

Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо: случай, связанный с новым вариантом в гене *CHD5*

А.А. Кудакаева, И.С. Данцев, В.Ю. Воинова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Parenti—Migno neurodevelopmental disorder: a case associated with a new variant in the *CHD5* gene

A.A. Kudakaeva, I.S. Dantsev, V.Yu. Voinova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо — редкая синдромальная форма задержки психического развития детей, связанная с геном *CHD5*, частота которой не установлена. В настоящее время описано 16 больных с данной патологией. *CHD5* относится к консервативному семейству белков — ремодуляторов хроматина, входит в комплекс гистоновых деацетилаз NuRD, важен для ранней дифференцировки нейронов центральной нервной системы и является онкосупрессором. Недавно благодаря применению полноэкзомного секвенирования впервые была описана связь этого гена с синдромом нарушения интеллектуального развития Паренти—Миньо у больных с задержкой развития, психоневрологическими расстройствами, особенностями лицевого фенотипа и патологией черепа. Представлен уникальный случай заболевания, связанный с новым вариантом p.Arg1521Thr в гене *CHD5*, у девочки с интеллектуальными и неврологическими нарушениями, черепно-лицевыми дисморфиями, а также с ранее не описанными симптомами, такими как расщелина губы и неба, гидроцефалия и патология почек. Установить причину болезни позволило проведение полногеномного секвенирования, что отражает ценность метода в диагностике недифференцированных форм нарушений интеллекта.

Ключевые слова: дети, ген *CHD5*, нарушение интеллектуального развития, задержка психического развития, секвенирование, NGS.

Для цитирования: Кудакаева А.А., Данцев И.С., Воинова В.Ю. Аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития Паренти—Миньо: случай, связанный с новым вариантом нуклеотидной последовательности в гене *CHD5*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(4): 85–89. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–85–89

Parenti—Migno neurodevelopmental disorder is a rare syndromal form of intellectual disability in children, associated with the *CHD5* gene, the prevalence of which is not established. Currently, 16 patients with this pathology have been described. *CHD5* belongs to the conservative family of chromatin remodeler proteins, is part of the histone deacetylase NuRD complex, and is crucial for the early differentiation of neurons in the central nervous system and acts as a tumor suppressor. Recently, thanks to the application of whole-exome sequencing, the association of this gene with Parenti—Migno neurodevelopmental disorder was first described in patients with developmental delay, psycho-neurological disturbances, facial phenotype features, and skull pathology. We present a unique case of the disease associated with a new variant p.Arg1521Thr in the *CHD5* gene, in a girl with intellectual and neurological impairments, craniofacial dysmorphism, as well as previously undescribed symptoms such as cleft lip and palate, hydrocephalus, and renal pathology. The cause of the disease was determined through whole-genome sequencing, which highlights the value of this method in the diagnosis of undifferentiated forms of intellectual disabilities.

Key words: children, *CHD5* gene, neurodevelopmental disorder, intellectual developmental disorder, sequencing, NGS.

For citation: Kudakaeva A.A., Dantsev I.S., Voinova V.Yu. Parenti—Migno neurodevelopmental disorder: a case associated with a new variant in the *CHD5* Gene. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(4): 85–89 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–4–85–89

В последние годы благодаря развитию технологий полноэкзомного и полногеномного секвенирования стало возможным понять этиопатогенез недифференцированных форм нарушений психического развития у детей, что способствует формированию прогноза течения заболевания, эффективному ведению больных и медико-генетическому консуль-

тированию семей. Одна из таких нозологических форм, недавно выделенная из группы недифференцированной умственной отсталости благодаря применению полноэкзомного секвенирования — синдром нарушения интеллектуального развития Паренти—Миньо (OMIM: 619873), связанный с мутациями гена *CHD5* [1]. Этот ген кодирует CHD5 — хромодомен-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Кудакаева Алия Анваровна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0008–5168–535X

Данцев Илья Сергеевич — врач-генетик педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний, зав. лабораторией клинической

геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4024–5171

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зав. отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

хеликазы-ДНК-связывающий белок 5 (CHD — Chromodomain-Helicase-DNA binding), который относится к консервативному семейству белков — ремодуляторов хроматина CHD [2]. Ген *CHD5* картирован в регионе 1p36.3, состоит из 42 экзонов, которые соответствуют следующим доменам белка: N-концевой домен хеликазы, ассоциированной с хромодоменом, — CHDNT (4 и начало экзона 5), два PHD-домена цинковых пальцев — plant homeodomain (экзоны 8–9 и 9–10), два ДНК-связывающих хромодомена — Chd1 и Chd2 (экзоны 10 и 11–12), хеликазный АТФ-зависимый (экзоны 14–19), хеликазный С-концевой (экзоны 21–23), два консервативных домена с неизвестной функцией DUF1087 (экзоны 25–26) и DUF1086 (27 — начало экзона 31) и С-концевой домен В CHD-подобных хеликаз, связанных с хромодоменами, — CHDCT2 (экзоны 36–39) [3, 4]. Белок, кодируемый *CHD5*, экспрессируется в нейронах головного и спинного мозга, мозжечка, начиная с эмбриональной стадии развития. Протеин CHD5 входит в комплекс гистоновых деацетилаз NuRD (nucleosome remodeling and deacetylation), необходим для ранней дифференцировки нейронов центральной нервной системы (ЦНС), является онкосупрессором [3, 5, 6]. Снижение экспрессии *CHD5* обнаружено в клетках злокачественных новообразований различных локализаций, в частности в клетках нейробластомы его экспрессия минимальна или отсутствует [7].

Гаплонедостаточность гена *CHD5* при синдроме делеции 1p36 (OMIM: 607872) связывают с наличием интеллектуального дефицита [8, 9]. При этом синдроме также могут быть расщелина губы и неба, узкое высокое небо, гидроцефалия и вентрикуломегалия, но связь гена *CHD5* с этими проявлениями не была исследована [9–11]. Гетерозиготные варианты в этом гене описаны у пациентов с нарушением интеллектуального развития Паренти–Миньо (OMIM: 619873).

Для последнего характерны задержка речевого и моторного развития, поведенческие расстройства, снижение интеллекта, эпилепсия, мышечная гипотония, неспецифические особенности лицевого фенотипа, в отдельных случаях — краниосиноз [1]. В статье I. Parenti и соавт. [1] сообщается о 16 пациентах, и это единственная публикация, посвященная этой патологии.

Цель настоящей работы: анализ фенотипа редкого заболевания — синдрома нарушения интеллектуального развития Паренти–Миньо, а также оценка роли современных генетических исследований, таких как полногеномное секвенирование, в трудных случаях диагностики наследственных нарушений психического развития детей. Представленный случай является уникальным, он связан с новым гетерозиготным вариантом в гене *CHD5* у девочки с задержкой интеллектуального развития, двигательными и поведенческими нарушениями, расщелиной губы и неба, гидроцефалией и патологией почек.

Клинический случай. Пробанд А., девочка 8 лет, наблюдалась в отделении врожденных и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева с жалобами на особенности внешности, задержку развития, интеллектуальную недостаточность, нарушение речи, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность, возбудимость, нарушение мелкой моторики.

Генеалогический анамнез. Старший сибс (рис. 1, III. 1) страдает дислексией, дисграфией, недифференцированной дисплазией соединительной ткани. У отца (рис. 1, II. 1) есть признаки аллергопатологии.

Анамнез жизни. Брак неродственный. Настоящая беременность вторая с неблагоприятным течением. У матери был гестационный сахарный диабет, в связи с чем получала препараты инсулина. На 22-й неделе беременности при ультразвуковом исследовании

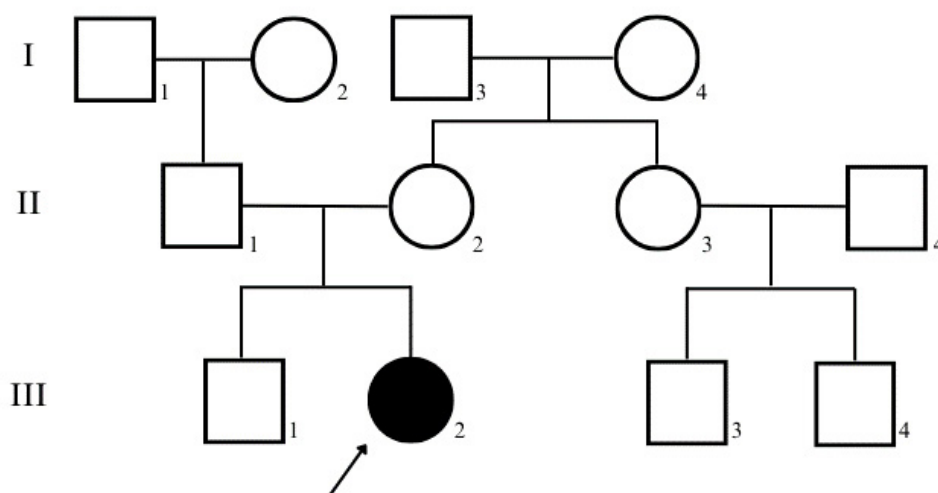


Рис. 1. Родословная девочки А.
Fig. 1. Family tree.

плода была выявлена расщелина неба, а с 33-й недели обнаружены признаки многоводия. Девочка родилась на 36-й неделе естественным путем, по шкале Апгар состояние было оценено на 7/7 баллов. Масса тела при рождении составила 2970 г, длина — 48 см.

Девочка развивалась с задержкой становления моторных и психоречевых навыков. С 4-го месяцев стала самостоятельно удерживать голову, села в 10 мес, пошла в 22 мес, первые слова произнесла в 12 мес, но в 14 мес произошла кратковременная утрата речевого навыка после операции увулопалатопластики. В 24 мес появилась фразовая речь.

Аллергологический анамнез: при приеме глицерола и прозерина отмечались высыпания по типу крапивницы, на стугерон — отек Квинке.

Анамнез заболевания. Первые признаки заболевания выявлены еще при плановом обследовании во время беременности, а при осмотре в родильном зале подтвердилось наличие сквозной расщелины верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти и неба слева. На 4-е сутки жизни ребенка развилась пневмония, которая сопровождалась апноэ, дыхательной недостаточностью 1–2-й степени, неонатальными судорогами. Девочке прово-

дилась искусственная вентиляция легких в течение 14 дней. Кроме того, пациентка наблюдалась до 24-х суток жизни в отделении патологии новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, внутрижелудочковым кровоизлиянием 2-й степени, общим отеочным синдромом, кефалогематомой теменной области справа и слева. В родильном доме был определен нормальный женский кариотип 46,XX. В 4 года перенесла иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

Результаты ранее проведенных исследований. В 2 года по данным ультразвукового исследования почек у ребенка выявлен нефрокальциноз. В 2 года 6 мес выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, по результатам которой визуализированы арахноидальная киста височной области и умеренная внутренняя сообщающаяся гидроцефалия. Через год при повторной магнитно-резонансной томографии головного мозга отметили перивентрикулярную лейкомаляцию с перивентрикулярным глиозом, гипоплазией передних отделов лобных и височных долей, мозолистого тела, червя мозжечка, вентрикуломегалию, корковую дисплазию. В 5 лет обнаружены магнитно-резонансные признаки выра-



Рис. 2. Особенности лицевого фенотипа (а) и телосложения (б) пробанда.

а — глубоко расположенные глаза, гипоплазия средней части лица, приплюснутый кончик носа, широкая переносица, недоразвитие верхней челюсти; б — обращает внимание усиленный поясничный лордоз.

Fig. 2 Facial phenotype features (a) and features of proband's body build (b) of proband.

f — deep set eyes, flat midface, depressed nasal tip, broad nasal bridge, hypoplastic maxilla; b — an exaggerated lumbar lordosis.

женной внутренней гидроцефалии. В 3 года при электроэнцефалографии в состоянии сна впервые зарегистрировали эпилептиформную активность, которая не выявилась при повторном исследовании. При анализе сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии были исключены болезни обмена.

Данные осмотра. Физическое развитие ребенка было оценено как среднее, дисгармоничное за счет избытка массы. Масса тела 32 кг, что соответствовало 90–97%, при росте 126 см (50–75%). Окружность головы была 56 см (>97%).

У ребенка обнаружены черепно-лицевые дисморфии (рис. 2, а), такие как макроцефалия, глубоко расположенные глаза, гипоплазия средней части лица, приплюснутый кончик носа, широкая переносица, высокое небо, недоразвитие верхней челюсти, скорректированная расщелина мягкого и твердого неба, расщелина верхней губы. Обращали внимание повышенная подвижность суставов (6 баллов по шкале Бейтона), вальгусная деформация нижних конечностей, плоско-эквинусно-вальгусные установки стоп, правосторонний сколиоз и усиленный поясничный лордоз (рис. 2, б).

Не выявлено патологии органов дыхания, пищеварения, мочевого выделения, слуха и зрения.

В неврологическом статусе отмечались сниженный тонус мышц, нарушение походки по типу атактической с расширенной базой, наружной ротацией бедер, торсионными движениями таза. В момент осмотра отмечено общее недоразвитие речи II степени, сопровождающееся ринолалией и дислексией. Девочка говорила фразами, но речь была насыщена аграмматизмами, прослеживались персеверации и затухание к концу высказывания.

Данные исследований. При лабораторной диагностике клинически значимые отклонения не обнаружены. На электрокардиограмме регистрировался синусовый регулярный ритм с частотой сердечных сокращений 90–98 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, синдром ранней реполяризации желудочков. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек определены увеличение размеров и очаговые изменения печени, диффузные изменения поджелудочной железы, признаки патологии почек в виде утолщения паренхимы и симптома «белых пирамидок», в связи с чем предположено наличие мелких кальцинатов в паренхиме. Кроме того, обнаружена взвесь в мочевом пузыре.

Дополнительно ребенку проведены рентгенография коленных суставов и кистей рук с захватом костей предплечий, денситометрия поясничного отдела позвоночника и всего тела, электроэнцефалография бодрствования, результаты которых были в пределах возрастной нормы.

С целью уточнения генетического диагноза выполнен хромосомный микроматричный анализ, по результатам которого выявлена микродуплика-

ция Xq27.3 размером 8 250 пар нуклеотидов (п.н.) с геномной локализацией 147 020 287–147 028 536. Указанная перестройка затронула ген *FMRI* (OMIM: 309550), вариации последовательности которого ассоциированы с X-сцепленными заболеваниями: fragile X syndrome (OMIM: 300624), fragile X tremor/ataxia syndrome (OMIM: 300623), premature ovarian failure 1 (OMIM: 311360).

Принимая во внимание несоответствие генотипа пробанда его фенотипу, генетическое исследование продолжили методом полногеномного секвенирования. В ходе анализа обнаружен ранее не описанный в литературе вариант нуклеотидной последовательности с.4562A>C в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.Arg1521Thr в экзоне 31 гена *CHD5*. Известно, что патогенные варианты в гене *CHD5* приводят к развитию ауто-сомно-доминантного синдрома нарушения развития нервной системы Паренти–Миньо (OMIM: 619873). В базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1 данный вариант не встречался, располагался в полуконсервативном сайте (GERP++). Ряд компьютерных алгоритмов (CADD, FATHMM, SIFT, LRT, MetaSVM, MutationTaster, PROVEAN, Polyphen) прогнозировал патогенное влияние этой перестройки на белок. При анализе сегрегации методом секвенирования по Сэнгеру был доказан *de novo* статус выявленного варианта.

Обсуждение

Клиническая картина пробанда соответствовала синдрому нарушения развития нервной системы Паренти–Миньо (OMIM: 619873), но включала некоторые ранее не описанные особенности: расщелину губы и неба, внутреннюю гидроцефалию, нефрокальциноз. Выявленный методом полногеномного секвенирования вариант с.4562A>C (p.Arg1521Thr) в экзоне 31 гена *CHD5* имеет статус *de novo*. Следует отметить, что эта замена локализована в консервативном домене DUF1086. В экзоне 31 гена *CHD5* у описанных в научной литературе пациентов перестройки выявлены не были, однако есть два случая с миссенс-вариантами в функциональном домене DUF1086, клинические проявления при этом частично напоминали фенотип пробанда [1]. Расщелина губы и неба ранее не описана у больных с вариантами в гене *CHD5*, но есть исследование, доказывающее важную роль данного гена в развитии черепнолицевой области во время эмбриогенеза у рыбок *Danio rerio* [12]. Эти данные позволили нам рассматривать обнаруженный у ребенка генетический вариант как причину заболевания.

Что касается выявленной ранее микродупликации Xq27.3, ее клиническая значимость ставилась под сомнение и не подтвердилась при сопоставлении фенотипа пробанда с описанием других больных. По имеющимся данным литературы, микродуплика-

ции гена *FMRI* у лиц женского пола имеют размеры около 300 тыс. п.н. и характеризуются задержкой психоречевого развития от умеренной до глубокой степени, трудностями при обучении, аутистическими особенностями поведения, эпилепсией и неспецифическими дисморфиями лица [13].

Поскольку активно обсуждается роль гена *CHD5* в развитии новообразований, можно предположить повышенный риск возникновения злокачественных опухолей различных локализаций у пробанда, что заставляет рекомендовать динамическое наблюдение онкологом и проведение профилактических мероприятий [7].

Заключение

Таким образом, нарушение интеллектуального развития Паренти–Миньо у ребенка, связанное

с новым вариантом в гене *CHD5*, имеет клинические особенности — расщелину губы и неба, внутреннюю гидроцефалию, нефрокальциноз, которые не были ранее описаны. Необходимы дальнейшие наблюдения за пациентами с мутациями гена *CHD5* для понимания, являются ли эти признаки патогномичными для данного заболевания. Следует также отметить, что в представленном случае диагностика нарушения интеллектуального развития Паренти–Миньо без технологии NGS (next generation sequencing) была бы крайне затруднительной, что отражает ценность метода в диагностике недифференцированных форм нарушений интеллекта. Это подтверждается также тем, что данное заболевание было недавно открыто благодаря полногеномным/полноэкзомным исследованиям международной когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Parenti I., Lehalle D., Nava C., Torti E., Leitão E., Person R. et al. Missense and truncating variants in CHD5 in a dominant neurodevelopmental disorder with intellectual disability, behavioral disturbances, and epilepsy. *Hum Genet* 2021; 140(7): 1109–1120. DOI: 10.1007/s00439-021-02283-2
2. Woodage T., Basrai M.A., Baxevanis A.D., Hieter P., Collins F.S. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(21): 11472–11477. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11472
3. Thompson P.M., Gotoh T., Kok M., White P.S., Brodeur G.M. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system. *Oncogene* 2003; 22(7): 1002–1011. DOI: 10.1038/sj.onc.1206211
4. Person T.M., Otero M.G., Grand K., Choi A., Graham J.M. Jr, Young J.I., Mackay J.P. The NuRD complex and macrocephaly associated neurodevelopmental disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; 181(4): 548–556. DOI: 10.1002/ajmg.c.31752
5. Shrestha P., Jaganathan A., Huilgol D., Ballon C., Hwangbo Y., Mills A.A. Chd5 Regulates the Transcription Factor Six3 to Promote Neuronal Differentiation. *Stem Cells* 2023; 41(3): 242–251. DOI: 10.1093/stemcells/sxad002
6. Bagchi A., Papazoglu C., Wu Y., Capurso D., Brodt M., Francis D. et al. CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36. *Cell* 2007; 128(3): 459–475. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.052
7. Kolla V., Zhuang T., Higashi M., Naraparaju K., Brodeur G.M. Role of CHD5 in human cancers: 10 years later. *Cancer Res* 2014; 74(3): 652–658. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3056
8. Shimada S., Shimojima K., Okamoto N., Sangu N., Hirasawa K., Matsuo M. et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2015; 37(5): 515–526. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.002
9. Jacquin C., Landais E., Poirsier C., Afenjar A., Akhavi A., Bednarek N. et al. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; 191(2): 445–458. DOI: 10.1002/ajmg.a.63041
10. Heilstedt H.A., Ballif B.C., Howard L.A., Kashork C.D., Shaffer L.G. 1p36 deletion syndrome: Review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; 191(2): 445–458. DOI: 10.1002/ajmg.a.63041
11. Battaglia A., Hoyme H.E., Dallapiccola B., Zackai E., Hudgins L., McDonald-McGinn D. et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation [published correction appears in *Pediatrics*. 2008 May;121(5):1081. Braley, Lisa L [corrected to Brailey, Lisa L]]. *Pediatrics* 2008; 121(2): 404–410. DOI: 10.1542/peds.2007-0929
12. Bishop B., Ho K.K., Tyler K., Smith A., Bonilla S., Leung Y.F., Ogas J. The chromatin remodeler chd5 is necessary for proper head development during embryogenesis of *Danio rerio*. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849(8): 1040–1050. DOI: 10.1016/j.bbagr.2015.06.006
13. Nagamani S.C., Erez A., Probst F.J., Bader P., Evans P., Baker L.A. et al. Small genomic rearrangements involving *FMRI* support the importance of its gene dosage for normal neurocognitive function. *Neurogenetics* 2012; 13(4): 333–339. DOI: 10.1007/s10048-012-0340-y

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Благодарности

Авторы выражают благодарность фонду «Геном жизни» за проведение бесплатного секвенирования полного генома.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Genome of Life Foundation for conducting free whole genome sequencing.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.