

DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68



Синдром Айма–Грипп у российского пациента с вновь выявленной мутацией в гене *MAF*

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, О.П. Рыжкова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Синдром Айма–Грипп – редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MAF*, которое характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом. Ядро клинических признаков состоит из врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, специфических дизморфических черт строения лица и интеллектуального дефицита. С различной частотой у пациентов отмечаются радиоульнарный синостоз, аномалия Арнольда–Киари, асептический перикардит, аномалия зубов и остеоартриты. Представлены клинико-генетические характеристики первой российской пациентки с синдромом Айма–Грипп, обусловленным вновь выявленной мутацией с.173С>А (р. Thr58Asn NM_005360.4) в гетерозиготном состоянии в гене *MAF*. Обсуждается влияние локализации и типа аминокислотных замен в белковом продукте гена на тяжесть и специфику клинических проявлений синдрома.

Ключевые слова: синдром Айма–Грипп, секвенирование экзома, ген *MAF*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Рыжкова О.П. Синдром Айма–Грипп у российского пациента с вновь выявленной мутацией в гене *MAF*. Нервно-мышечные болезни 2021;11(3):64–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68.

Aymé–Gripp syndrome in a Russian patient with a newly detected mutation in the *MAF* gene

E.L. Dadali, T.V. Markova, O.P. Ryzhkova

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Elena Leonidovna Dadali genclinic@yandex.ru

Aymé–Gripp syndrome is a rare autosomal dominant syndrome caused by mutations in the *MAF* gene and is characterized by a pronounced phenotypic polymorphism. The core of clinical signs consists of congenital cataracts, sensorineural hearing loss, specific dysmorphic facial features and intellectual disabilities. With varying frequency, patients have: radioulnar synostosis, Arnold–Chiari malformation, aseptic pericarditis, dental anomaly and osteoarthritis. The article presents the clinical and genetic characteristics of the first Russian patient with Aymé–Gripp syndrome caused by a newly identified mutation s.173C>A (p. Thr58Asn NM_005360.4) in a heterozygous state in the *MAF* gene. The influence of the localization and type of amino acid substitutions in the protein product of the gene on the severity and specificity of the clinical manifestations of the syndrome is discussed.

Key words: Aime–Gripp syndrome, exome sequencing, *MAF* gene

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Ryzhkova O.P. Aymé–Gripp syndrome in a Russian patient with a newly detected mutation in the *MAF* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(3):64–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-3-64-68.

Введение

Синдром Айма–Грипп (САГ) (ОМIM: 601088) – редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *MAF*, локализованном на хромосоме 16q23.2. Первое описание сделано в 1996 г. двумя независимыми группами авторов [1, 2]. Первая

группа авторов во главе с S. Aymé описала больных с сочетанием врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, брахицефалии и нанизма. По мнению авторов, пациенты с таким сочетанием симптомов были описаны ранее В.А. Fine и М. Lubinsky [3]. Однако группа авторов во главе с К. W. Gripp считала, что они

описали новый синдром, в симптомокомплексе которого, помимо указанных симптомов, имелась умственная отсталость, а фенотип напоминал синдром Дауна. В 2015 г. M. Niceta и соавт. показали, что за возникновение заболевания ответственен ген *MAF*, белковый продукт которого является гомологом онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы птиц, и предложили обозначать заболевание как синдром Айма—Грипп [4]. Исследования, проведенные в последние годы, показали существование более широкого клинического полиморфизма. Кроме перечисленных характерных симптомов у больных отмечались различные типы дисплазии скелета, аномалия Арнольда—Киари, судороги, а также патология сердца и почек [4–8].

К настоящему времени идентифицировано 13 разных гетерозиготных мутаций в гене *MAF* у пациентов с САГ. Все описанные мутации являются миссенс-заменами, нарушающими аминокислотную последовательность в области N-трансактивирующего белкового домена. При этом мутации, приводящие к аминокислотным заменам в C-конце белковой молекулы, обнаруживаются у пациентов с изолированными катарактами. Считается, что САГ является редким наследственным заболеванием, однако, учитывая выраженный полиморфизм клинических проявлений, можно предположить, что большинство случаев остаются недиагностированными. Это обуславливает необходимость описания клинико-генетических характеристик больных с САГ для повышения эффективности его диагностики.

Целью работы является первое описание клинико-генетических характеристик у российской пациентки с синдромом Айма—Грипп.

Диагноз устанавливался на основании данных генеалогического анализа, клинического осмотра, результатов офтальмологического, электроэнцефалографического исследования, магнитно-резонансной томографии головного мозга и данных молекулярно-генетического анализа при секвенировании экзома. Выделение геномной ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов 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 п. о.). Среднее покрытие полного экзома пациента составило $\times 98,5$, количество таргетных областей с покрытием ≥ 10 —93,16 %, равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0,2 * \text{mean}$) — 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 несинонимичных,

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.

От родителей пациентки было получено письменное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клинический случай

Пробанд-девочка родилась в браке здоровых родителей, от 2-й беременности. Имеет здоровую сестру в возрасте 6 лет. На сроке беременности 31 нед при проведении ультразвукового исследования плода выявлены гидроперикард 6 мм, многоводие. Родилась в срок с массой тела 2530 г, длиной тела 47 см, окружностью головы 33 см, окружностью груди 31 см. Оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. С рождения состояние ребенка было тяжелым из-за дыхательной недостаточности вследствие незрелости легких, отмечался врожденный стридор. В 1-й месяц жизни обнаружены открытое овальное окно и аортальный проток, двусторонняя врожденная катаракта. В возрасте 3 мес проведена пункция перикарда. В связи с выявленным лейкоцитозом получала антибактериальную, гормональную и мочегонную терапию. При анализе слуховых вызванных потенциалов диагностирована двусторонняя нейросенсорная тугоухость. В возрасте 3 мес проведена левситреозтомия. При осмотре врачом-педиатром в возрасте 8 мес отмечены признаки дизэмбриогенеза: эпикант, макроглоссия, гипоплазия средней части лица, низко расположенные ушные раковины. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена аномалия Арнольда—Киари с декомпрессией стволовых структур головного мозга, по поводу которой проведено оперативное вмешательство.

Раннее развитие протекало с задержкой: голову держит с 10 мес, садится с 1 года, ходит самостоятельно с 2 лет 2 мес. В возрасте 3 лет впервые возник судорожный приступ, который повторился через неделю. Назначен конвулекс с хорошим терапевтическим эффектом. В последующем судорожный синдром не повторялся, однако при поведении электроэнцефалографического видеомониторинга на фоне грубого диффузного изменения биоэлектрической активности регистрировались единичные комплексы спайк-волн в затылочно-теменных отведениях с 2 сторон.

При осмотре ребенка в возрасте 3,5 года выявлена грубая задержка психоречевого развития (не понимала обращенную речь, не выполняла инструкции, экспрессивная речь отсутствовала, отмечалось только звукопроизношение). Навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. Отмечались дизморфические черты строения в виде микрогнатии, гипоплазии средней части лица, деформированных, низко расположенных ушных



Рис. 1. Пациентка с синдромом Айма—Грипп. Диморфические черты строения лица: глазной гипертелоризм, широкий корень носа, длинный филтър, антимонолоидный разрез глаз, низко расположенные ушные раковины

Fig. 1. A patient with Aymé—Gripp syndrome. Dymorphic features of the face: ocular hypertelorism, wide root of the nose, long filter, antimongoloid eye incision, low auricles



Рис. 2. Радиоульнарный дизостоз правой руки

Fig. 2. Radioulnar dysostosis of the right hand

раковин, короткого корня носа, удлиненного филтѳра (рис. 1). Обнаружено ограничение движения в локтевых суставах вследствие наличия радиоульнарного синостоза (рис. 2). При неврологическом осмотре очаговой симптоматики не выявлено. Сухожильные рефлексy, мышечный тонус и сила не изменены. Составить представление о расстройствах чувствительности и координации не удалось в связи с амблиопией и отсутствием контакта с ребенком с задержкой психоречевого развития. Отмечались усиление глоточного и небного рефлексa, слюноотечение. Нистагм слабовидящих. При проведении хромосомного микроматричного анализа хромосомного дисбаланса не выявлено.

В результате секвенирования экзона обнаружена ранее не описанная нуклеотидная замена с.173С>А (р. Thr58Asn NM_005360.4) в гетерозиготном состоянии в гене *MAF*, ответственном за возникновение САГ

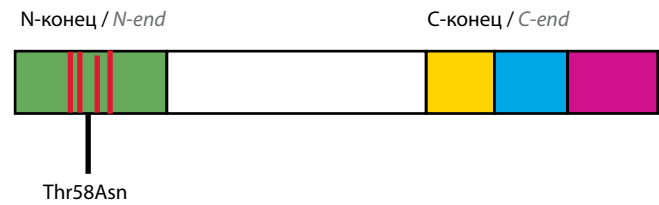


Рис. 3. Локализация выявленной у пациентки мутации в белковой молекуле

Fig. 3. Localization of the mutations detected in the patient in the protein molecule

(рис. 3). Секвенирование по Сэнгеру с использованием ДНК ядерной семьи подтвердило наличие мутации у ребенка и отсутствие ее у родителей. Полученные результаты свидетельствовали в пользу предполагаемого диагноза САГ, возникшего в результате мутации *de novo* в половой клетке одного из родителей.

Обсуждение

Синдром Айма—Грипп, наследующийся аутосомно-доминантно, характеризуется выраженным полиморфизмом клинических проявлений. Основными симптомами у всех пациентов являются врожденная катаракта, нейросенсорная тугоухость, низкий рост и диморфические черты строения в виде гипоплазии средней части лица, широкого корня носа, микростомии, длинного филтѳра. У всех больных отмечается интеллектуальный дефицит разной степени выраженности. У 42 % пациентов обнаруживается аномалия Арнольда—Киари I типа, у 53 % — асептический перикардит и аномалия зубов. По мнению ряда авторов, характерными симптомами также являются структурные аномалии скелета в виде радиоульнарного синостоза, хондролитиса головки бедренной кости, ограничения движения в суставах и остеоартритов. У отдельных больных также формируется хроническая гломерулопатия.

К возникновению синдрома приводят мутации в гене *MAF*, продуктом которого является транскрипционный фактор, регулирующий пространственно-временную экспрессию тканеспецифических генов и обеспечивающий терминальную дифференцировку многих тканей и органов, включая хрусталик, сетчатку, головной мозг, костную ткань и поджелудочную железу [9, 10]. Белок состоит из N-терминального транскрипторного домена с регуляторными функциями и C-терминального ДНК-связывающего домена, который содержит высокомолекулярный регион, основной мотив и лейцин-запирающую область. Физиологическая активность белка контролируется гликоген-синтазакиназой 3-го типа, которая фосфорилирует 4 серин/треонин-остатка, расположенных тандемно в N-конце белковой молекулы. Показано, что все мутации, приводящие к возникновению САГ, нарушают аминокислотную последовательность 4 участков, обеспечивающих фосфорилирование белка, в то время как мутации,

изменяющие последовательность аминокислот в С-концевом участке, приводят к возникновению изолированной катаракты 24-го типа [4]. К настоящему времени описано 13 различных миссенс-мутаций в гене *MAF*, характеризующихся исключительно заменой цитозина в разных участках гена. Четыре из описанных мутаций приводят к замене цитозина на другой нуклеотид в 176-м положении, по 2 — в 161-м и 197-м положении, и по 1 — в 172, 173, 170, 188 и 206-м положениях гена. Показаны различия в спектре клинических симптомов и тяжести течения болезни у больных с разными нуклеотидными заменами одного и того же нуклеотида. В литературе имеются единичные сообщения, посвященные анализу клинико-генетических корреляций при САГ, что связано с ограниченным количеством диагностированных случаев Так, М. Niceta и соавт. [4] описали девочку 14 лет, а S.M. Amudhavalli et al. [6] — 2 больных: женщину в возрасте 29 лет и девочку 2 лет 3 мес с САГ, обусловленным мутацией с.176C>T (p.Pro59Leu), у которых отмечались тяжелые клинические проявления и выраженный интеллектуальный дефицит, в то время как S. Javadiyan и соавт. [7] описали юношу 20 лет с нуклеотидной заменой с.176C>G (p.Pro59Arg) с наличием катаракты, нейросенсорной тугоухости и синдрома Аспергера. Пациент не имел значимого интеллектуального дефицита и обучался в университете.

Мутация с.173C>A (p.Thr58Asn NM_005360.4), обнаруженная у наблюдаемой нами больной, выявлена впервые, однако нуклеотидная замена с.173C>T (p.Thr58Ile) обнаружена ранее М. Niceta и соавт. у мальчика 22 мес с типичными клиническими проявлениями САГ [4]. Как и у наблюдаемой нами больной, у ребенка отмечалось сочетание врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, задержки темпов психоречевого развития, судорог и гипоплазии зубной эмали. Однако, в отличие от нашей пациентки, у ребенка не было

аномалии Арнольда—Киари и асептического перикардита, что свидетельствует в пользу более тяжелых клинических проявлений при замене в белковой молекуле трионина на аспарагин, по сравнению с его заменой на изолейцин. Учитывая, что треонин в 58-м положении является важной аминокислотой в регионе фосфорилирования белка, полученные результаты могут свидетельствовать о различном влиянии аминокислотной замены в этом регионе.

Заключение

Синдром Айма—Грипп — редкий аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутациями в гене *MAF*, продуктом которого является транскрипционный фактор, играющий важную роль в органо- и морфогенезе разных органов и тканей. Мутации в гене, ответственные за возникновение болезни, локализованы в tandemно расположенных 4 участках в N-конце белковой молекулы. Существует выраженный полиморфизм клинических проявлений САГ. Основными симптомами и признаками являются сочетание врожденной катаракты, нейросенсорной тугоухости, специфических дизморфических черт строения лица, нанизм и интеллектуальный дефицит. У некоторых больных обнаруживаются радиоульнарный синостоз или ограничение объема движения в локтевых суставах, асептический перикардит и идиопатический хондролитиз бедер. У взрослых женщин отмечаются гипоплазия молочных желез и отсутствие оволосения в подмышечных впадинах. Полученные нами результаты клинико-генетического анализа у пациентки с САГ и анализ данных литературы свидетельствуют о существовании полиморфизма клинических проявлений не только при мутациях, локализованных в отдельных участках гена, но и при мутациях, приводящих к определенным аминокислотным заменам в белковой молекуле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aymé S., Philip N. Fine-Lubinsky syndrome: a fourth patient with brachycephaly, deafness, cataract, microstomia and mental retardation. *Clin Dysmorphol* 1996;5:55–60. DOI: 10.1097/00019605-199601000-00008.
2. Gripp K.W., Nicholson L., Scott Jr. C.I. Apparently new syndrome of congenital cataracts, sensorineural deafness, Down syndrome-like facial appearance, short stature, and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996;61:382–6. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<382::AID-AJMG14>3.0.CO;2-O.
3. Fine B.A., Lubinsky M. Craniofacial and CNS anomalies with body asymmetry, severe retardation, and other malformations. *J Clin Dysmorphol* 1983;1:6–9.
4. Niceta M., Stellacci E., Gripp K.W. et al. Mutations impairing GSK3-mediated MAF phosphorylation cause cataract, deafness, intellectual disability, seizures, and a down syndrome-like facies. *Am J Hum Genet* 2015;96:816–25. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.03.001.
5. Niceta M., Barbuti D., Gupta N. et al. Skeletal abnormalities are common features in Aymé—Gripp syndrome. *Clin Genet* 2020;97:362–9. DOI: 10.1111/cge.13651.
6. Amudhavalli S.M., Hanson R., Angle B. et al. Further delineation of Aymé—Gripp syndrome and use of automated facial analysis tool. *Am J Med Genet* 2018;176A:1648–56. DOI: 10.1002/ajmg.a.38832.
7. Javadiyan, S., Craig, J. E., Sharma, S. et al. Novel missense mutation in the bZIP transcription factor, MAF, associated with congenital cataract, developmental delay, seizures and hearing loss (Aymé—Gripp syndrome). *BMC Med Gen* 2017;18(1):52–7. DOI: 10.1186/s12881-017-0414-7.
8. Keppler-Noreuil K., Welch, J., Baker-Lange K. Syndrome of congenital cataracts, sensorineural deafness, down

syndrome-like facial appearance, short stature, and mental retardation: Two additional cases. *Am J Med Gen* 2007;143(21):2581–7.
 DOI: 10.1002/ajmg.a.31990.

9. Yang Y., Cvekl A. Large MAF transcription factors: cousins of AP-1 proteins and important regulators of cellular differentiation. *Einstein J Biol Med* 2007;23:2–11.

10. Kataoka K. Multiple mechanisms and functions of maf transcription factors in the regulation of tissue-specific genes. *J Biochem* 2007;141:775–81.
 DOI: 10.1093/jb/mvm105.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: анализ данных литературы, написание статьи;
 Т.В. Маркова: консультирование пациентки, сбор клинических данных;
 О.П. Рыжкова: получение данных молекулярно-генетического анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali: analysis of literature data, writing an article;
 T.V. Markova: patient counseling, collection of clinical data;
 O.P. Ryzhkova: obtaining data from 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>
 О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в 2021 г. (№ 17-01-12345).

Financing. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in 2021 (No. 17-01-12345).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на проведение исследований и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed an informed consent to conduct the studies and publish the data obtained.

Статья поступила: 12.10.2021. Принята к публикации: 25.11.2021.

Article submitted: 12.10.2021. Accepted for publication: 25.11.2021.