

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*

А.Ш. Латыпов, Е.В. Проскурина, О.П. Сидорова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина, М.С. Бунак

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Ольга Петровна Сидорова sidorovaop2019@mail.ru

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), – это X-сцепленное доминантное нарушение развития центральной нервной системы, характеризующееся задержкой психомоторного развития и легкой или умеренной умственной отсталостью.

В статье представлен клинический случай пациентки 2 лет 8 мес с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным гетерозиготным носительством ранее не описанного патогенного варианта со сдвигом рамки считывания в X-сцепленном гене *USP9X*, ассоциированном с синдромальной формой нарушения развития 99-го типа с доминантным наследованием, в chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs. При проведении исследования трио по Сэнгеру патогенный вариант подтвержден у ребенка, отсутствует у родителей (новый патогенный вариант). Наряду с когнитивными нарушениями у пациентки выявлены врожденные аномалии, часть из которых совпала с ранее описанными, но имелись и свои особенности: асимметрия черепа у описанной больной выражена в теменной части черепа, а не лицевой, как это было описано в предыдущих публикациях. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения при исследовании активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, которые являются «энзиматическим зеркалом» тканей, что служит показанием к назначению энерготропных препаратов (янтарной кислоты и карнитина).

Ключевые слова: задержка интеллектуального развития, врожденные аномалии, мутация в гене *USP9X* (OMIM: 300968), митохондрии

Для цитирования: Латыпов А.Ш., Проскурина Е.В., Сидорова О.П. и др. Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):52–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>

Intellectual development disorder syndrome with congenital anomalies of type 99, female-restricted (OMIM: 300968), updated mutation in the *USP9X* gene

A.Sh. Latypov, E.V. Proskurina, O.P. Sidorova, I.A. Vasilenko, D.V. Kassina, M.S. Bunak

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Olga Petrovna Sidorova sidorovaop2019@mail.ru

The syndrome of mental retardation with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968) is an X-linked dominant disorder of the development of the central nervous system, characterized by delayed psychomotor development and mild or moderate mental retardation.

In the article, a clinical case of a 2-year-old 8-month-old patient with mental retardation syndrome and type 99 congenital anomalies characteristic only of the female sex (OMIM: 300968) is presented. Due to the heterozygous carriage

of a previously undescribed pathogenic variant with a reading frame shift in the X-linked *USP9X* gene associated with a type 99 developmental disorder with dominant inheritance, in chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs. The pathogenic variant was confirmed in the child in the study of the trio by Sanger. It is absent from the parents (a new pathogenic variant). Along with cognitive impairments, the patient revealed congenital anomalies, some of which coincided with those previously described. There were also some special features: the asymmetry of the skull in the described patient was expressed in the parietal part of the skull, and not the facial one, as described in previous publications. Secondary mitochondrial disorders were revealed during the study of the activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes, which are an “enzymatic mirror” of tissues, which is an indication for the appointment of energotropic drugs (succinic acid and carnitine).

Keywords: intellectual retardation, congenital anomalies, *USP9X* mutation (OMIM: 300968), mitochondria

For citation: Latypov A.Sh., Proskurina E.V., Sidorova O.P. et al. Intellectual development disorder syndrome with congenital anomalies of type 99, faceted female (OMIM: 300968), updated mutation in the *USP9X* gene. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(4):52–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>

Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), – это X-сцепленное доминантное нарушение развития центральной нервной системы, характеризующееся задержкой психомоторного развития и легкой или умеренной умственной отсталостью. У пострадавших женщин возможен широкий спектр дополнительных врожденных аномалий, включая сколиоз, постаксиальную полидактилию, умеренные аномалии развития сердца или мочеполовой системы, дисморфические черты лица и умеренные структурные аномалии головного мозга [3]. Причиной заболевания является возникновение гетерозиготного патогенного варианта в гене *USP9X*, расположенном на хромосоме Xp11. Гемизиготная мутация в гене *USP9X* также может вызывать X-сцепленный рецессивный синдром умственной отсталости у женщин, связанный с X-хромосомой 99(MRX99) (300919), который характерен только для мужчин. В 2014 г. М. Brett и соавт. [2] провели секвенирование генома у пациентки 4 лет с олигофренией, мальформацией Денди–Уокера, двусторонней постаксиальной полидактилией, дефектом межжелудочковой перегородки сердца, стенозом анального отверстия, снижением слуха, небольшим омфалоцеле, ямкой в области крестца, глубоко посаженными глазами, формированием келоидных рубцов. Кариотип у больной – 46,XX. Был выявлен вариант в гене *USP9X*, не определенный у родителей. М. Reijnders и соавт. [3] сообщали о 17 неродственных женщинах в возрасте от 2 до 23 лет со сложным синдромным нарушением развития нервной системы. У всех была задержка психомоторного развития с легкой или умеренной умственной отсталостью и задержкой речи. Примерно у половины больных имелась гипотония, а у некоторых – проблемы с кормлением и/или дыханием в раннем возрасте, а также слабость в суставах. Врожденные аномалии были различными,

но многие из них были обнаружены примерно у 50 % пациенток: низкий рост, сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, постаксиальная полидактилия, полая стопа, атрезия анального отверстия и потеря слуха. Общие черты лица включали асимметрию лица, выступающий лоб, битемпоральное сужение, короткие глазные щели, аномалии глаз, низкую или широкую переносицу, выступающий нос с расширенными носовыми складками, тонкую верхнюю губу, гладкий длинный желобок, аномалии зубов и низко посаженные уши, повернутые кзади. Аномалии зрения включали катаракту, астигматизм, косоглазие, близорукость и гиперметропию. Менее распространенные дисморфологические признаки включали брахицефалию, скошенные вверх или вниз глазные щели, атрезию хоан, выраженные носогубные складки, маленькие кисти и стопы, сужающиеся пальцы и асимметричную гипомасию. У 7 пациенток были выявлены легкие пороки сердца, такие как открытый артериальный проток или дефект межпредсердной перегородки, и у 5 были диагностированы урогенитальные аномалии, в том числе гидронефроз или дисплазия почек. Другие признаки включали нарушения гормональной функции щитовидной железы (у 6 пациенток), гипертрихоз (у 5 пациенток), крестцовую ямочку (у 5 пациенток), судороги (у 4 пациенток) и рецидивирующие инфекции дыхательных путей. У 2 пациенток развилось злокачественное новообразование. Распространенные аномалии при визуализации головного мозга включали гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию мозжечка, увеличенные желудочки и аномальный рисунок извилин в лобных долях. У 5 пациенток выявлена мальформация Денди–Уокера, у 11 пациентов – нарушения пигментации кожи. При секвенировании генома у этих больных в 12 из 13 случаев были обнаружены точечные мутации. Инактивация X-хромосомы была нарушена более чем на 90 % у 3 из 5 обследованных пациенток,

но это не было связано с тяжестью заболевания. У больных выявлена предрасположенность к лейкозу [4].

Таким образом, синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене *USP9X*, является редким заболеванием. Имеется только 3 публикации, посвященные этому заболеванию. Поэтому информация о новых случаях данной патологии, тем более с ранее не описанным генетическим вариантом, является актуальной.

Представляем новый клинический случай синдрома задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченного женским полом (OMIM: 300968), обусловленного новой мутацией в гене *USP9X*.

Клинический случай

В Центр орфанных болезней в структуре Медико-генетического центра Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского обратилась семья с ребенком в возрасте 2 лет 8 мес с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене *USP9X*. Родители обратились с жалобами на задержку интеллектуального, речевого и моторного развития ребенка.

Клинический метод включал исследование особенностей фенотипа, неврологического статуса, лабораторный метод — полное секвенирование генома. Функцию митохондрий определяли с использованием цитохимического исследования активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови по методу, предложен-

ному A.G. Pearse, в модификации Р.П. Нарциссова [1]. Определяли активность α -глицерофосфатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы в гранулах на лимфоцит (гр./л).

По данным анамнеза, пациентка — единственный ребенок в семье; родители здоровы. Семейный анамнез не отягощен.

Ребенок от 1-й беременности. Роды на сроке 37 нед. Масса тела при рождении 2800 г. Окружность головы при рождении 35 см.

Раннее развитие: голову держит с 6 мес, сидит с 1 года 1 мес, стоит с 1 года 5 мес, ходит с 1 года 11 мес. Не говорит.

При осмотре отмечались гемангиома на коже лба (рис. 1), асимметрия черепа — левый теменной бугор более выражен. Битемпоральное сужение, короткие глазные щели. Уплощенная переносица. Телекант. Уши повернуты кзади. Оттопыренная ушная раковина справа. Деформация завитка. Короткая шея. Пятно «кофе с молоком» над левой лопаткой (рис. 2). Необычная дерматоглифика. Плоско-вальгусные стопы.

В неврологическом статусе: зрительный контакт устанавливает, прослеживает за предметом. Черепно-мозговые нервы без очаговой симптоматики. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы живые. Походка с широко расставленными ногами. Указательную пробу выполняет точно.

Результаты обследования. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечены задержка миелинизации, гипоплазия задних медиобазальных отделов мозжечка с компенсаторным расширением подоболочечных пространств. Перивентрикулярный субкортикальный глиоз белого вещества. Гипоинтенсивный магнитно-резонансный сигнал на T2-W1 и гиперинтенсивный на T1-W1 (рис. 3, 4).



Рис. 1. Лицевой фенотип пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным de novo мутацией в гене *USP9X*, в возрасте 6 мес (а) и 2 года 8 мес (б)

Fig. 1. Facial phenotype of a patient with intellectual retardation syndrome with type 99 congenital anomalies, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the *USP9X* gene at the age of 6 months (a) and at 2 years 8 months (b)



Рис. 2. Пятно на коже «кофе с молоком» над лопаткой у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене USP9X, в 2 года 8 мес

Fig. 2. A spot on the skin “coffee with milk” (“café-au-lait”) above the shoulder blade in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the USP9X gene, at 2 years 8 months

Ночной видеоэлектроэнцефалографический мониторинг: во сне отмечены повышенный индекс представленности бета-волн в височно-затылочных отделах, медленноволновые акцентуации в правой височной области. Эпилептиформной активности не выявлено.

По данным эхокардиографии патологии не выявлено. Мониторирование электрокардиограммы в течение 24 ч: умеренная брадикардия, зарегистрирована 1 суправентрикулярная экстрасистола, в ночные часы — эпизоды умеренной синусовой аритмии. Консультация кардиолога: дисфункция синусового узла (синусовая брадикардия).

Изменения в биохимическом анализе крови: снижение уровня альфа-амилазы до 18,5 Ед/л (в норме 22–80 Ед/л), повышение уровня холестерина до 6,3 ммоль/л (в норме

3,7–5,3 ммоль/л), креатинфосфокиназы до 184,3 Ед/л (в норме до 145 Ед/л), снижение уровня креатинина до 15,7 мкмоль/л (в норме 30–45 мкмоль/л), общих триглицеридов до 1,26 ммоль/л (в норме 0,39–0,93 ммоль/л), концентрация щелочной фосфатазы повышена — 356,7 Ед/л (в норме 124–341 Ед/л), концентрация остеокальцитонина снижена — 12,3 нг/мл (в норме 24–70 нг/мл), уровень маркера формирования костного матрикса снижен — 2371,0 нг/мл (в норме 848,8–1267,8 нг/мл). Активность митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови сукцинатдегидрогеназы — 22,3 гр./л (в норме 18,5–19,0 гр./л), α-глицерофосфатдегидрогеназы — 8,4 гр./л (в норме 9,0–12,0 гр./л). Уровень лактата в крови до еды — 1,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л). Повышение уровня тиреотропного гормона до 9,9 мкМЕ/мл (в норме до 5,5 мкМЕ/мл), уровень трийодтиронина свободного нормальный — 8,65 пмоль/л (в норме 3,54–10,16 пмоль/л), уровень тироксина свободного нормальный — 7,8 пмоль/л (в норме 6,44–18 пмоль/л).

Консультация эндокринолога: субклинический гипотиреоз.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, надпочечников, забрюшинного пространства: без патологии. УЗИ толстой кишки: эхографические признаки дискинезии толстой кишки по гипокинетическому типу. Метеоризм кишечника. УЗИ печени, поджелудочной железы, селезенки: без патологии. УЗИ щитовидной железы: без изменений.

Консультация гематолога: анемия вследствие нарушения всасывания.

Проведено генетическое исследование — полное секвенирование генома. Выявлено гетерозиготное носительство вероятно патогенного варианта со сдвигом рамки считывания в X-сцепленном гене USP9X, ассоциированном с синдромальной формой нарушения развития 99-го типа

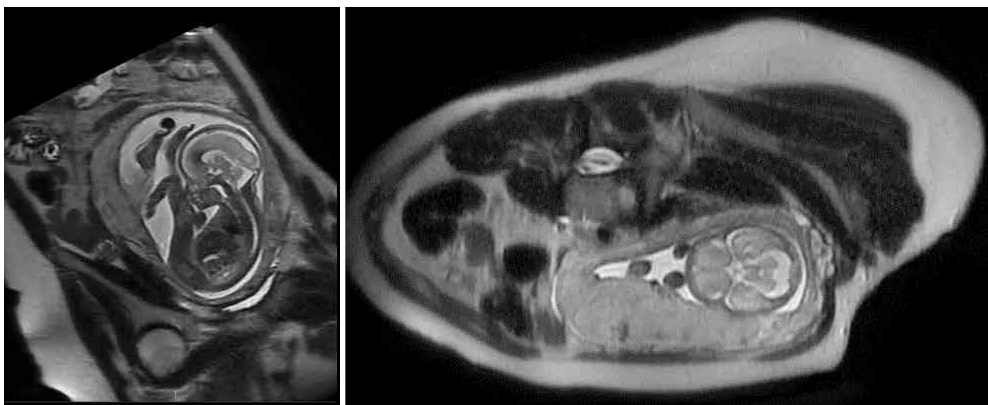


Рис. 3. Результаты внутриутробной магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене USP9X

Fig. 3. Results of intrauterine magnetic resonance imaging of the brain in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the USP9X gene

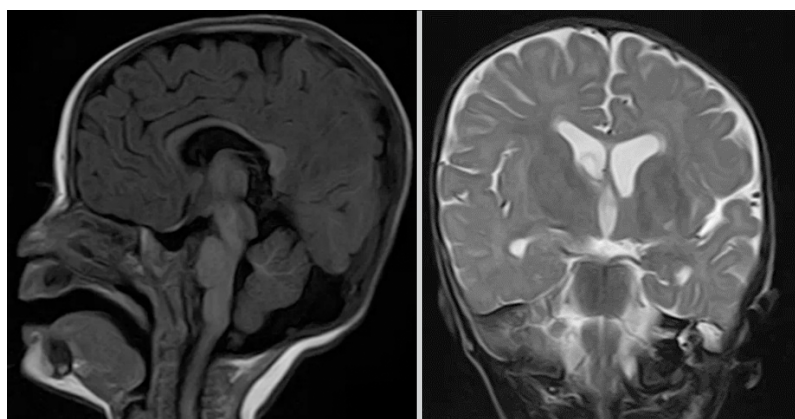


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга в 6 мес у пациентки с синдромом задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченным женским полом (OMIM: 300968), обусловленным новой мутацией в гене *USP9X*

Fig. 4. Results of magnetic resonance imaging of the brain in a patient with intellectual retardation syndrome with congenital anomalies of type 99, limited to the female sex (OMIM: 300968), due to a new mutation in the *USP9X* gene, at the age of 6 months

с доминантным наследованием, в *chrX:41196714AATTG>A, ENST00000378308, C.4214_4217delATT.P.Asp1405fs*. При проведении исследования трио по Сэнгеру патогенный вариант подтвержден у ребенка, отсутствует у родителей (новый патогенный вариант — *de novo*).

По результатам обследования установлен диагноз: наследственная синдромальная патология — синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968).

Представлен клинический случай редкой наследственной синдромальной патологии — задержки интеллектуального развития и врожденных аномалий, обусловленной патогенным вариантом в гене *USP9X*, локализованном на X-хромосоме. Выявлен ранее не описанный патогенный вариант в гене заболевания. Наряду с задержкой интеллектуального развития у пациентки отмечались признаки, характерные для других ранее описанных пациентов с данным заболеванием: задержка речи, дисморфические черты лица и умеренные структурные аномалии головного мозга. Отмечалась мышечная гипотония, выявляемая у половины больных [1]. У представленной пациентки, как и у остальных ранее описанных пациентов, наблюдались асимметрия черепа, битемпоральное сужение, короткие глазные щели, уши, повернутые кзади. Как и у части других больных, у нее имеется нарушение гормональной функции щитовидной железы. При визуализации головного мозга у представленной пациентки выявлена гипоплазия мозжечка, описанная и у других больных с данной патологией. По сравнению с ранее описанными пациентами у представленной больной не было выявлено сколиоза, полидактилии, морфологической патологии сердца по данным эхокардиографии, мальформации Денди—

Уокера, стеноза анального отверстия, снижения слуха, омфалоцеле, ямки в области крестца, дисплазии тазобедренных суставов, глубоко посаженных глаз, формирования келоидных рубцов, проблемы с кормлением и/или дыханием в раннем возрасте, а также слабости в суставах [2]. Асимметрия черепа у описанной пациентки выражена в теменной части черепа, а не лицевой, как это было описано в предыдущих публикациях. Несколько повышен уровень креатинфосфокиназы в крови при отсутствии симптомов миопатии. Отмечено нарушение липидного обмена. Повышены уровни холестерина и триглицеридов в крови. Отмечено некоторое повышение уровня щелочной фосфатазы. Снижен уровень остеокальцитонина, повышен показатель маркера формирования костного матрикса. Не выявлено морфологических изменений сердца. Определены только функциональные изменения. При анализе функции митохондрий определено компенсаторное увеличение активности II комплекса дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназы) и снижение активности фермента, участвующего в жировом обмене митохондрий (α -глицерофосфат-дегидрогеназы). Полученные данные свидетельствуют о вторичных митохондриальных нарушениях и возможности применения энерготропных препаратов (препарата янтарной кислоты и карнитина).

Таким образом, представлен случай редкого наследственного заболевания с задержкой интеллектуального развития и врожденными аномалиями, обусловленного ранее не описанным патогенным вариантом в гене *USP9X*, локализованном на X-хромосоме. Часть врожденных аномалий у пациентки совпадала с ранее описанными, хотя они имели свои особенности. Другие аномалии, описанные у данной категории больных, у представленной пациентки не

наблюдались. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения при исследовании активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах перифериче-

ской крови, которые являются «энзиматическим зеркалом» тканей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Курбатова О.В., Измайлова Т.Д., Сурков А.Н. и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Вестник Российской академии медицинских наук 2014;69(7–8):78–84. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
Kurbatova O.V., Izmaylova T.D., Surkov A.N. et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences 2014;69(7–8):78–84. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1112
2. Brett M., McPherson J., Zang Z.J. et al. Massively parallel sequencing of patients with intellectual disability, congenital anomalies and/or autism spectrum disorders with a targeted gene panel. PLoS One 2014;9(4):e93409. DOI: 10.1371/journal.pone.0093409
3. Reijnders M.R.F., Zachariadis V., Latour B. et al. *De novo* loss-of-function mutations in *USP9X* cause a female-specific recognizable syndrome with developmental delay and congenital malformations. Am J Hum Genet 2016;98(2):373–81. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.12.015
4. Sisoudiya S.D., Mishra P., Li He et al. Identification of *USP9X* as a leukemia susceptibility gene. Blood Adv 2023;22;7(16):4563–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009814

ORCID авторов / ORCID of authors

О.П. Сидорова / O.P. Sidorova: <https://orcid.org/0000-0003-4113-5799>
А.Ш. Латыпов / A.Sh. Latypov: <https://orcid.org/0009-0006-0064-0448>
М.С. Бунак / M.S. Bunak: <https://orcid.org/0000-0001-6436-0249>
Д.В. Кассина / D.V. Kassina: <https://orcid.org/0000-0002-6759-9121>
И.А. Василенко / I.A. Vasilenko: <https://orcid.org/0000-0002-6374-9786>
Е.В. Проскурина / E.V. Proskurina: <https://orcid.org/0009-0002-4865-433X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 10.07.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликовано онлайн: 23.01.2025.
Article submitted: 10.07.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 23.01.2025.