

## Синдром Гиллеспи, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *ITPR1*

И.В. Шаркова, И.А. Акимова, О.В. Хлебникова, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Синдром Гиллеспи – один из редких моногенных синдромов, характерным признаком которого является сочетание врожденной мышечной гипотонии, задержки психомоторного и речевого развития, атаксии и гипоплазии радужки. К его возникновению приводят гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ITPR1*.

Под нашим наблюдением находился ребенок в возрасте 1 года 8 мес по поводу жалоб родителей на грубую задержку психомоторного и речевого развития и нарушение функций зрительного анализатора. Неврологический и офтальмологический осмотры больного проводили по стандартной методике. Поиск мутаций выполняли с использованием высокопроизводительного экзомного секвенирования на платформе NextSeg 500 (Illumina, США) со средним покрытием не менее 70–100x.

Представлены клинико-генетические характеристики больного с синдромом Гиллеспи, обусловленным впервые выявленной при секвенировании экзома нового поколения гетерозиготной миссенс-мутацией *c.1865T>C* в 18-м экзоне гена *ITPR1*. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для прогнозирования особенностей клинических проявлений и тяжести течения при обнаружении сходной нуклеотидной замены у других больных с синдромом Гиллеспи.

**Ключевые слова:** синдром Гиллеспи, секвенирование экзома нового поколения, ген *ITPR1*, инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор кальциевых каналов, моногенные синдромы, тяжелая задержка психомоторного и речевого развития, гипоплазия радужки, аниридия, умственная отсталость, мозжечковая атаксия

**Для цитирования:** Шаркова И.В., Акимова И.А., Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Синдром Гиллеспи, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *ITPR1*. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):49–53.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-49-53

### GILLESPIE SYNDROME, CAUSED BY PREVIOUSLY UNDESCRIPTED MUTATION IN THE GENE *ITPR1*

I.V. Sharkova, I.A. Akimova, O.V. Khlebnikova, E.L. Dadali

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

Gillespie syndrome is one of the rare monogenic syndromes characterized by a combination of congenital muscular hypotonia, delayed psychomotor and speech development, ataxia and hypoplasia of the iris. The cause of disease – homozygous, compound heterozygous and heterozygous mutations in the gene *ITPR1*.

We described a case history of a child of 1 year and 8 months whose parents were complaining of severe delay in psychomotor and speech development, and a violation of the functions of the visual analyzer. Neurological and ophthalmologic examinations were performed according to a standard procedure. Search for mutations was carried out using high-performance exome sequencing on NextSeg 500 (Illumina, USA) with an average coverage of at least 70–100x.

Clinical and genetic characteristics of the patient with Gillespie syndrome due to the newly identified heterozygous missense mutation are presented. Mutation *1865T>C* in the 18 exon of the *ITPR1* gene was found during the new generation sequencing of the exome. In the future, these data can be used to predict the characteristics of clinical manifestations and the severity of Gillespie syndrome, when a similar nucleotide substitution will be found in other patients.

**Key words:** Gillespie syndrome, sequencing of new generation exome, *ITPR1* gene, monogenic syndromes, severe retardation of motor and speech development, intellectual deficiency, iris hypoplasia, aniridia, mental retardation, cerebellar ataxia

**For citation:** Sharkova I.V., Akimova I.A., Khlebnikova O.V., Dadali E.L. Gillespie syndrome, caused by previously undescribed mutation in the gene *ITPR1*. Russkiy zhurnal detskoj nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):49–53.

Синдром Гиллеспи (OMIM:206 700) (СГ) – один из редких моногенных синдромов, характеризующийся сочетанием врожденной мышечной гипотонии, задержки психомоторного и речевого развития,

атаксии и гипоплазии радужки [3, 10]. В самостоятельную нозологическую форму он был выделен F.D. Gillespie, в 1965 г. представившим описание брата и сестры 19 и 22 лет с аниридией, нарушением

координации и умственной отсталостью. Автор предположил аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания [4].

К настоящему времени показано, что СГ может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно [3]. К его возникновению приводят гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ITPR1* [3], локализованном на хромосоме 3р26 и содержащем 62 экзона [16]. Белковый продукт данного гена – инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор кальциевых каналов, расположенных в мембранах эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, – участвует в обеспечении внутриклеточного кальциевого сигналинга [1, 2, 17]. Описано 3 основных аллельных варианта, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*: непрогрессирующая врожденная спиноцеребеллярная атаксия 29-го типа (СЦА29), спиноцеребеллярная атаксия 15-го типа (СЦА15), манифестирующая в детском или взрослом возрасте, и СГ [3–5, 7–9, 10, 11, 13]. К настоящему времени, по данным Human Gene Mutation Database, идентифицировано более 50 мутаций в этом гене [6], однако только 10 из них обнаружены у больных с клиническими проявлениями СГ. С учетом того, что СГ – достаточно редкая наследственная патология, а также наличия нескольких аллельных вариантов, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*, описание каждого случая, связанного с вновь выявленными мутациями, может быть полезным как для расшифровки патогенетических механизмов, так и для прогнозирования особенностей клинической картины у отдельного пациента.

Представляем клинико-генетические характеристики первого больного из России с СГ, обусловленным ранее не описанной гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *ITPR1*.

Неврологический осмотр пациента проводился по стандартной методике. При офтальмологическом осмотре выполняли визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию и ретиноскопию по стандартной методике.

Секвенирование экзона после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике проводили на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) с применением методики таргетного обогащения ДНК TruSight One v. 1.1 со средним покрытием не менее 70–100x и обработкой полученных данных в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больного и его родителей.

### Клинический случай

**Пациент К.**, 1 год 8 мес. Родители обратились с жалобами на грубую задержку психомоторного и речевого развития ребенка, нарушение функций зрительного анализатора. Из анамнеза: ребенок единственный, рожден от молодых и здоровых родителей, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре и на 34-й неделе беременности, на фоне острой респираторной вирусной инфекции и преждевременного старения плаценты. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода в III триместре выявлены признаки задержки внутриутробного развития. Роды 1-е, на 36-й неделе гестации, путем экстренного кесарева сечения на фоне преждевременного излияния околоплодных вод (бездводный период – 9 ч). При рождении закричал сразу, масса тела – 2080 г, длина тела – 47 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Грудь не брал. Выписан домой на 14-е сутки с диагнозом «задержка внутриутробного развития I степени». С рождения отмечалась выраженная мышечная гипотония. Голову держит с 7 мес. Наблюдался неврологом по месту жительства с диагнозом «последствия гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, задержка психомоторного развития». При осмотре окулиста в 8 мес выявлены отсутствие фиксации взгляда и плавающие движения глаз. Оптические среды прозрачны. На глазном дне диски зрительных нервов бледноваты, границы четкие, макула не сформирована, периферия без видимой патологии.

При осмотре в возрасте 1 год 8 мес выявлена задержка темпов моторного и психоречевого развития, контакт эмоциональный, но на свое имя ребенок реагирует не всегда, узнает мать, однако не показывает при просьбе показать, где мама, указательный жест, поворот головы и глаз в сторону матери отсутствуют; также не показывает части тела и лица. Обращенную речь практически не понимает, простые инструкции не выполняет даже с жестовым подкреплением и повторами инструкций. Внимание неустойчивое, быстро истощается. К игрушке не тянеться. Уровень познавательного развития снижен. Синхронность руки и взора сформирована недостаточно. С предметами совершает простые действия. Речевое развитие на уровне голосовых реакций на эмоциональном уровне. Слов нет, обозначений нет. Реакция на осмотр адекватная. Фенотипические особенности: высокий лоб, специфический рост волос, гипоплазия надбровных дуг, монголоидный разрез глаз, выраженная периорбитальная полнота, фестончатый неровный край радужной оболочки, гипоплазия ноздрей, тонкая верхняя губа, маленькая нижняя челюсть, редкие и широко расставленные зубы (рис. 1).

Взгляд фиксирует, за предметами следит выборочно. Расходящееся альтернирующее косоглазие. Конвергенция отсутствует. Реакция зрачков на свет снижена. Жевание ослаблено. Глотание в норме. Голову держит, поворачивается на живот и обратно, других моторных



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента К. с синдромом Гиллеспи  
Fig. 1. Phenotypic features of patient K. with Gillespie syndrome

навыков нет. Сгибательно-пронаторная установка предплечий. Сгибательная установка коленных суставов. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен с элементами дистонии в конечностях. Гипермобильность в тазобедренных суставах. Симптом «щелчка» слева. Сухожильные рефлексы живые. Элементы атаксии в положении лежа на животе и с опорой на предплечья. При захвате предмета легкая дисметрия. Опоры нет. Рефлекс с ног на голову не сформирован. Аддукто-варусная установка стоп при соприкосновении стоп с опорой. Сухожильные рефлексы с рук и ног без патологии.

При осмотре офтальмолога выявлена гипоплазия радужки в области дилататора и сфинктера, более выраженная в прикорневой зоне. Зрачковая пигментная кайма не сформирована, гипоплазия макулярной области. Данные электроретинографии в пределах нормы, рефракция миопическая. При исследовании зрительных вызванных потенциалов данных, указывающих на органическое поражение зрительных проводящих путей, не получено.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: визуализируются зоны измененного сигнала в T2- и FLAIR-режимах перивентрикулярно у передних и задних рогов боковых желудочков, признаки незрелости мозговой ткани. Умеренное расширение большой и ретроцеребеллярной цистерн и субарахноидальных пространств по конвекситальной поверхности головного мозга, нерезко выраженная гипоплазия мозжечка. Сильвиеевы борозды углублены (рис. 2).

Электрокардиография: ритм синусовый со склонностью к тахиаритмии. Частота сердечных сокращений

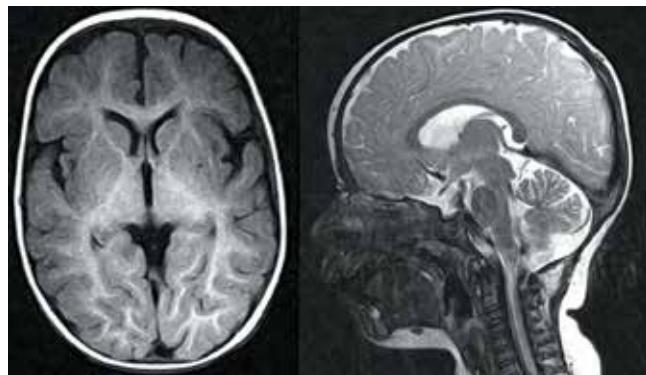


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента К. с синдромом Гиллеспи  
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of patient K. with Gillespie syndrome

122–133 уд/мин. Укорочение интервала PQ по типу синдрома Clerk–Levy–Critesco. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Эхокардиография: открытое овальное окно размером 3 мм с лево-правым сбросом. Диагональные трабекулы в левом желудочке.

УЗИ брюшной полости и почек: выявлены признаки гепатомегалии, реактивного изменения поджелудочной железы. Увеличение объема почек, утолщение и диффузные изменения почечной паренхимы. Утолщение и УЗ-изменения стенок собирающей системы почек. Кальцинаты в медуллярном слое паренхимы левой почки. Расширение верхней группы чашечек левой почки.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: признаки нестабильности в крациоцервикальном сочленении и на уровне С3–С6.

Электроэнцефалография: эпилептиформной и патологической очаговой активности не выявлено.

Биохимический анализ крови: кальций общий от 2,77 до 2,5 ммоль/л (норма 2,02–2,60), фосфор 1,85 ммоль/л (норма 1,30–2,26), креатинфосфокиназа 184 Ед/л (норма до 190), лактатдегидрогеназа 516 Ед/л (норма до 450). Уровень паратгормона несколько повышен до 66,2 пг/мл (норма 16–62), уровень тиреотропного гормона 10 Ед/л (норма 9–61). Кариотип нормальный мужской – 46 XY.

При проведении секвенирования экзома с одномоментным анализом мутаций в 6300 генах, ответственных за возникновение известных к настоящему времени наследственных заболеваний и синдромов, выявлена ранее не описанная мутация в 18-м экзоне гена ITPR1 в гетерозиготном состоянии с. 1865T>C (p.Leu622Pro), приводящая к замене аминокислотной последовательности во 2-м моделирующем домене белка. При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие мутации у probanda подтверждено, у его родителей мутации не выявлено (рис. 3). Мутация не обнаружена в контрольных выборках, включающих 1000 геномов (Exome Sequencing Project или ExAC). Полученные результаты

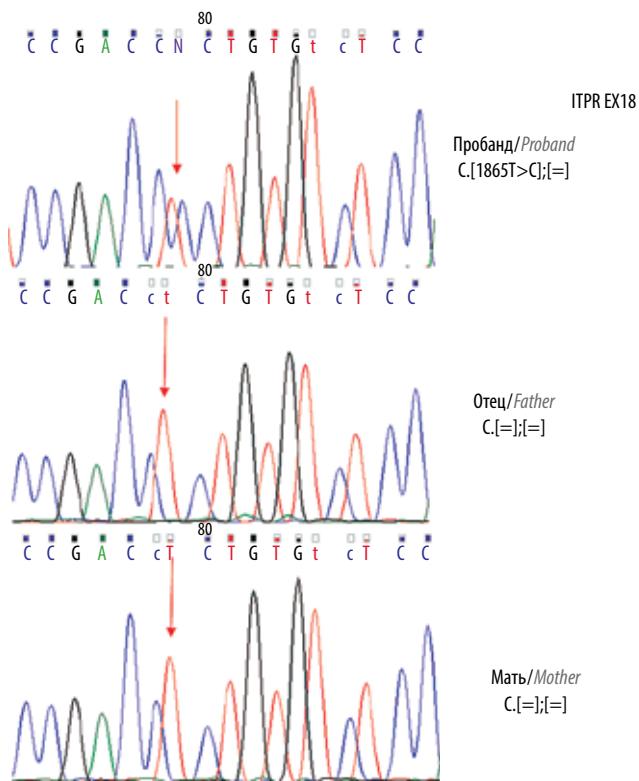


Рис. 3. Сиквенс гетерозиготной мутации в гене *ITPR1* у probанда и его родителей

Fig. 3. Sequence of a heterozygous mutation in the *ITPR1* gene in the proband and his parents

свидетельствуют в пользу ее патогенности и возникновения *de novo*.

К настоящему времени опубликовано лишь несколько работ, посвященных клинико-генетическим характеристикам заболеваний и синдромов, обусловленных мутациями в гене *ITRP1*, причем у большинства описанных в литературе пациентов клинические проявления соответствуют врожденной непрогрессирующей СЦА29 и СЦА15, манифестирующей во взрослом возрасте. Необходимо отметить, что у всех аллельных вариантов имеются общие особенности фенотипа в виде симптомов мозжечковой атаксии, мышечной гипотонии и признаков гипотрофии полушарий головного мозга или червя мозжечка, выявляемой при проведении магнитно-резонансной томографии. Наибольшее сходство клинических проявлений отмечено у больных с 2 доброкачественными вариантами СЦА15 и СЦА29, которые отличаются лишь возрастом манифестации и возможностью возникновения нерезко выраженных когнитивных расстройств (при СЦА29 с ранним началом). Однако в последние годы стали появляться работы, свидетельствующие в пользу

большей вариабельности клинического полиморфизма как СЦА, так и СГ, обусловленных мутациями в гене *ITRP1*. Это касается прежде всего степени выраженности гипоплазии мозжечка, координаторных нарушений и дизартрии – от незначительных признаков [8, 11] до явных симптомов pontoцеребеллярной гипоплазии [14].

Типичные клинические проявления СГ достаточно специфичны, но также достаточно полиморфны. Это проявляется различной степенью выраженности симптомов СЦА, задержки темпов раннего моторного и психоречевого развития, а также признаков аниридии. Показано, что степень выраженности патологии радужки широко варьирует от формирования фестончатого края до выраженной гипоплазии, приводящей к снижению зрения, в связи с чем больные на долгое время становятся пациентами офтальмолога, а к неврологу обращаются, когда задержка темпов моторного и психоречевого развития становится значительной.

К настоящему времени не установлено четкой корреляции между особенностями клинических проявлений СГ и локализацией мутаций в гене *ITRP1*, что объясняется малочисленностью группы описанных больных. Исследование, проведенное в 2017 г. T. van Dijk и соавт., показало, что большинство гетерозиготных мутаций в гене, приводящих к возникновению СГ с аутосомно-доминантным типом наследования, локализованы в трансмембранным домене, в то время как гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации у больных с аутосомно-рецессивным типом наследования чаще обнаруживаются в модулирующем домене [14]. В противоположность этому у описанного нами пациента с СГ гетерозиготная мутация в гене *ITRP1* нарушила аминокислотную последовательность модулирующего домена. Высказывается предположение о том, что все гетерозиготные мутации в гене *ITRP1*, приводящие к СГ, имеют доминантно-негативный эффект, нарушающий клеточный гомеостаз кальция [12, 15]. По мнению ряда авторов [3], гипоплазия радужки, которая является специфическим признаком СГ, вероятнее всего, встречается при мутациях в гене, приводящих или к полной потере активности белка, или к структурно-специфичным нарушениям мультимерных взаимодействий во внутриклеточном кальциевом канале. Безусловно, описание особенностей клинических проявлений при вновь выявленных мутациях может быть использовано при прогнозировании тяжести течения СГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(6):933–40. PMID: 19010359. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.005.
- Foskett J.K., White C., Cheung K.H., Mak D.O. Inositol trisphosphate receptor  $\text{Ca}^{2+}$  release channels. *Physiol Rev* 2007;87(2):593–658. PMID: 17429043. DOI: 10.1152/physrev.00035.2006.
- Gerber S., Alzayady K.J., Burglen L. et al. Recessive and dominant *de novo* ITPR1 mutations cause Gillespie syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):971–80. PMID: 27108797. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.03.004.
- Gillespie F.D. Aniridia, cerebellar ataxia, and oligophrenia in siblings. *Arch Ophthalmol* 1965;73:338–41. PMID: 14246186. DOI: 10.1001/arr-chophth.1965.00970030340008.
- Hara K., Shiga A., Nozaki H. et al. Total deletion and a missense mutation of ITPR1 in Japanese SCA15 families. *Neurology* 2008;71(8):547–51. PMID: 18579805. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311277.71046.a0.
- Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>.
- Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Inositol 1,4,5-triphosphate receptor, type 1; ITPR1. Available at: <http://omim.org/entry/147265>.
- Huang L., Warman J., Carter M.T. et al. Missense mutations in ITPR1 cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:67–73. PMID: 22986007. DOI: 10.1186/1750-1172-7-67.
- Marelli C., van de Leemput J., Johnson J.O. et al. SCA15 due to large ITPR1 deletions in a cohort of 333 white families with dominant ataxia. *Arch Neurol* 2011;68(5):637–43. PMID: 2155563. DOI: 10.1001/archneurol.2011.81.
- McEntagart M., Williamson K.A., Rainger J.K. et al. A restricted repertoire of *de novo* mutations in ITPR1 cause Gillespie syndrome with evidence for dominant-negative effect. *Am J Hum Genet* 2016;98: 981–92. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.03.018.
- Sasaki M., Ohba C., Iai M. et al. Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene. *J Neurol* 2015;262(5):1278–84. PMID: 27108798. DOI: 10.1007/s00415-015-7705-8.
- Statland J., Phillips L., Trivedi J.R. Muscle channelopathies. *Neurol Clin* 2014;32(3):801–15. PMID: 25037091. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.002.
- Synofzik M., Beetz C., Bauer C. et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency and phenotypic features. *J Med Genet* 2011;48(6):407–12. PMID: 2136776. DOI: 10.1136/jmg.2010.087023.
- Van Dijk T., Barth P., Reneman L. et al. *A de novo* missense mutation in the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene causing severe pontine and cerebellar hypoplasia: expanding the phenotype of ITPR1-related spinocerebellar ataxias. *Am J Med Genet* 2017;173(1):207–12. PMID: 27862915. DOI: 10.1002/ajmg.a.37962.
- Webster G., Berul C.I. An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation* 2013;127(1):126–40. PMID: 23283857. DOI: 10.1161/circulationaha.111.060343.
- Yamada N., Makino Y., Clark R.A. et al. Human inositol 1,4,5-triphosphate type-1 receptor, InsP3R1: structure, function, regulation of expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1994;302(Pt 3): 781–90. PMID: 7945203. DOI: 10.1042/bj3020781.
- Yule D.I., Betzenhauser M.J., Joseph S.K. Linking structure to function: recent lessons from inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mutagenesis. *Cell Calcium* 2010;47(6):469–79. PMID: 20510450. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.04.005.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Информированное согласие.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.