

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

# Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа–Янга у российских пациентов

Е.Л. Дадали<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, Ф.М. Бостанова<sup>1</sup>, А.С. Кучина<sup>1</sup>, Л.А. Бессонова<sup>1</sup>, Е.А. Мельник<sup>1</sup>, В.В. Забненкова<sup>1</sup>, О.П. Рыжкова<sup>1</sup>, О.Е. Агранович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>2</sup>ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера»; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

**Контакты:** Елена Леонидовна Дадали [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

Представлено описание клинико-генетических характеристик 4 российских пациентов с синдромом Шаафа–Янга, обусловленным ранее описанными и вновь выявленными нуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*. Показано, что наиболее тяжелые клинические проявления обнаружены у пациента с вновь выявленным вариантом с.1828C>T (p.Gln610Ter), в то время как у пациента с новым нуклеотидным вариантом с.1609C>T (p.Gln537Ter) проявления болезни выражены умеренно. С учетом значительного сходства клинических проявлений синдрома Шаафа–Янга с таковыми синдрома Прадера–Вилли изложены критерии их дифференциальной диагностики, использование которых поможет оптимизировать процесс молекулярно-генетического анализа, направленного на поиск этиологического фактора.

**Ключевые слова:** синдром Шаафа–Янга, синдром Прадера–Вилли, ген *MAGEL2*

**Для цитирования:** Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Бостанова Ф.М. и др. Особенности клинических проявлений и генетических характеристик синдрома Шаафа–Янга у российских пациентов. Нервно-мышечные болезни 2024;14(1): 42–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

## Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients

E.L. Dadali<sup>1</sup>, T.V. Markova<sup>1</sup>, F.M. Bostanova<sup>1</sup>, A.S. Kuchina<sup>1</sup>, L.A. Bessonova<sup>1</sup>, E.A. Melnik<sup>1</sup>, V.V. Zabnenkova<sup>1</sup>, O.P. Ryzhkova<sup>1</sup>, O.E. Agranovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia

**Contacts:** Elena Leonidovna Dadali [genclinic@yandex.ru](mailto:genclinic@yandex.ru)

A description of the clinical and genetic characteristics of four Russian patients with Schaaf–Yang syndrome, caused by previously described and newly identified nucleotide variants in *MAGEL2* gene, is presented. It was shown that the most severe clinical manifestations were found in a patient with the new identified variant c.1828C>T (p.Gln610Ter), while in a patient with a new nucleotide variant c.1609C>T (p.Gln537Ter) the manifestations of the disease were moderate. Considering the significant similarity of the clinical manifestations of Schaaf–Yang syndrome with Prader–Willi syndrome, the criteria for their differential diagnosis are outlined, the use of which will help optimize the process of molecular genetic analysis aimed at finding the etiologic factor.

**Keywords:** Schaaf–Yang syndrome, Prader–Willi syndrome, *MAGEL2* gene

**For citation:** Dadali E.L., Markova T.V., Bostanova F.M. et al. Special clinical manifestations and genetic characteristics of Schaaf–Yang syndrome in Russian patients. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(1): 42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-1-42-50>

## Введение

Синдром Шаафа–Янга (СШЯ) – редкий аутосомно-доминантный синдром с распространенностью 1 случай на 1 млн человек. За возникновение синдрома ответственен ген *MAGEL2*, локализованный в импринтинговом регионе хромосомы 15q11.2–q12, который включает гены *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN*, *PWRN1*, *NPAP1*, *SNURF–SNRPN*, кодирующие белки и семейство генов малых ядрышковых РНК [1–3]. Известно, что экспрессия этих генов осуществляется только с отцовской хромосомы, в то время как гены данного региона на материнской хромосоме неактивны. Самым распространенным синдромом, обусловленным нарушением функции генов региона хромосомы 15q11–q12, является синдром Прадера–Вилли (СПВ), который возникает в результате делеции участка хромосомы 15q11.2–q12 на отцовской хромосоме, однородительской дисомии по материнской хромосоме или нарушения функционирования импринтингового центра, в то время как СШЯ обусловлен патогенными однонуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*, полученными от отца [4, 5]. Таким образом, если в гене *MAGEL2* женщины имеется патогенный вариант, он не приводит к развитию заболевания как у нее самой, так и у ее потомков обоего пола. Однако если мужчина получил от матери хромосому 15 с патогенным вариантом в этом гене, в процессе сперматогенеза у него происходит удаление паттерна импринтинга, унаследованного от матери, и ген с патогенным нуклеотидным вариантом экспрессируется с отцовской хромосомы. Следовательно, риск рождения ребенка с СШЯ у такого отца составляет 50 %, как в случае аутосомно-доминантного типа наследования. Показано, что наследование патогенного варианта в гене *MAGEL2* от отцов – носителей этого варианта обнаруживается только у половины пациентов, а у другой половины заболевание развивается в результате возникновения патогенных вариантов *de novo* в сперматозоиде отца ребенка. Таким образом, для определения риска повторного рождения ребенка у родителей пациента с диагностированным молекулярно-генетическим методом СШЯ необходимо провести поиск патогенного варианта у его отца. При отсутствии у отца ребенка патогенного варианта риск повторного рождения низкий, однако все-таки несколько выше общепопуляционного, так как было показано существование гонадного мозаицизма, наличие которого обнаружить у отца пациента крайне затруднительно [6]. Ген *MAGEL2* содержит 1 экзон и кодирует белок семейства антигенов меланомы, состоящий из 1249 аминокислот, который выполняет роль энхансера убиквитинлигазы E2, участвует в обеспечении рециркуляции части материала цитоплазматической мембраны с помощью ретромерного комплекса, регуляции функции рецепторов и их локализации на поверхности клеток, а также модулирует стабильность и активность ряда факторов транс-

крипции [6, 7]. Считается, что ретромерный комплекс играет ведущую роль в предотвращении накопления токсичных белков, которые вызывают гибель нейронов в ЦНС. Исследования, проведенные S. Lee и соавт. в 2000 г., показали, что нормальное функционирование белка *MAGEL2* имеет существенное значение для формирования головного мозга в эмбриональном периоде [8], а в результате экспериментальных исследований, проведенных E. Crutcher и соавт., получено свидетельство того, что нарушение функции этого белка приводит к повышенной экспрессии генов сигнального пути mTOR и, как следствие, к дефекту образования дендритов и тел нейронов [9]. В настоящее время описано еще одно аутосомно-доминантное состояние, за которое ответственен ген *MKRN3*, локализованный в том же импринтинговом регионе, что и ген *MAGEL2*, – преждевременное половое созревание, обусловленное активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы [10].

Синдром Шаафа–Янга был впервые описан С.Р. Shaaf и соавт. в 2013 г. у 4 неродственных пациентов с нонсенс-вариантами в гене *MAGEL2* [1]. Авторы отметили значительное сходство фенотипических проявлений болезни с таковыми СПВ. Характерными проявлениями обоих синдромов являются задержка темпов раннего психомоторного развития и интеллектуальный дефицит в более старшем возрасте, диффузная мышечная гипотония, трудности вскармливания в неонатальном периоде, респираторный дистресс-синдром, маленькие кисти и стопы [2, 4, 11]. У части пациентов отмечаются низкий рост, кифосколиоз и судорожные пароксизмы. Существенным отличием СШЯ является наличие у большинства пациентов врожденной камптодактилии кистей. Также по мере прогрессирования болезни у некоторых пациентов с СШЯ формируются контрактуры крупных суставов, развиваются выраженный интеллектуальный дефицит и симптомы аутистического спектра, а мышечная гипотония становится менее выраженной или исчезает. Гиперфагия у 69–79 % пациентов с СШЯ прекращается в детском возрасте и не приводит к избыточной массе тела и появлению жировых отложений в специфических областях бедер и плечевого пояса, характерных для пациентов с СПВ [11–13].

К настоящему времени в литературе описано 250 пациентов с СШЯ из разных популяций, однако в отечественной литературе практически нет исследований, посвященных анализу клинико-генетических характеристик, этиопатогенетических механизмов и способов диагностики этого синдрома, что приводит к задержке его выявления и затрудняет процесс медико-генетического консультированияотягощенных семей.

**Цель настоящей работы** – описание особенностей фенотипических проявлений 4 российских пациентов с СШЯ с 3 вновь выявленными и 1 ранее описанным патогенным вариантом в гене *MAGEL2*.

## Материалы и методы

Проведен клинико-генетический анализ 4 пациентов в возрасте от 5 мес до 9 лет (2 мальчика и 2 девочки) из неродственных семей, с отсутствием кровного родства родителей. Оценка фенотипических проявлений осуществлялась по стандартной методике. При необходимости некоторым пациентам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, рентгенография костей и ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов.

Молекулярно-генетическая диагностика осуществлялась путем секвенирования клинического экзона на секвенаторе нового поколения IlluminaNextSeq 500 методом парно-концевого чтения ( $2 \times 75$  п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов, описанных в настоящее время как клинически значимые (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>.

Валидацию выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у пробандов и генотипирование их отцов выполняли методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков гена *MAGEL2* (NM\_019066.5).

## Результаты

Для демонстрации клинического полиморфизма США приводим описание клинико-генетических характеристик 4 наблюдаемых нами пациентов.

**Пациент 1.** Мальчик 5 мес. Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне заболевания COVID-19 на сроке 16 нед, многоводия. Роды на 36-й неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении – 2650 г, длина тела – 47 см, окружность головы – 33 см. Состояние при рождении оценено как тяжелое, оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов. С рождения обнаружены множественные аномалии развития: контрактуры в межфаланговых суставах, сужение и колоколообразная деформация грудной клетки, отсутствие мечевидного отростка грудины, кожные складки на шее, а также геморрагии на коже и генерализованный плотный отек. В связи с выраженным респираторным дистресс-синдромом и аспирацией мекония на 3-й минуте жизни ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких и госпитализирован в отделение интенсивной терапии в сопорозном состоянии, где респираторная поддержка была продолжена. На 2-е сутки жизни возникли генерализованные тонические судороги. При проведении электроэнцефалографии обнаружена судорожная активность в виде вспышек-подавления, что послужило основанием для инициации противосудорожной терапии фентанилом. В связи с от-

сутствием эффекта проводимой терапии и сохранением судорожной активности на электроэнцефалограмме фентанил был заменен на леветирацетам. В неврологическом статусе отмечались диффузная мышечная гипотония, угнетение рефлексов новорожденных, среднеразмашистый тремор конечностей, усиливающийся при осмотре. При проведении МРТ головного мозга обнаружены единичные очаги некроза белого вещества теменных долей, вдавленная деформация черепа на уровне малого родничка, мелкий участок кортикальной контузии левой затылочной области и субдуральные гематомы в теменно-затылочной области. Патологии внутренних органов при проведении УЗИ не выявлено.

При осмотре в возрасте 5 мес рост составлял 52 см ( $-5,5$  SD), масса тела – 4400 г ( $-3,64$  SD), окружность головы – 38 см ( $-3,5$  SD). Отмечалось сочетание дизморфических черт строения в виде высокого выступающего лба, битемпорального сужения черепа, расширения корня и кончика носа, микрогнатии, короткой шеи с наличием крыловидных складок кожи, колоколообразной деформации грудной клетки с микромелией (уменьшением размеров кистей и стоп), поперечными ладонными складками, контрактурами в межфаланговых, локтевых и плечевых суставах, приведением I пальца кистей внутрь и деформацией большого пальца стоп, отечностью тыльной стороны стоп, а также кифосколиозом и левосторонним крипторхизмом (рис. 1).



**Рис. 1.** Фенотип пациента 1, мальчика 5 мес: а – высокий выступающий лоб, битемпоральное сужение черепа, микрогнатия, страбизм, короткая шея с наличием крыловидных складок кожи, колоколообразная деформация грудной клетки, микромелия, контрактуры в межфаланговых, локтевых и плечевых суставах, приведение I пальца кистей внутрь, камптодактилия, левосторонний крипторхизм; б – деформация большого пальца стопы по типу курка

**Fig. 1.** Phenotype of patient 1, a 5-month-old boy: a – high prominent forehead, bi-temporal narrowing skull shape, micrognathia, strabismus, short neck with wing-like skin folds, bell-shaped chest deformity, micromelia, contractures in the interphalangeal, elbow and shoulder joints, inward adduction of the thumb, camptodactyly, left-sided cryptorchism; б – kirk-type deformity of the toe

При неврологическом осмотре отмечалась задержка темпов раннего моторного развития: ребенок не удерживал голову в положении на животе и не переворачивался. При попытке присаживания с придерживанием головы — повышение тонуса в заднешейных мышцах и выгибание с опорой на стопы. В вертикальном подвешивании голову контролировал удовлетворительно. Наблюдались отсутствие фиксации зра, симптом «заходящего солнца», страбизм, рефлексы орального автоматизма и периодически возникающие адверсивные судорожные пароксизмы. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей вызывались, отмечалась тенденция к повышению тонуса в мышцах верхних конечностей.

Для уточнения диагноза проведено секвенирование клинического экзона, в результате которого обнаружен ранее не описанный гетерозиготный вариант в гене *MAGEL2* с.1828C>T (p.Gln610Ter), приводящий к появлению преждевременного терминирующего кодона. Выявленный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v. 2.1.1). При проведении секвенирования по Сэнгеру с использованием ДНК ребенка и родителей наличие выявленного варианта подтверждено у ребенка и не обнаружено у родителей, что свидетельствует в пользу его происхождения *de novo*. Таким образом, на основании особенностей фенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа у ребенка диагностирован СШЯ.

**Пациент 2.** Девочка 8 мес. Родилась от 2-й беременности (1-я беременность замершая), на сроке 38 нед, в затылочном предлежании. Масса тела при рождении — 3260 г, длина тела — 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. На 5-е сутки переведена в отделение патологии новорожденных в связи с диагностированной пневмонией и срыгиванием «кофейной гущей», где находилась 10 сут. Раннее развитие протекало с задержкой темпов приобретения моторных и предречевых навыков.

При осмотре ребенка в возрасте 8 мес рост составлял 68 см (–0,1 SD), масса тела — 7400 г (–0,79SD), окружность головы — 43 см (–0,36 SD). Отмечались множественные дизморфические черты строения: высокий лоб, выступающие затылочные бугры и метопический шов, монголоидный разрез глаз, длинный фильтр, микрогнатия, тонкая верхняя губа, дисплазия ушных раковин, микромелия, камптодактилия кистей, деформация больших пальцев стоп по типу курка, гипоплазия ногтей на пальцах кистей и стоп (рис. 2). Движения в крупных суставах не ограничены. Голову удерживает с 5 мес, переворачивается на бок с 7 мес, самостоятельно не садится, не ползает. При неврологическом осмотре выявлены диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в проксимальных отделах рук и ног до 2–3 баллов, расходящееся косоглазие. Сухожильные рефлексы с рук не вызывались, с ног — нерезко снижены. Зрительного и слухового сосредоточения не было. Ребенок произносил слабо модулированные звуки, а внимание взрослого к своим потребностям привлекал путем изменения поведения, мимикой, плачем, криком или монотонными звуками нарастающей громкости.

При проведении МРТ головного мозга, видеоэлектроэнцефалографического мониторинга и УЗИ внутренних органов патологии не выявлено. Для уточнения диагноза ранее ребенку проведены хромосомный микроматричный анализ и тандемная масс-спектрометрия, в результате которых не получено данных, указывающих на хромосомную патологию и наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и болезни нарушения бета-окисления жирных кислот. Не обнаружено также аномального метилирования критического региона хромосомы 15q11–q12 методом MLPA, характерного для СПВ.

При проведении секвенирования клинического экзона обнаружен ранее не описанный гетерозиготный



**Рис. 2.** Фенотип пациента 2, девочки 8 мес: а — высокий лоб, выступающие затылочные бугры, метопический шов, монголоидный разрез глаз, страбизм, длинный фильтр, микрогнатия, тонкая верхняя губа, дисплазия ушных раковин; б — камптодактилия кистей, гипоплазия ногтей на пальцах кистей; в — деформация большого пальца стоп по типу курка, гипоплазия ногтей на пальцах стоп

**Fig. 2.** Phenotype of patient 2, 8-month-old girl: а — high forehead, prominent occipital protuberances, metopic suture, up-slanting palpebral fissures, strabismus, long philtrum, micrognathia, thin upper lip, auricular dysplasia; б — camptodactyly, hypoplasia of fingers' nails; в — kurk-type deformity of the toe, hypoplasia of toes' nails

вариант с.1609C>T (p.Gln537Ter) в гене *MAGEL2*. Выявленный вариант не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD. В результате секвенирования по Сэнгеру наличие выявленного варианта подтверждено у ребенка и не подтверждено у родителей, что свидетельствует в пользу его происхождения *de novo*. Таким образом, с учетом особенностей фенотипа и результатов молекулярно-генетического исследования у ребенка диагностирован США.

**Пациент 3.** Девочка 9 лет. Родилась от 3-й беременности (1-я беременность – медицинский аборт, 2-я – замершая беременность двойней), на сроке 37–38 нед. Масса тела при рождении – 3290 г, длина тела – 53 см. Состояние после рождения оценивалось как тяжелое, оценка по Апгар – 2/3 балла. В связи с отсутствием самостоятельного дыхания переведена на искусствен-

ную вентиляцию легких, на которой находилась в течение 16 сут. В 1-е сутки жизни возникли тонико-клонические судороги. С рождения переведена в отделение патологии новорожденных, где находилась в течение 2 мес. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову держала с 8 мес, ходила с поддержкой с 3 лет, без поддержки – с 4 лет. Отдельные слова стала произносить с 3 лет.

При осмотре в возрасте 9 лет рост составлял 115 см (–2,99 SD), масса тела – 27 кг (–0,5 SD), окружность головы – 52 см (+0,15 SD). Отмечались вынужденное положение головы с наклоном влево, сколиоз в грудно-поясничном отделе позвоночника, тугоподвижность в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах, камптодактилия кистей (рис. 3). Выявлен интеллектуальный дефицит: девочка говорит несколько простых слов и фраз. Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Знает счет до 10, но не обратно.

При рентгенографии локтевых суставов и предплечий патологических изменений не выявлено. При проведении секвенирования клинического экзоза обнаружен описанный ранее как патогенный гетерозиготный вариант в гене *MAGEL2* с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47), приводящий к сдвигу рамки считывания и терминации трансляции. Вариант в контрольной выборке зарегистрирован с частотой 0.002082 %. При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие варианта у ребенка подтверждено, у родителей – нет. Таким образом, у ребенка диагностирован США.

**Пациент 4.** Мальчик в возрасте 1 года 4 мес. Единственный ребенок в семье. Родился от 1-й беременности, протекавшей физиологически. Роды на 38-й неделе, с применением вакуум-экстракции. Масса тела при рождении – 2900 г, длина тела – 49 см, оценка по шкале Апгар – 5/7 баллов. С рождения диагностировали перелом верхней трети лучевой кости со смещением, деформацию I–III пальцев правой кисти и I, III, IV пальцев левой кисти и пневмонию. Переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течение 25 сут. Раннее психомоторное развитие протекало с выраженной задержкой.

При осмотре ребенка в возрасте 1 года 4 мес масса тела составляла 7,8 кг (–3,17 SD), рост – 68 см (–3,93 SD), отмечены гипостатура, скафоцефалия, окружность головы – 45 см (–1,81 SD). Выраженная задержка темпов психомоторного развития. Ребенок приобрел только способность держать голову и, будучи посаженным, сидеть в течение нескольких минут. Экспрессивной речи нет, отмечался только лепет. При осмотре обращали на себя внимание специфические дизморфические черты строения: высокий лоб, структурированный метопический шов, вдавленное широкое переносье, короткий нос с широким кончиком, гипоплазия средней части лица, острый подбородок, тонкая верхняя губа, длинный уплощенный фильтр, крупные, деформированные, низко расположенные ушные раковины,



**Рис. 3.** Фенотип пациента 3, девочки 9 лет: а, б – короткая шея, сколиоз в груднопоясничном отделе позвоночника, гиперлордоз, сгибательные контрактуры в локтевых, коленных суставах, вальгусная деформация коленных суставов, плосковальгусная деформация стоп; в – камптодактилия кистей

**Fig. 3.** Phenotype of patient 3, a 9-year-old girl: а, б – short neck, scoliosis in the thoracolumbar spine, hyperlordosis, flexion contractures in the elbow and knee joints, valgus deformity of the knee joints, flat-valgus deformity of the feet; в – camptodactyly



**Рис. 4.** Фенотип пациента 4, мальчика в возрасте 1 года 4 мес: а – скафоцефалия, редкие жесткие волосы с неравномерным ростом, высокий лоб, вдавленное широкое переносье, короткий нос с широким кончиком, гипоплазия средней части лица, острый подбородок, тонкая верхняя губа, длинный уплощенный филтум, короткая грудная клетка, сгибательные контрактуры в локтевых суставах; б – крупные, деформированные, низко расположенные ушные раковины; в – маленькие кисти, контрактуры в межфаланговых суставах кистей, камптодактилия кистей

**Fig. 4.** Phenotype of patient 4, a boy 1 year 4 months old: а – scaphocephaly, sparse wiry hair with irregular growth, high forehead, depressed broad nose bridge, short nose with wide tip, hypoplasia of the midface, pointed chin, thin upper lip, long flattened philtrum, short thorax, flexion contractures in the elbow joints; б – large deformed low-set auricles; в – small hands, contractures in the interphalangeal joints of the hands, camptodactyly

короткая грудная клетка, маленькие отечные кисти и стопы, контрактуры в межфаланговых суставах кистей, лучезапястных и локтевых суставах, редкие жесткие волосы с неравномерным ростом (рис. 4).

При проведении секвенирования клинического экзоса обнаружен ранее описанный как патогенный гетерозиготный вариант с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47). При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие варианта у ребенка подтверждено, у родителей – нет. Полученные результаты позволили установить диагноз СШЯ.

### Обсуждение и выводы

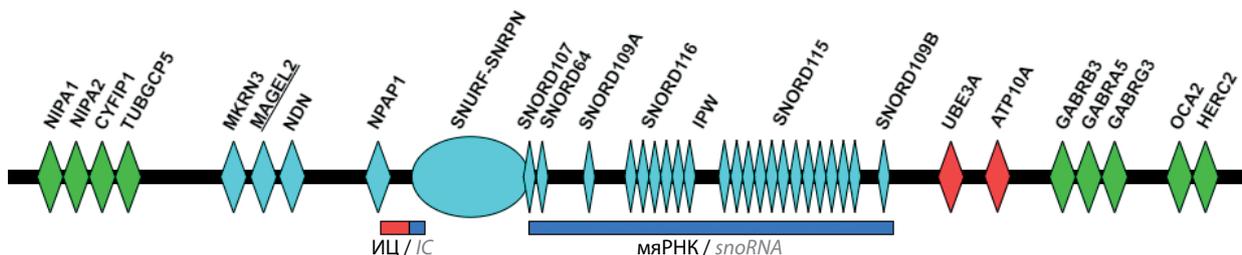
Синдром Шаафа–Янга – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный патогенными вариантами в гене *MAGEL2*. На основании особенностей клинических проявлений заболевание рассматривается как один из вариантов наследственных артрогрипозов, обусловленных патологией центральной

нервной системы, в то время как специфика этиопатогенеза заболевания позволяет относить его к группе болезней геномного импринтинга. Клинические проявления СШЯ в значительной степени сходны с таковыми при СПВ, особенно в раннем детском возрасте, и характеризуются диффузной мышечной гипотонией, респираторным дистресс-синдромом, трудностями вскармливания и задержкой темпов раннего моторного и речевого развития, а также специфическими дизморфическими чертами строения в виде микромелии, нависающего лба, битемпорального сужения черепа, миндалевидного разреза глаз и др. [13]. В последние годы предпринимаются попытки проведения клинико-генетического анализа, направленного на изучение особенностей фенотипических проявлений у пациентов с различными типами и локализацией патогенных вариантов в гене *MAGEL2*. К настоящему времени выявлено несколько десятков патогенных вариантов в гене *MAGEL2*, приводящих к возникновению СШЯ. Абсолютное большинство вариантов приводят к сдвигу рамки считывания или формированию преждевременного стоп-кодона, что, вероятнее всего, обуславливает гапло-недостаточность. Однако, по мнению M.D. Fountain и C.P. Schaaf, такого типа «укороченные» мутации в одноэкзонном гене *MAGEL2* могут не вызывать нонсенс-опосредованный распад мРНК, но производить усеченный белок *MAGEL2*, который может иметь различные, в том числе и доминантно-негативные эффекты [3]. Показано, что большинство патогенных вариантов локализованы в области от 1900 до 1960 нуклеотидов, при этом наиболее частым нуклеотидным вариантом, обнаруживаемым у 40–50 % пациентов с СШЯ, является с.1996dupC [11]. У пациентов с этим вариантом отмечается более тяжелый фенотип, включая высокую распространенность контрактур крупных суставов, тяжелые респираторные осложнения, выраженную задержку раннего психомоторного развития и интеллектуальный дефицит в старшем возрасте [3, 12, 13, 14]. Особенно тяжелый фенотип отмечается у пациентов с вариантом с.1996delC [14–16], наличие которого часто приводит к гибели пациентов в перинатальном периоде из-за выраженных респираторных нарушений.

Под нашим наблюдением находилось 4 пациента с СШЯ, обусловленным 4 патогенными нуклеотидными вариантами в гене *MAGEL2*. Мажорный вариант с.1996dupC (p.Gln666ProfsTer47) обнаружен в 2 случаях, а нонсенс-варианты – с.1609C>T (p.Gln537Ter) и с.1828C>T (p.Gln610Ter) – выявлены впервые. При проведении секвенирования по Сэнгеру патогенные варианты в гене *MAGEL2* у отцов всех 4 пациентов не обнаружены. Полученные результаты с высокой долей вероятности свидетельствуют в пользу возникновения патогенных вариантов *de novo*, однако нельзя исключить у родителя соматический или гонадный мозаицизм, наличие которого было описано в семьях пробандов с СШЯ ранее [6].

Общими симптомами у всех наблюдаемых нами пациентов были мышечная гипотония и расстройства дыхания, выраженные больше в неонатальном периоде, задержка темпов раннего психомоторного развития, а также камптодактилия кистей – специфический признак СШЯ, отличающий его от ряда наследственных синдромов со сходной симптоматикой, прежде всего от СПВ. Как и у большинства описанных в литературе пациентов с мажорным нуклеотидным вариантом с.1996delC в гене *MAGEL2*, у наших пациентов отмечались выраженные клинические проявления, которые характеризовались сочетанием диффузной мышечной гипотонии, задержки темпов раннего моторного развития, расстройств дыхания в неонатальном периоде, требующих респираторной поддержки, с камптодактилией кистей. Однако наиболее выраженная неврологическая симптоматика отмечалась у пациента с вновь выявленным нонсенс-вариантом с.1828C>T (p.Gln610Ter), у которого, помимо камптодактилии, уже к возрасту 5 мес сформировались контрактуры в локтевых и плечевых суставах, а также кифосколиоз и деформация грудной клетки. Кроме того, у пациента наблюдались грубая задержка темпов моторного и предречевого развития, повторные судорожные пароксизмы, признаки внутричерепной гипертензии и страбизм. Однако, учитывая анамнестические данные пациента, можно предположить, что в формирование очаговой неврологической симптоматики некоторый вклад внесло поражение головного мозга в перинатальном периоде. В пользу этого могут свидетельствовать выявленные при проведении МРТ головного мозга очаги некроза белого вещества, участки кортикальной контузии и субдуральные гематомы в теменно-затылочной области. Однако Y. Negishi и соавт. описали ребенка с вариантом p.Trp587Ter в гене *MAGEL2*, у которого отмечались фебрильные судороги, а по данным МРТ головного мозга наблюдались очаги демиелинизации в теменной области и повышение интенсивности сигнала от скорлупы и бледного шара [13].

У пациентки 2 в возрасте 8 мес с вновь выявленным вариантом с.1609C>T (p.Gln537Ter) в гене *MAGEL2* лицевые дизморфии были выражены умеренно, отмечалась только нерезко выраженная камптодактилия кистей, в то время как движения в остальных суставах сохранялись в полном объеме и не отмечалось деформации грудной клетки и позвоночника. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено, однако задержка темпов раннего моторного и предречевого развития была значительной. Таким образом, у 2 наших пациентов с вновь выявленными нонсенс-вариантами отмечались различия в тяжести клинических проявлений, несмотря на то что оба варианта приводили к нарушению аминокислотной последовательности в пролин-богатом домене белка. Такие различия, по мнению M.D. Fountain и C.P. Schaaf, могут быть обусловлены тем, что нонсенс-варианты в гене *MAGEL2* могут не вызывать нонсенс-опосредованный распад мРНК, а приводить к трансляции усеченного белка с различной функциональной активностью [3]. Интересно отметить, что существуют данные о том, что делеции в 3 генах импринтингового региона отцовской хромосомы 15q11–q12 – *MKRN3*, *MAGEL2*, *NDN* – могут не приводить к появлению симптомов СШЯ [17]. Расположение генов импринтингового региона на отцовской и материнской хромосоме представлены на рис. 5 [18]. Так, K. Vuiting и соавт. описали 3-летнего мальчика, у которого обнаружена делеция размером 3,9 Мб в области короткого плеча хромосомы 15, включающая ген *MAGEL2*, но не бицистронный ген *SNRPN*–*SNORD*, которому отводится ведущая роль в возникновении СПВ. В анамнезе у ребенка были нерезко выраженная мышечная гипотония, трудности вскармливания в младенческом периоде и нарушение моторики. Однако темпы его раннего психомоторного развития не отличались от возрастной нормы, отсутствовали камптодактилия, контрактуры суставов и дизморфические черты строения. Полученные результаты, по мнению авторов, свидетельствуют в пользу того, что взаимодействие генов



**Рис. 5.** Локализация генов в импринтинговом регионе хромосомы 15q11–12. Голубым цветом обозначены гены, экспрессирующиеся с отцовской хромосомы, красным – с материнской, зеленым – гены неимпринтированных регионов (M.G. Butler (2023) [18] с модификацией). ИЦ – импринтинговый центр; мяРНК – малые ядерные РНК

**Fig. 5.** Localization of genes in the imprinting region of chromosome 15q11–12. Blue color indicates genes expressed from the paternal chromosome, red – from the maternal chromosome, green – genes of non-imprinting regions (M.G. Butler (2023) [18] with modification). IC – imprinting center; snoRNA – small nuclear RNA

импринтингового региона хромосомы 15q может быть аддитивным, а не эпистатическим [19].

Таким образом, учитывая сходство фенотипов пациентов с СШЯ и СПВ и существенные различия в способах их молекулярно-генетической диагностики, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики этих 2 заболеваний на этапе клинического осмотра. Существенным симптомом СШЯ является врожденная камптодактилия кистей, которая нехарактерна для СПВ. В детском и юношеском возрасте различия становятся более выраженными. Для пациентов с СШЯ менее характерны гиперфагия, ожирение и гипогонадизм, а по мере прогрессирования

заболевания часто формируются контрактуры в крупных суставах, сколиоз в грудопоясничном отделе позвоночника и деформация грудной клетки. Учитывая указанные особенности клинических проявлений СШЯ и его наследования, молекулярно-генетическая верификация диагноза должна быть направлена на поиск патогенных вариантов в гене *MAGEL2* путем секвенирования клинического или полного экзона у ребенка, а подтверждение выявленного нуклеотидного варианта в гене *MAGEL2* методом секвенирования по Сэнгеру следует проводить не только у ребенка, но и у его отца. Это позволит определить риск повторного рождения больного ребенка в семье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schaaf C.P., Gonzalez-Garay M.L., Xia F. et al. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader–Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013;45 (11):1405–8. DOI: 10.1038/ng.2776
- Fountain M.D., Aten E., Cho M.T. et al. The phenotypic spectrum of Schaaf–Yang syndrome: 18 new affected individuals from 14 families. *Genet Med* 2017;19(1):45–52. DOI: 10.1038/gim.2016.53
- Fountain M.D., Schaaf C.P. Prader–Willi syndrome and Schaaf–Yang syndrome: Neurodevelopmental diseases intersecting at the *MAGEL2* gene. *Diseases* 2016;4(1):2. DOI: 10.3390/diseases4010002
- McCarthy J., Lupo P.J., Kovar E. et al. Schaaf–Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet A* 2018;176(12):2564–74. DOI: 10.1002/ajmg.a.40650
- Godler D.E., Butler M.G. Special issue: Genetics of Prader–Willi syndrome. *Genes (Basel)* 2021;12(9):1429. DOI: 10.3390/genes12091429
- Patak J., Gilfert J., Byler M. et al. *MAGEL2*-related disorders: A study and case series. *Clin Genet* 2019;96(6):493–505. DOI: 10.1111/cge.13620
- Tacer K.F., Potts P.R. Cellular and disease functions of the Prader–Willi syndrome gene *MAGEL2*. *Biochem J* 2017;474:2177–90. DOI: 10.1042/BCJ20160616
- Lee S., Kozlov S., Hernandez L. et al. Expression and imprinting of *MAGEL2* suggest a role in Prader–Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum Mol Genet* 2000;9(12):1813–9. DOI: 10.1093/hmg/9.12.1813
- Crutcher E., Pal R., Naini F. et al. mTOR and autophagy pathways are dysregulated in murine and human models of Schaaf–Yang syndrome. *Sci Rep* 2019;9:15935. DOI: 10.1038/s41598-019-52287-2
- Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *New Eng J Med* 2013;368:2467–75. DOI: 10.1056/NEJMoa1302160
- Schaaf C.P., Marbach F. Schaaf–Yang syndrome. 2021 In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2023.
- McCarthy J., Lupo P.J., Kovar E. et al. Schaaf–Yang syndrome overview: Report of 78 individuals. *Am J Med Genet* 2018;176A:2564–74. DOI: 10.1002/ajmg.a.40650
- Negishi Y., Ieda D., Hori I. et al. Schaaf–Yang syndrome shows a Prader–Willi syndrome-like phenotype during infancy. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:277. DOI: 10.1186/s13023-019-1249-4
- Mejlachowicz D., Nolent F., Maluenda J. et al. Truncating mutations of *MAGEL2*, a gene within the Prader–Willi locus, are responsible for severe arthrogyrosis. *Am J Human Gen* 2015;97(4):616–20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.010
- Marbach F., Elgizouli M., Rech M. et al. The adult phenotype of Schaaf–Yang syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:294. DOI: 10.1186/s13023-020-01557-8
- Guo W., Nie Y., Yan Z. et al. Genetic testing and PGD for unexplained recurrent fetal malformations with *MAGEL2* gene mutation. *Sci China Life Sci* 2019;62:886–94. DOI: 10.1007/s11427-019-9541-0
- Kanber D., Giltay J., Wiczorek D. et al. A paternal deletion of *MKRN3*, *MAGEL2* and *NDN* does not result in Prader–Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17(5):582–90. DOI: 10.1038/ejhg.2008.232
- Butler M.G. Prader–Willi syndrome and chromosome 15q11.2 BP1–BP2 region: A review. *Int J Mol Sci* 2023;24(5):4271. DOI: 10.3390/ijms24054271
- Buiting K., Di Donato N., Beygo J. et al. Clinical phenotypes of *MAGEL2* mutations and deletions. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:40. DOI: 10.1186/1750-1172-9-40

### Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;  
Т.В. Маркова: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;  
Ф.М. Бостанова, А.С. Кучина, Л.А. Бессонова, О.Е. Агранович: получение и анализ данных;  
Е.А. Мельник: анализ данных, редактирование статьи;  
В.В. Забненкова, О.П. Рыжкова: проведение молекулярно-генетического анализа.

### Authors' contributions

E.L. Dadali: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;  
T.V. Markova: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, editing the article;  
F.M. Bostanov, A.S. Kuchina, L.A. Bessonova, O.E. Agranovich: obtaining and analyzing data;  
E.A. Melnik: analyzing data, editing the article;  
V.V. Zabnenkova, O.P. Ryzhkova: molecular genetic analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>  
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>  
Ф.М. Бостанова / F.M. Bostanova: <https://orcid.org/0000-0002-5337-1775>  
А.С. Кучина / A.S. Kuchina: <https://orcid.org/0000-0002-3153-7041>  
Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>  
Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>  
В.В. Забненкова / V.V. Zabnenkova: <https://orcid.org/0000-0002-0649-5062>  
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>  
О.Е. Агранович / O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию данных детей.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patients' parents signed informed consent for the publication of their children's data.