

Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM:616 266), обусловленного мутациями в гене *NALCN*

А.О. Боровиков¹, И.В. Шаркова¹, О.П. Рыжкова¹, А.Л. Чухрова¹, О.А. Щагина¹,
Т.В. Маркова¹, Е.Л. Дадали^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115 478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117 997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Артем Олегович Боровиков borovikov33@gmail.com

Представлено описание клинико-генетических характеристик синдрома врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития 2 пациентов из России. В результате полноэкзомного секвенирования ДНК у пациентов обнаружены 2 гетерозиготные миссенс-мутации с.4355T>C и с.3541C>G в гене *NALCN*, приводящие к аминокислотным заменам в функционально значимом центре белковой молекулы. Обсуждается влияние выявленных мутаций в гене *NALCN* на функцию его белка и подходы к дифференциальной диагностике синдрома врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития с моногенными вариантами дистальных артрогрипозов с аутосомно-доминантным типом наследования.

Ключевые слова: синдром врожденных контрактур конечностей и лица в сочетании с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития, аутосомно-доминантный тип наследования, ген *NALCN*

Для цитирования: Боровиков А.О., Шаркова И.В., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики синдрома контрактур конечностей и лица, гипотонии и задержки психомоторного развития (OMIM:616 266), обусловленного мутациями в гене *NALCN*. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):83–91.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-83-91

Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypotonia and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the *NALCN* gene.

A. O. Borovikov¹, I. V. Sharkova¹, O. P. Ryzhkova¹, A. L. Chukhrova¹, O. A. Schagina¹, T. V. Markova¹, E. L. Dadali^{1,2}

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115 478, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117 997, Russia

A description of the clinical and genetic characteristics of the syndrome of congenital contractures of the limbs and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation of 2 patients from Russia is presented. As a result of full-exome DNA sequencing, 2 heterozygous missense mutations c.4355T C and c.3541C G were found in the *NALCN* gene, leading to amino acid substitutions at the functionally important center of the protein molecule. The effect of identified mutations in the *NALCN* gene on the function of its protein and approaches to the differential diagnosis of congenital contracture syndrome of the extremities and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation with monogenic variants of distal arthrogryposis with autosomal dominant type of inheritance are discussed.

Key words: syndrome of congenital contractures of the limbs and face in combination with muscular hypotonia and psychomotor retardation, autosomal dominant type of inheritance, *NALCN* gene

For citation: Borovikov A. O., Sharkova I. V., Ryzhkova O. P. et al. Clinical and genetic characteristics of the syndrome of contractures of the limbs and face, hypotonia and psychomotor retardation (OMIM: 616 266), caused by mutations in the *NALCN* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(1):83–91.

Введение

Синдром врожденных контрактур конечностей и лица, мышечной гипотонии и задержки психомоторного развития (ККЛГЗР) — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *NALCN*. Мутации в этом гене впервые идентифицированы J. Chong и соавт. в 2015 г. у 5 неродственных больных, клинические проявления характеризовались контрактурами конечностей и лица, мышечной гипотонией и грубой задержкой психомоторного развития [1]. Все больные наблюдались с диагнозом синдрома Фримена—Шелдона, однако мутаций в гене *MYH3* у них обнаружено не было. К настоящему времени идентифицировано еще 14 гетерозиготных миссенс-мутаций в гене *NALCN*, возникших *de novo* у больных со сходными клиническими проявлениями [2]. В 2013 г. С. Kogoglu и соавт. обнаружили мутацию с. 1924C>T в гомозиготном состоянии в гене *NALCN* у 2 sibсов из Турции с задержкой психомоторного и речевого развития, атрофией дисков зрительных нервов, судорогами, гипотонией мышц туловища и спастикой в мышцах конечностей, однако не имеющих проявлений дистального артрогрипоза [3]. Таким образом, к настоящему времени идентифицировано 2 нозологические формы, обусловленные мутациями в гене *NALCN* с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген *NALCN* локализован на хромосоме 13q32.3–q33.1. Его белковый продукт принадлежит к семейству 24 трансмембранных потенциалзависимых ионных каналов, обеспечивающих перманентный ток натрия через мембрану нейронов, регулируя их возбудимость и формируя потенциал покоя [4]. Он является частью большого мембранного комплекса, обозначаемого как *NALCN*-каналосома, содержащего несколько белков, включая *UNC80*-, *UNC79*- и G-рецепторы [5].

Поскольку к значимым симптомам синдрома ККЛГЗР относятся врожденные контрактуры и ультра-девиация кистей, возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими наследственными синдромами, сопровождающимися дистальными артрогрипозами, прежде всего с наиболее распространенным генетическим вариантом этой группы заболеваний — синдромом Фримена—Шелдона [6].

Целью работы явилось описание клинико-генетических характеристик, впервые выявленных в России больных с синдромом ККЛГЗР, обусловленным мутациями в гене *NALCN*.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 2 пациента мужского пола в возрасте 5 и 3,5 лет с гетерозиготными мутациями в гене *NALCN* из 2 неродственных семей, проживающих на территории России и находящихся под наблюдением в научно-консультативном отделе

Медико-генетического научного центра. Диагноз синдрома ККЛГЗР устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра и результатов молекулярно-генетического анализа.

Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Для пробоподготовки использовали реактивы Illumina TruSeq DNA Exome. Секвенирование проведено на приборе Illumina NextSeq500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 пар оснований). Среднее покрытие полного экзона пациента составило ×98,5, количество таргетных областей с покрытием ×10 и более — 93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct >0.2*mean) — 83,4 %.

Для картирования полученных последовательностей на референсный геном hg19 использовали программное обеспечение BWA. Для дальнейшего анализа выявленных вариантов использовали алгоритмы GATK. Аннотация вариантов проведена с использованием программного обеспечения Illumina BaseSpace® Variant Interpreter. Патогенность не синонимичных и не классифицированных ранее по патогенности вариантов определяли с использованием программ прогнозирования PolyPhen2, MutationTaster, Provean и SIFT. Выявленные у пациентов варианты были верифицированы с использованием метода прямого секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI3130 genetic analyser.

Результаты

Приводим описание особенностей клинических проявлений 2 больных мужского пола с синдромом ККЛГЗР, обусловленным гетерозиготными миссенс-мутациями в гене *NALCN*. Одна из выявленных мутаций была описана ранее как патогенная, а другая выявлена впервые.

Клинический пример 1. Пациент N., мальчик 2,5 лет, осмотрен в связи с жалобами родителей на грубую задержку психомоторного развития, деформацию и тугоподвижность лучезапястных и голеностопных суставов, наличие эпиприступов. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от молодых здоровых родителей, не состоящих в кровном родстве, от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на ранних сроках. При проведении ультразвукового исследования плода в I триместре беременности были выявлены множественные врожденные пороки развития. Роды самостоятельные, на 37-й неделе гестации. При рождении масса тела 3150 г, длина 50 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С рождения выявлены контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов, камптодактилия кистей и гидронефротическая трансформация левой почки с левосторонним обструктивным мегауретером, по поводу которого было выполнено оперативное лечение в виде наложения T-образной уретерокутанеостомы. Состояние сразу после

рождения расценивалось как тяжелое за счет дыхательной недостаточности, потребовавшей респираторной поддержки на аппарате искусственной вентиляции легких в течение 1,5 сут. При осмотре врача-генетика в стационаре был поставлен диагноз «Синдром Фримена–Шелдона». С периода новорожденности у ребенка отмечаются повторные респираторные заболевания, нередко осложняющиеся двусторонними пневмониями. Отмечалась выраженная задержка темпов моторного и психоречевого развития. В возрасте 7 мес впервые возникли тонико-клонические судороги. При проведении электроэнцефалографического мониторинга в возрасте 1 года во время сна выявлены эпилептиформная активность и нарушение формирования корковой ритмики, а в возрасте 5 лет – диффузная мультифокальная эпилептиформная активность с акцентом на левую лобную и височную области. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в динамике описана картина нарастающих дистрофических изменений мозжечка. При повторном осмотре в 5,5 лет отмечена задержка физического и психомоторного развития. Ребенок был расторможен, контакт с ним затруднен из-за интеллектуального дефицита, экспрессивной речи нет, общение происходило на уровне эмоций и голосовых знаков, указательный жест отсутствовал, навыки опрятности и самообслуживания сформированы не были. Не ходит, самостоятельно не садится. Эмоционально обеднен, гипомимичен. При неврологическом осмотре черепно-мозговых нервов: расходящееся косоглазие. Движения глазных яблок в полном объеме. Нёбный и глоточный рефлексы снижены. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы симметричные, быстро истощаются. Нарушений координации и чувствительности не выявлено. Фенотипические особенности: уплощенное лицо, низкий рост волос, гипоплазия носа,

длинные ресницы, Н-образный подбородок с ямочкой, короткая шея, акромикрия стоп и кистей, дисплазия локтевых суставов, ульнарная девиация пальцев обеих рук, контрактуры лучезапястных и голеностопных суставов. Для коррекции судорожных пароксизмов ребенок получает конвулекс в сочетании с левитирацетамом. На этом фоне частота судорожных приступов уменьшилась до 1 раза в 2 нед. При исследовании иммунного статуса выявлены признаки дисиммуноглобулинемии III степени, гиперглобулинемии М, а также снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и незавершенный фагоцитоз. Фенотип ребенка представлен на рис. 1С.

При проведении полного секвенирования экзона выявлен ранее описанный в гене *NALCN* вариант NM_052867.2: с. 4355T>C, приводящий к замене лейцина на серин в аминокислотной позиции белка 1452 (рис. 1А). Данная замена была описана впервые в 2017 г. D. Monies и соавт. [7]. Детальная клиническая характеристика заболевания не была опубликована. Замена находится в высококонсервативной области. Данный нуклеотид – часть кода на одной из первых аминокислот, образующих цитоплазматический сегмент сразу после S6-трансмембранной спирали IV домена. Локализация замены является характерной для всех вариантов нуклеотидной последовательности в гене *NALCN*, описанных при синдроме ККЛГЗР [8]. По критериям оценки патогенности [9] данный вариант был расценен как вероятно патогенный. Сегрегационный анализ данного варианта методом прямого секвенирования по Сэнгеру в семье показал его происхождение *de novo*.

Клинический пример 2. Пациент S. осмотрен в возрасте 3,5 лет по поводу жалоб родителей на грубую задержку психомоторного развития и деформацию кистей и стоп. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и нефротического синдрома.

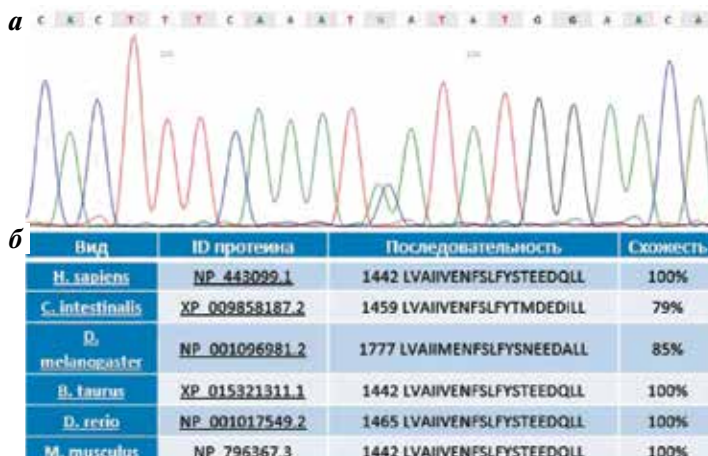


Рис. 1. Пациент N., 2,5 лет: а – хроматограмма с валидацией варианта с. 4355T>C методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру; б – консервативность аминокислотной последовательности белка *NALCN* в области обнаруженной замены; в – фотографии в возрасте 2,5 лет

Fig. 1. Patient N., 2.5 y. o: a – chromatogram with validation of c. 4355T> C variant by the method of direct automatic sequencing according to Sanger; б – conservative amino acid sequence of the *NALCN* protein in the region of the detected substitution; в – photo at the age of 2.5 y. o.

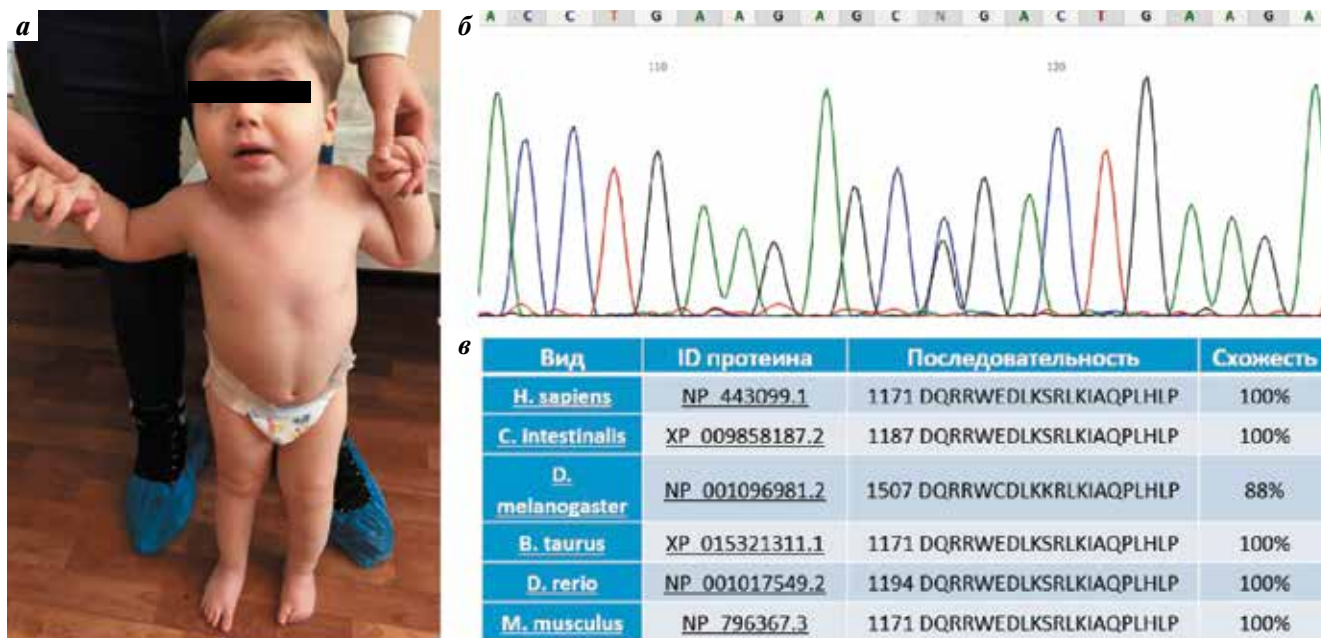


Рис. 2. Пациент S., 3,5 лет: а – фотография пациента в возрасте 3,5 лет; б – хроматограмма с валидацией варианта с. 3541C>G методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру; в – консервативность аминокислотной последовательности белка NALCN в области обнаруженной замены

Fig. 2. Patient S., 3.5 y. о: а – photo of a patient aged 3.5 years; б – chromatogram with validation of c. 3541C>G variant by direct automatic sequencing according to Sanger; в – conservative amino acid sequence of the NALCN protein in the region of the detected substitution.

При проведении ультразвукового исследования плода во II триместре беременности выявлено двукратное обвитие пуповины вокруг шеи и укорочение нижних конечностей. Роды на 40-й неделе, самостоятельные, с использованием эпидуральной анестезии, амниотомии и приемов выдавливания плода из-за слабости родовой деятельности. При рождении обнаружена деформация пальцев кистей и косолапость, масса тела 3200 г, длина тела 46 см, оценка по шкале Ангар 8/9 баллов, закричал сразу, но грудь не взял, далее сосал слабо, даже из бутылочки. С рождения отмечалось повышенное беспокойство, частые обильные срыгивания (иногда фонтаном), извращение ритмов сна. При проведении нейросонографии на 1-м месяце жизни выявлены гипоксически-ишемические изменения вещества головного мозга и расширение его подболобочечных пространств. Раннее развитие с задержкой: голову держит с 5 мес, садится самостоятельно, стоит поставленный и ходит с поддержкой за обе руки с 2 лет. Единичные слоги появились с 2,5 лет. При МРТ головного мозга в 8 мес выявлены признаки задержки миелинизации в виде участков повышенной интенсивности сигнала в белом веществе у задних рогов боковых желудочков с обеих сторон, а также расширение конвексимальных субарахноидальных пространств в лобных и височных областях с обеих сторон, расширение межполушарной щели в ее передней и средней третях. На электроэнцефалографии в 1 год 8 мес регистрировались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга резидуального характера. Эпиактивность не выявлена. В 2017 и 2018 гг. перенес

хирургическое вмешательство по устранению сгибательных контрактур и ульнарной девиации II–IV пальцев правой кисти, затем сгибательной контрактуры III пальца правой кисти с комбинированной кожной пластикой, а также ахиллотомию на левой стопе.

При осмотре в 3,5 года: возбудим, расторможен, предложенные просьбы не выполняет, общается на уровне эмоций и голосовых знаков, указательного жеста нет, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Окружность головы 48 см. Голова брахицефальной формы с уплощением и асимметрией в области затылка ($D < S$). При неврологическом осмотре черепно-мозговых нервов: расходящееся косоглазие, большие слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен. Сухожильные рефлексы симметричные, быстро истощаются. Нарушений координации и чувствительности не выявлено. Самостоятельно не ползает, не встает у опоры, не ходит, стоит с поддержкой за обе руки, может сделать несколько шагов с опорой на наружные края стоп и с варусной установкой левой стопы. Кисти в положении тыльной экстензии 10 градусов с обеих сторон, но легко устраняются до среднего положения при пассивном движении. Ладонная флексия 45 градусов. На правой кисти I палец отведен и разогнут, сгибательная контрактура III пальца. Ульнарная девиация II–V пальцев левой кисти. Эквино-супинационная деформация левой стопы, укорочение левой нижней конечности и стопы, тугоподвижность голеностопного сустава слева. Фенотипические особенности: антимонолоидный разрез глаз, широкое переносье,

гипертелоризм, короткая спинка носа и колумелла, длинный фильтр, полные щеки, Н-образный подбородок с ямочкой, деформация завитков ушных раковин, короткая широкая шея, акромикрия стоп, поперечная ладонная борозда. Фенотип ребенка представлен на рис. 2А.

При проведении полного секвенирования экзома был обнаружен не описанный ранее вариант в гене *NALCN* — NM_052867.2: c. 3541C>G, приводящий к замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции белка 1181. Вариант нуклеотидной последовательности в данном кодоне, приводящий к замене аргинина на глутаминовую аминокислоту, был описан ранее у пациента с клинической картиной синдрома ККЛГЗР; для подтверждения значимости замены был проведен функциональный анализ с помощью животной модели *C. elegans* [10]. Данная замена находится в высококонсервативной области. Данный нуклеотид, часть кодона одной из первой аминокислоты после S6 сегмента, находится в цитоплазматической части белка. Совокупность этих сведений позволяет сделать вывод о значимости сохранения данной аминокислоты для полноценной работы канала. По критериям оценки патогенности [9] данный вариант был расценен как вероятно патогенный. Сегрегационный анализ данного варианта методом прямого секвенирования по Сэнгеру в семье показал его происхождение *de novo*.

Общие клинические признаки у наблюдаемых нами больных в сравнении с описанными в литературе приведены в табл. 1.

Обсуждение

К настоящему времени описано 2 синдрома, обусловленных мутациями в гене *NALCN* с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования [2]. Наличие мутаций в гетерозиготном состоянии в гене приводят к возникновению синдрома ККЛГЗР, который характеризуется сочетанием диффузной мышечной гипотонии с задержкой психомоторного развития и дистального артрогрипоза, в то время как гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации обнаружены у больных с сочетанием мышечной гипотонии, задержкой психомоторного развития и характерных лицевых дизморфий, но не сопровождающихся артрогрипозом (ОМIM:615419). По мнению ряда авторов особенности клинических проявлений этих 2 нозологических форм, являющихся аллельными вариантами, объясняются различным эффектом мутаций в гене *NALCN* [11]. Показано, что белковый продукт гена *NALC* имеет 4 гомологичных домена, состоящих из 6 трансмембранных спиралей (S1–S6), отделенных друг от друга 3 цитоплазматическими петлями [4]. Его основная функция заключается в обеспечении перманентного тока натрия через мембрану нейронов, регуляцию их возбудимости и формирование потенциала покоя [12]. Предполагается, что гетерозиготные мутации обладают доминантно-негативным эффектом, нарушая аминокислотную последовательность порофор-

мирующего сегмента S5–S6 белковой молекулы, который отвечает за эффективность и селективность пропуска ионов [3]. А гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации изменяют структуру других белковых доменов и приводят к снижению функций белкового продукта гена *NALCN* [4]. Полученные нами результаты позволяют подтвердить это предположение. Локализация аминокислотных замен в белковой молекуле *NALCN* у наблюдаемых нами больных представлена на рис. 3.

Наличие врожденных контрактур суставов и деформации пальцев кистей у больных с синдромом ККЛГЗР обуславливает необходимость проведения его дифференциальной диагностики с другими моногенными вариантами дистальных артрогрипозов. К настоящему времени выявлено 13 генетических вариантов дистальных артрогрипозов с аутосомно-доминантным типом наследования и идентифицировано 9 генов, ответственных за их возникновение. Большинство белковых продуктов этих генов является структурными белками мышечного волокна, и возникновение контрактур суставов в эмбриональном периоде обусловлено нарушением формирования мышц. Однако белковый продукт гена *NALCN* функционирует в центральной нервной системе и не обнаруживается в мышцах [13]. Следовательно, появление у больных с синдромом ККЛГЗР контрактур в суставах не связано с нарушением функционирования структурных белков мышечного волокна, а обусловлено опосредованным нарушением контроля над двигательными функциями мышц со стороны нервной системы в период эмбрионального развития. При большинстве аутосомно-доминантных дистальных артрогрипозов не наблюдается симптомов поражения нервной системы, выраженной задержки психоречевого развития и/или судорог. Исключение составляет только дистальный артрогрипоз 2А типа (синдром Фримена–Шелдона), который отличается наличием сходного с синдромом ККЛГЗР дисморфического строения лица у пациентов, а также сопровождается судорогами и интеллектуальным дефицитом. С учетом этого, а также того факта, что в гене *MYH3* имеются частые мутации, дифференциальную диагностику при наличии у ребенка дистального артрогрипоза, задержки развития, судорог и дисморфических черт строения лица следует начинать с поиска частых мутаций в гене *MYH3*, а при их отсутствии проводить секвенирование экзома. Необходимо отметить, что специфическим клиническим симптомом у наблюдаемых нами больных с синдромом ККЛГЗР были повторные инфекции дыхательных путей, часто осложняющиеся пневмониями, которые не характерны для других наследственных дистальных артрогрипозов. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Как показано на модельных организмах с мутациями в гене *NALCN*, дыхательные расстройства не являются следствием иммунодефицита, а в значительной степени

Таблица 1. Сравнение клинических проявлений у наблюдаемых больных и описанных в литературе пациентов с патогенными вариантами в тех же аминокислотных кодонах и частыми клиническими признаками синдрома Фримена–Шелдона

Table 1. Comparison of clinical manifestations in the observed patients and patients described in the literature with pathogenic variants in the same amino acid codons and frequent clinical signs of Freeman–Sheldon syndrome

Характеристика Characteristic	Пациент N. Patient N.	Пациент в исследовании D. Monies и соавт. [7] Patient from case D. Monies et al. [7]	Пациент S. Patient S.	Пациент в ис- следовании К. Aoyagi и соавт. [10] Patient from case K. Aoyagi et al. [10]	Частые клинические признаки синдрома Фримена– Шелдона Frequent clinical signs of Freeman– Sheldon syndrome
	Генетический вариант Genetic variation				
	с. 4355T>C	с. 4355T>C	с. 3541C>G	с. 3542G>A	
	(p. L1452S)	(p. L1452S)	(p. R1181G)	(p. R1181Q)	
Дисморфические черты лица Dysmorphic features of the face					
Плоское лицо Flat face	+	+	+	НД ND	+
Эпикант Epicanthus	+	НД ND	+	+	
Микроглия Microtia	+	НД ND	+	+	+
Широкие ноздри Wide nostrils	+	НД ND	+	+	
Длинный филтрум Long philtrum	+	НД ND	+	+	
Микрогнатия Micrognathia	+	+	+	+	
Полные губы Full lips	+	НД ND	+	+	
Глубокие носогубные складки Deep nasolabial folds	+	НД ND	+	+	+
Н-образный подбородок H-shaped chin	+	НД ND	+	+	
Патологии конечности Limb pathologies					
Камптодактилия Camptodactylia	+	НД ND	+	+	+
Ульнарная девиация Ulnar deviation	+	+	+	+	+
Отведенные пальцы Retracted fingers	+	НД ND	+	+	+
Варусная деформация стоп Varus foot deformity	+	НД ND	+	+	
Деформация пяточной кости Calcaneus deformity	+	НД ND	+	+	+
Контрактуры тазобедренных суставов Hip joints contractures	+	+	+	+	+
Контрактуры локтевых суставов Elbow joints contractures	+	+	+	+	+
Контрактуры коленных суставов Knee joint contractures	+	+	+	+	+

Окончание табл. 1
End of the tab. 1

Характеристика Characteristic	Пациент N. Patient N.	Пациент в исследовании D. Monies и соавт. [7] Patient from case D. Monies et al. [7]	Пациент S. Patient S.	Пациент в ис- следовании К. Aoyagi и соавт. [10] Patient from case K. Aoyagi et al. [10]	Частые клинические признаки синдрома Фримена– Шелдона Frequent clinical signs of Freeman– Sheldon syndrome
	Генетический вариант Genetic variation				
	с. 4355T>C (р. L1452S)	с. 4355T>C (р. L1452S)	с. 3541C>G (р. R1181G)	с. 3542G>A (р. R1181Q)	
Неврологическая симптоматика Neurological symptoms					
Страбизм Strabism	+	НД ND	+	–	
Задержка психоречевого развития Delayed psychoverbal development	+	НД ND	+	+	–
Мышечная гипотония Muscle hypotonia	+	НД ND	+	+	–
Другие клинические проявления Other clinical manifestations					
Сколиоз Scoliosis	+	НД ND	+	+	+
Короткая шея Short neck	+	НД ND	+	+	+
Гемангиома в области лица Facial hemangioma	–	+	–	–	–
Низкий рост Short stature	+	+	+	+	+

Примечание. НД – нет данных.
Note. ND – no data.



Рис. 3. Локализация аминокислотных замен в белковой молекуле NALCN в описанных случаях

Fig. 3. Localization of amino acid substitutions in the NALCN protein molecule in observed cases

обусловлены нарушением иннервации межреберных мышц и диафрагмы, участвующих в акте дыхания [14].

К настоящему времени физиологическая роль белка NALCN изучена недостаточно, однако он обнаружен почти у всех видов организмов и не имеет ортологов [15].

Такая эволюционная консервативность показывает важность белка NALCN для регуляции деятельности клетки [11], а следовательно, нарушение этого белка может быть патогенетическим механизмом других заболеваний как моногенной, так и мультифакторной природы [16].

Заключение

Аутосомно-доминантный синдром ККЛГЗР, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене *NALCN*, характеризуется сочетанием дистального артрогрипоза, мышечной гипотонии и задержки психомоторного развития, что обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с включением других генетических вариантов артрогрипозов,

прежде всего с синдромом Фримена–Шелдона (дистального артрогрипоза 2А типа). Учитывая большую распространенность этого синдрома по сравнению с синдромом ККЛГЗР, при наличии у больного специфических клинических проявлений диагностику необходимо начинать с поиска частых мутаций в гене *МУНЗ*, а при их отсутствии для поиска этиологического фактора заболевания проводить секвенирование экзома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chong, J.X., McMillin M.J., Shively K.M. et al. De novo mutations in *NALCN* cause a syndrome characterized by congenital contractures of the limbs and face, hypotonia, and developmental delay. *Am J Hum Genet* 2015;96(3):462–73. PMID: 25683120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.01.003.
- Karakaya M., Heller R., Kunde V. et al. Novel mutations in the nonselective sodium leak channel (*NALCN*) lead to distal arthrogyposis with increased muscle tone. *Neuropediatrics* 2016;47(4):273–7. PMID: 27214504. DOI: 10.1055/s-0036-1584084.
- Koroglu C., Seven M., Tolun A. Recessive truncating *NALCN* mutation in infantile neuroaxonal dystrophy with facial dysmorphism. *J Med Genet* 2013;50(8):515–20. PMID: 23749988. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101634.
- Lee J.H., Cribbs L.L., Perez-Reyes E. Cloning of a novel four repeat protein related to voltage-gated sodium and calcium channels. *FEBS Lett* 1999; 445(2-3):231–6. PMID: 10094463. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)00082-4.
- Lu B., Zhang Q., Wang H. et al. Extracellular calcium controls background current and neuronal excitability via an *UNC79-UNC80-NALCN* cation channel complex. *Neuron* 2010;68(3):488–99. PMID: 21040849. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.014.
- Vivero M., Cho M.T., Begtrup A. et al. Additional de novo missense genetic variants in *NALCN* associated with CLIFAHDD syndrome. *Clin Genet* 2017;91(6):929–31. PMID: 28133733. DOI: 10.1111/cge.12899.
- Monies D., Abouelhoda M., AlSayed M. et al. The landscape of genetic diseases in Saudi Arabia based on the first 1000 diagnostic panels and exomes. *Hum Genet* 2017;136(8):921–39. PMID: 28600779. DOI: 10.1007/s00439-017-1821-8.
- Bramswig N.C., Bertoli-Avella A.M., Albrecht B. et al. Genetic variants in components of the *NALCN-UNC80-UNC79* ion channel complex cause a broad clinical phenotype (*NALCN* channelopathies). *Hum Genet* 2018;137(9):753–68. PMID: 30167850. DOI: 10.1007/s00439-018-1929-5.
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования. *Медицинская генетика* 2017;16(7):4–17. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Proxorchuk et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Medicinskaya Genetika = Medical Genetics* 2017;16(7):4–17. (In Russ.)].
- Aoyagi K., Rossignol E., Hamdan F.F. et al. A gain-of-function mutation in *NALCN* in a child with intellectual disability, ataxia, and arthrogyposis. *Hum Mutat* 2015;36(8):753–7. PMID: 25864427. DOI: 10.1002/humu.22797.
- Takenouchi T., Inaba M., Uehara T. et al. Biallelic mutations in *NALCN*: Expanding the genotypic and phenotypic spectra of *IHPRF1*. *Am J Med Genet A* 2018;176(2):431–7. PMID: 29168298. DOI: 10.1002/ajmg.a.38543.
- Gilon P., Rorsman P. *NALCN*: a regulated leak channel. *EMBO Rep* 2009;10(9):963–4. PMID: 19662077. DOI: 10.1038/embor.2009.185.
- Sivaraman I., Friedman N.R., Prayson R.A. Muscle biopsy findings in a child with *NALCN* gene mutation. *J Clin Neurosci* 2016;34:222–3. PMID: 27473021. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.06.018.
- Campbell J., FitzPatrick D.R., Azam T. et al. *NALCN* Dysfunction as a cause of disordered respiratory rhythm with central apnea. *Pediatrics* 2018;141(Suppl 5):S485–90. PMID: 29610177. DOI: 10.1542/peds.2017-0026.
- Shi Y., Abe C., Holloway B.B. et al. *Nalcn* is a “leak” sodium channel that regulates excitability of brainstem chemosensory neurons and breathing. *J Neurosci* 2016;36(31):8174–87. PMID: 27488637. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1096-16.2016.
- Souza R.P., Rosa D.V., Romano-Silva M.A. et al. Lack of association of *NALCN* genetic variants with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;185(3):450–2. PMID: 20674038. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.07.009.

Вклад авторов

А.О. Боровиков: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 И.В. Шаркова: консультирование пациентов;
 О.П. Рыжкова: получение данных для анализа;
 А.Л. Чухрова: получение данных для анализа;
 О.А. Шагина: получение данных для анализа;
 Т.В. Маркова: консультирование пациентов;
 Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, консультирование пациентов, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.O. Borovikov: written the article; performed literature analysis;
 I.V. Sharkova: performed clinical examinations;
 O.P. Ryzhkova: obtained data for analysis;
 A.L. Chukhrova: obtained data for analysis;
 O.A. Schagina: obtained data for analysis;

T.V. Markova: performed clinical examinations;

E.L. Dadali: revised the article, performed clinical examinations, performed literature analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.О. Боровиков/A. O. Borovikov: <https://orcid.org/0000-0001-5871-8005>

И.В. Шаркова/I. V. Sharkova: <http://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

О.П. Рыжкова/O. P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

А.Л. Чухрова/A. L. Chukhrova: <https://orcid.org/0000-0002-5474-4713>

О.А. Шагина/O. A. Schagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Т.В. Маркова/T. V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Е.Л. Дадали/E. L. Dadali: <http://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 пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Informed consent was obtained from patient's parents for the participation in the study.