-4835>

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

ORCID of authors

I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-002-5819-4835>

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 13.01.2018. **Принята к публикации:** 15.02.2018.

Article received: 13.01.2018. **Accepted for publication:** 15.02.2018.