

Случай редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна у ребенка из семьи облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей

М.П. Сафонова¹, А.Е. Сипягина¹, Л.С. Балева¹, И.В. Канивец²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «Геномед», Москва, Россия

The case of rare genetic mutation in a child with the Wolf–Hirschhorn syndrome from the family irradiated during the Chernobyl accident

M.P. Safonova¹, A.E. Sipyagina¹, L.S. Baleva¹, I.V. Kanivets²

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Genomed, Moscow, Russia

Синдром Вольфа–Хиршхорна – редкое генетическое заболевание, возникающее в результате делеции конца короткого плеча 4-й хромосомы и проявляющееся многочисленными врожденными пороками развития, задержкой физического и психомоторного развития. Описывается клинический опыт ведения пациента с синдромом Вольфа–Хиршхорна, рожденного у облученных родителей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории после аварии на Чернобыльской АЭС. Представлены патогенетические аспекты развития заболевания и продемонстрирована необходимость и возможность своевременной диагностики.

Ключевые слова: ребенок, синдром Вольфа–Хиршхорна фенотип, генотип, задержка физического и психомоторного развития, молекулярно-генетическая диагностика, ген WHSCR.

Для цитирования: Сафонова М.П., Сипягина А.Е., Балева Л.С., Канивец И.В. Случай редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна у ребенка из семьи облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС родителей. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 104–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-104-108

Wolf – Hirschhorn syndrome is a rare genetic disease caused by the deletion of the end of the short arm of the 4th chromosome; it is manifested by numerous congenital malformations, delayed physical and psychomotor development. The article describes clinical experience of managing a patient with Wolff – Hirschhorn syndrome born to exposed parents who lived in a territory contaminated with radionuclides after the Chernobyl accident. The article describes pathogenetic aspects of the development of the disease and the need for timely diagnostics.

Key words: child, Wolf–Hirschhorn syndrome phenotype, genotype, delay of physical and psychomotor development, molecular genetic diagnostics, WHSCR gene.

For citation: Safonova M.P., Sipyagina A.E., Baleva L.S., Kanivets I.V. The case of rare genetic mutation in a child with the Wolf–Hirschhorn syndrome from the family irradiated during the Chernobyl accident. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 104–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-104-108

Большинство генетических синдромов сопровождается тяжелыми нарушениями нервно-психического, физического развития и представляют большую социальную проблему для современного общества [1]. Генетическая патология занимает зна-

чительный удельный вес в структуре младенческой и детской смертности.

Синдром Вольфа–Хиршхорна характеризуется многочисленными врожденными пороками развития и выраженной задержкой физического и психомоторного развития, возникающими в результате частичной потери генетического материала из дистальной части короткого плеча 4-й хромосомы – делеции, охватывающей область 4p16.3. Известно, что 90% делеций возникает *de novo*, около 10% происходит в результате транслокаций у родителей (1:2 – мужчины; женщины). Наряду с делецией хромосом патология может быть обусловлена инверсиями, дупликациями, изохромосомами. В более 95% случаев синдром диагностируется с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием специфических зондов Вольфа–Хиршхорна для критического хромосомного региона – WHSCR.

Синдром Вольфа–Хиршхорна считается редким: частота его составляет 1:20 тыс. – 1:50 тыс. ново-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Сафонова Манушак Петросовна – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9779-9899 safonova@pedklin.ru

Сипягина Алла Евгеньевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7728-7984

Балева Лариса Степановна – д.м.н., зав. отделом радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9914-0123

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Канивец Илья Вячеславович – рук. отдела генетики ООО «Геномед»

105005 г Москва, Бауманская улица, 50/12 стр.1

рожденных. Основные проявления синдрома: умственная отсталость от легкой до тяжелой степени, мышечная гипотония, задержка физического развития, судороги и характерный лицевой фенотип. Синдром Вольфа–Хиршхорна чаще вызывается концевыми делециями региона 4p16.3, встречаются более продолжительные делеции, вплоть до 4p14. О случаях промежуточных делеций сообщается реже [2–4].

В результате картирования были выявлены две перекрывающиеся делеции в регионе WHSCR разного размера, определяющие критическую область синдрома Вольфа–Хиршхорна 1 и 2 (WHSCR1–2) [2, 3, 5]. Предполагается, что эти регионы ответственны как минимум за два основных клинических проявления синдрома – задержку психофизического развития и лицевой дизморфизм [4].

Клиническая картина и степень тяжести заболевания определяются размером делеции. По данным литературы [5], делеция размером от 5 до 18 Мб приводит к тяжелым порокам развития и тяжелой психомоторной задержке, в то время как небольшая делеция $\leq 3,5$ Мб обычно ассоциируется с мягким фенотипом, при котором не развиваются тяжелые врожденные пороки. В результате крупных делеций, которые превышают 22–25 Мб, развивается тяжелый фенотип, который вызывает трудности в диагностике из-за множественности и выраженности клинических проявлений. Крупную делецию можно обнаружить с помощью классического хромосомного анализа. Делеции малых полос выявляют только молекулярными зондами.

Формирование синдрома связывают прежде всего с мутацией в гене *WHSC1* (Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 1), известном также как *NSD2* (Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 2, или гистон-лизин-N-метилтрансфераза) и *MMSET* [6], который регулирует формирование трех белков группы гистонов (MMSET I, MMSET II, RE-ПВР), влияющих на регуляторную активность других генов. Белки играют важную роль в нормальном развитии клеток во многих тканях организма. Кроме того, мутации в гене *WHSC1*, вызванные транслокацией $tr(4;14)(p16.3;q32.3)$, с высоким уровнем экспрессии гена *MMSET* отмечаются у больных множественной плазмноклеточной миеломой. Экспрессия гена *MMSET* вносит вклад в активацию процесса эксцизионной репарации ДНК при действии ионизирующего излучения, высоко экспрессируясь в опухолях различных типов (карциномах желудочно-кишечного тракта, легких, печени, женских половых органов).

Функциональные исследования *in vivo* показали, что делеция в гене *WHSC1* играет ключевую роль в развитии иммунодефицита у пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна [5].

Ген *WHSC2* (Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 2), или Negative elongation factor polyper-

ptide A (NELFA) регистрируется в клетках и тканях формирующегося организма повсеместно. Мутация связана с гемизиготной делецией дистальной части короткого плеча 4-й хромосомы. Картированный ген в критическом регионе WHS может играть роль в фенотипе синдрома Вольфа–Хиршхорна, а также синдрома Pitt-Rogers-Danks – редкого генетического синдрома, характеризующегося задержкой фетального роста, умственного развития, изменением черт лицевого скелета.

Предполагается, что делеция в гемизиготном состоянии в гене *LETMI* (Leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1) является составной частью синдрома Вольфа–Хиршхорна, с чем ассоциировано возникновение судорог [6]. Ген *LETMI* обладает регуляторной активностью; экспрессирован в митохондриях. Его функция связана с обеспечением работы Ca^{2+}/H^{+} насоса и K^{+}/H^{+} насоса. В связи с этим у таких пациентов показано купирование судорог препаратами вальпроевой кислоты.

Хромосомный регион 4p16.3 также содержит ген *DFNA6*, мутации в котором приводят к развитию наследственной несиндромальной потери слуха.

Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна не более 25–30 лет; при тяжелых пороках сердца, почек может составлять не более года. Синдром Вольфа–Хиршхорна связан с мертворождением, высокой перинатальной смертностью. Смертность в течение первых 2 лет жизни ожидается на уровне 34%. Тем не менее, поскольку многие дети умирают прежде, чем аномалия будет диагностирована, истинная смертность недооценивается. Самыми частыми причинами летального исхода служат пороки сердца, аспирационная пневмония, инфекционные заболевания и приступы судорог.

В качестве примера приводим демонстрацию клинического случая редкой генетической мутации при синдроме Вольфа–Хиршхорна.

Клинический случай. Мальчик родился и постоянно проживает в зоне отселения, в регионе с уровнем загрязнения почвы по цезию-137 1665 кБк/м² в результате аварии на Чернобыльской АЭС. По данным родословной отмечена отягощенная наследственность: по материнской линии прослеживаются заболевания желудочно-кишечного тракта, сосудистая патология, бабушка по отцовской линии страдает сахарным диабетом 2-го типа.

Из анамнеза известно, что ребенок от 5-й беременности (две первые беременности у женщины закончились нормальными срочными родами, две последующих – спонтанными абортами на раннем сроке гестации).

Данная беременность протекала на фоне угрозы прерывания на всем протяжении. Роды III срочные, самопроизвольные в головном предлежании.

Ребенок родился с нормальными антропометрическими характеристиками и достаточно высокой оценкой по шкале Апгар (8/10 баллов). Масса тела при рождении – 3050 г, длина – 50 см. С первых месяцев жизни отмечалось отставание ребенка в физическом и нервно-психическом развитии. По причине гипогалактии у матери грудное вскармливание прекращено в возрасте 4 мес. На фоне подбора смесей, введения прикорма отмечалось эпизодическое разжижение стула, ребенок отказывался от еды.

В возрасте 1 года 4 мес впервые обследован в отделении реабилитации радиационного риска НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева. При поступлении жалобы на задержку психоречевого и физического развития, сниженный аппетит. При осмотре ребенка обращало внимание наличие множественных микроаномалий лица и черепа: высокая фронтальная линия роста волос, лицо имеет сходство с элементами шлема греческого воина, эпикант, косые глазные щели, низко посаженные уши, деформированные ушные раковины, гипертелоризм глаз и сосков, широкое переносье, «карпий» рот, дистрофия зубной эмали, клинодактилия мизинцев.

При осмотре: отставание в физическом развитии (масса тела 7 кг, ниже 3-го перцентиля, дефицит массы 30%, рост 74 см, соответствовал 25-му перцентилю). Окружность головы и грудной клетки – ниже 3-го перцентиля (окружность грудной клетки 46 см, окружность головы 45 см). Голова микроцефальной формы, большой родничок открыт: 1,0×1,0 см. Подкожная жировая клетчатка выражена недостаточно. Кожные покровы бледные, чистые. Аускультативно в легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Гепатоспленомегалии не отмечено. Стул, диурез в норме.

В неврологическом статусе: микроцефалия, мышечная гипотония, низкие сухожильные рефлексы; эмоции не дифференцированы, навыки самообслуживания не сформированы. Отмечалась темповая задержка психомоторного развития. Этапы нервно-психического развития: удерживает голову с 4 мес, самостоятельно сидит с 10 мес, ходит с опорой с 16 мес, произносит отдельные слоги с 18 мес.

По данным лабораторных исследований: в клиническом и биохимическом анализах крови патологические изменения не выявлены. Анализ крови на тиреоидные гормоны без отклонений. При иммунологическом исследовании крови отмечено повышение уровня общего иммуноглобулина Е до 117,6 МЕ/мл (норма до 7,3 МЕ/мл). С целью исключения синдрома мальабсорбции проведено дополнительное обследование: маркеры глютенной энтеропатии (кровь на антитела к пептидам глиа-

дина, тканевой трансглутаминазе и эндомизию) – отрицательные.

На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) очаговых изменений интенсивности МР-сигнала от вещества головного мозга, мозжечка, ствола головного мозга не выявлено. Дифференциация на корковое и мозговое вещество выражена удовлетворительно. Боковые желудочки симметричны, не расширены. Отмечено истончение мозолистого тела в средней трети. По данным электроэнцефалограммы: основная активность в рамках возрастной нормы. Межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

С целью исключения пороков развития внутренних органов проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: выявлены ротация правой почки, утолщение стенок собирательной системы почек. При электро- и эхокардиографическом обследовании патологические изменения не найдены. Эзофагогастроуденоскопия: без патологии. Экспресс-тест на лактазную недостаточность – отрицательный. По результатам морфологического исследования слизистой оболочки кишечника выявлен хронический энтерит.

Данные акушерского анамнеза матери, совокупность фенотипических признаков и результатов проведенного обследования обусловили необходимость исключения у ребенка хромосомной патологии. Проведено цитогенетическое кариотипирование: кариотип 46,XY,15 сепh+; наличие хромосомной нестабильности.

Для уточнения диагноза было проведено полноэкзомное секвенирование в лаборатории «Геномед». Проведен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с задержкой психомоторного и физического развития, комплексом выявленных аномалий развития. У пациента обнаружена ранее не описанная и не зарегистрированная в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC гетерозиготная мутация *de novo* в 19-м экзоне гена *WHSC1* (chr4:1976629C>T), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 1138-м кодоне (p.Arg1138Ter, NM_001042424.2). Согласно базе данных OMIM, точковые мутации в гене *WHSC1* не зарегистрированы у пациентов с моногенными заболеваниями. Однако делеции, включающие ген *WHSC1* или его участок (вместе с другими генами), описаны у пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна (OMIM 194190). Статус *de novo* мутации, наблюдаемый у пробандов, был подтвержден с помощью секвенирования по Сэнгеру – у родителей пробанда изменений не выявлено.

При катamnестическом наблюдении за ребенком в течение 2 лет (2017–2018 гг.) отмечается сохраняющаяся задержка психоречевого развития, недостаточная прибавка массы тела.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость индивидуального подхода к диагностике синдрома Вольфа–Хиршхорна и его прогнозированию, так как клиническая картина может значительно варьировать. Вероятно, микроделеции с мягким фенотипом и менее яркой клинической картиной могут быть пропущены при проведении стандартной цитогенетической диагностики. Для верификации диагноза требуется молекулярно-цитогенетические методы с последующим подтверждением по Сэнгеру и изучением генотипа родителей.

В нашем случае у ребенка, рожденного у облученных в детском возрасте родителей, проживающих в регионе радионуклидной контаминации после аварии на ЧАЭС, выявлена ранее не описанная точечная мутация в гене *WHSC1*, которая спровоцировала появление неполной клинической симптоматики, развитие синдромальной задержки умственного и физического развития у пациента. В связи с наличием точечной нонсенс-мутации в 19-м экзоне гена *WHSC1*, приводящей к появлению сайта преждевременной терминации трансляции («стоп-кодона»), речь может идти о каскаде измененных клеточных процессов (регуляция, дифференциация и др.), обуславливающих имеющийся у ребенка клинический симптомокомплекс. Учитывая постоянное продолжающееся внешнее и внутреннее радиационное облучение в связи с проживанием в зоне радиацион-

ного загрязнения, нельзя в дальнейшем исключить высокий риск развития злокачественных новообразований у ребенка [7].

Заключение

Представленный нами клинический случай позволяет предположить, что мутации в гене *WHSC1* обуславливают умственную отсталость в симптомокомплексе у пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна с умеренно выраженным фенотипом. По-видимому, указанный ген ответственен за формирование интеллектуальной недостаточности.

В настоящее время обсуждается мультигенная природа синдрома Вольфа–Хиршхорна [3, 8, 9, 10], в соответствии с которой предполагается, что обнаруженный локус *WHSC1* либо содержит регуляторные последовательности, которые влияют на экспрессию генов критического региона *WHSCR1–2*, либо является аддитивным к делециям в указанном регионе, увеличивая фенотипическую экспрессию. Обсуждаемая мультигенная природа синдрома Вольфа–Хиршхорна ассоциируется с концепцией [11, 12], согласно которой основные неблагоприятные генетические эффекты вследствие радиационного воздействия у человека чаще всего принимают форму мультисистемных, мультигенных аномалий развития с изменением активности регуляторных сетей, обуславливающих экспрессию генов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Патофизиология. Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 848. [Pathophysiology. V.V. Novitskiy, E.D. Goldberg, O.I. Urasova (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 848 (in Russ.)]
2. Lozier E.R., Kononov F.A., Kanivets I.V., Pyankov D.V., Koshkin P.A., Korostelev S.A. et al. De novo nonsense mutation in *WHSC1* (*NSD2*) in patient with intellectual disability and dysmorphic features. *J Hum Genet* 2018; 63(8): 919–922. DOI: 10.1038/s10038-018-0464-5
3. Yamamoto-Shimajima K., Kouwaki M., Kawashima Y., Ito mi K., Momosaki K., Ozasa S., Okamoto N. et al. Natural histories of patients with Wolf–Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto)* 2018; 31. DOI: 10.1111/cga.1231
4. Andersen E.F., Carey J.C., Earl D.L., Corzo D. Deletions involving genes *WHSC1* and *LETM1* may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf–Hirschhorn Syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(4): 464–470. DOI: 10.1038/ejhg.2013.192
5. Campos-Sanchez E., Deleyto-Seldas N., Dominguez V., Carrilode-Santa-Pau E., Ura K., Rocha P.P. et al. Wolf–Hirschhorn Syndrome Candidate 1 is necessary for correct hematopoietic and B cell development. *Cell Rep* 2017; 19: 1586–1601. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.069
6. Zollino M., Murdolo M., Marangi G., Pecile V., Galasso C., Mazzanti L., Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf–Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148C(4): 257–269. DOI: 10.1002/ajmg.c.30190
7. Battaglia A., Carey J.C. Risk of hepatic neoplasms in Wolf–Hirschhorn syndrome (4p). *Am J Med Genet A* 2018; 176(11): 2389–2394. DOI: 10.1002/ajmg.a.40469
8. Sheth F., Akinde O.R., Datar C., Adeteye O.V., Sheth O. Genotype-Phenotype Characterization of Wolf–Hirschhorn Syndrome Confirmed by FISH: Case Reports. *Case Rep Genet* 2012; 2012: 878796. DOI: 10.1155/2012/878796
9. Bergemann A.D., Cole F., Hirschhorn K. The etiology of Wolf–Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21(3): 188–195. DOI: 10.101106/j.tig.2005.01.008
10. Hannes F., Hammond P., Quarrell O., Fryns J.P., Devriendt K., Vermeesch J.R. A microdeletion proximal of the critical deletion region is associated with mild Wolf–Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(5): 996–1004. DOI: 10.1002/ajmg.a.35299
11. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. Челябинск: Книга, 2012; 384. [The ICRP report on tissue reactions, early and late effects in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection. A.V. Akleev, M.F. Kiselev (eds). Chelyabinsk: Kniga, 2012; 384 (in Russ.)]

12. Аклеев А.В., Азизова Т.В., Алексахин Р.М., Иванов В.К., Котеров А.Н., Крышев И.И. и др. Итоги 61-й сессии Научного комитета по действию атомной радиации (НКДАР) ООН (Вена, 2014). Медицинская радиология и радиационная безопасность 2014; 59(5): 74–82. [Akleev A.V., Azizova T.V., Alexakhin R.M., Ivanov V.K., Koterov A.N.,

Kryshev I.I. et al. The results of the 61-st session of the UN Scientific Committee on the atomic radiation effects (UNSCEAR) (Vienna, 2014). Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost' (Medical radiology and radiation safety) 2014; 59(5): 74–82 (in Russ.)]

Поступила: 27.06.19

Received on: 2019.06.27

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках ГосЗадания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга ВПР в РФ)» № АААА-А18-118051590124-1.

Source of financing:

The work was carried out within the framework of the State Task “The Importance of congenital malformations prevention on the basis of epidemiological data evaluation (according to the monitoring of CDM in Russia)» № ААА-А-А18-118051590124-1.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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