

УДК 616-082.4

3.1.23 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.23 EDN: MAUWFO

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДЕВОЧКИ 6 ЛЕТ С СИНДРОМОМ АРБАЛЕДЫ-ТАМ**© Филатова Е. А., Разуваева Ю.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Изучить этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, диагностику и лечение редкого генетического синдрома – синдрома Арбаледы-Там.

Методика. Представлен авторами клинический случай ребенка 6 лет с синдромом Арбаледы-Там. Проведен анализ амбулаторной (ф.112/у) и стационарной карты больного, результатов клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Проанализированы зарубежные источники литературы (базы UpToDate, PubMed, ResearchGate), проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, особенностей выявления и диагностики в описанных ранее клинических случаях данной редкой патологии с полученными результатами в ходе представленного наблюдения.

Результаты. Синдром Арбаледы-Там представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное мутацией гена KAT6A. Общие симптомы включают различную степень умственной отсталости, задержки психоречевого развития, гипотонию, патологию сердечно-сосудистой системы, глаз и желудочно-кишечного тракта. В большинстве случаев вариации в гене KAT6A возникают de novo. В статье описан клинический случай редкого генетического заболевания с поражением гена KAT6A и клиническими неврологическими проявлениями.

Заключение. Во всем мире ныне пациентов с синдромом Арбаледы-Там насчитывают около 90 человек. Разрабатываются новые диагностические мероприятия для более качественной и ранней диагностики патологии, а соответственно и раннему началу лечения.

Ключевые слова: орфанные заболевания, дети, синдром KAT6A, синдром Арбаледы-Там

THE CLINICAL CASE OF A 6-YEAR-OLD GIRL WITH ARBALEDA-THAM SYNDROME

Filatova E.A., Razuvaeva YU.YU., Ledneva V.S., Ulyanova L.V.

*Voronezh State Medical University, 10, Studentskaya St., Voronezh, 3949036, Russia**Abstract*

Objective. To study the etiology, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and treatment of a rare genetic syndrome – Arbaleda-Tham syndrome.

Methods. The authors present a clinical case of a 6-year-old child with Arbaleda-Tham syndrome. The analysis of the outpatient (f.112/y) and inpatient patient records, the results of clinical and anamnestic, laboratory and instrumental examination methods was carried out. Foreign literature sources (UpToDate, PubMed, ResearchGate databases) were analyzed, a comparative analysis of clinical and laboratory data, features of detection and diagnosis in previously described clinical cases of this rare pathology with the results obtained during the presented observation was carried out.

Results. Arbaleda-Tham syndrome is a rare genetic disease caused by a mutation of the KAT6A gene. Common symptoms include varying degrees of mental retardation, delayed speech development, hypotension, pathology of the cardiovascular system, eyes and gastrointestinal tract. In most cases, variations in the KAT6A gene occur de novo. The article describes a clinical case of a rare genetic disease with a lesion of the KAT6A gene and clinical neurological manifestations.

Conclusion. There are about 90 patients with Arbaleda-Tham syndrome all over the world. New diagnostic measures are being developed for better and earlier diagnosis of pathology, and, accordingly, early initiation of treatment.

Keywords: orphan diseases, children, KAT6A syndrome, Arbaleda-Tham syndrome

Введение

Синдром Арбаледы-Там – это спорадичное генетически детерминированное заболевание, вызванное мутацией гена KAT6A. Данный ген имеет расположение в 8 хромосоме и упорядочивает синтез белка другими генами. Впервые синдром KAT6A был описан в 2015 г. и первоначальные описания включали 10 клинических случаев [3,4]. Данное заболевание может быть вызвано такими генетическими изменениями, как «мутация сдвига рамки считывания» (спонтанная мутация, при которой происходит вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём) и «миссенс» мутацией (точечная мутация с изменённым кодоном, который кодирует другую аминокислоту) [5, 9]. Вариации в гене KAT6A потенциально могут вызывать широкий спектр симптомов. Общие симптомы включают различную степень умственной отсталости, задержки психомоторного, речевого развития и схоластических достижений, снижение мышечного тонуса (гипотония) [10]. Также могут возникать дополнительные симптомы, включая патологию сердечно-сосудистой системы, глаз и желудочно-кишечного тракта. В большая часть вариации в гене KAT6A возникают стихийно, и в семейном анамнезе нарушений нет (вариации de novo) [3,6]. Нами представлен клинический случай ребенка 6 лет с синдромом Арбаледы-Там. Проведен анализ амбулаторной (ф.112/у) и стационарной карты больного, результатов клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных методов обследования. Проанализированы зарубежные источники литературы (базы UpToDate, PubMed, ResearchGate), проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных, особенностей выявления и диагностики в описанных ранее клинических случаях данной редкой патологии с полученными результатами в ходе представленного наблюдения.

Цель исследования – изучить этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, диагностику и лечение редкого генетического синдрома – синдрома Арбаледы-Там.

Описание клинического случая

Девочка от 3-й беременности, проходила на фоне токсикоза, угрозы прерывания, угрозы преждевременных родов, ротавирусной инфекции. Роды 2-е срочные, патологические (тазовое предлежание, острая гипоксия плода) путем экстренного кесарева сечения. Масса тела при рождении 3060 г., длина тела – 52 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Закричала сразу, в первые сутки была приложена к груди, в дальнейшем ребёнок от груди отказался. Из роддома ребёнок был переведён в отделение патологии новорожденных, где был установлен диагноз: Церебральная ишемия II степени, синдром угнетения. Открытое овальное окно (дефект межпредсердной перегородки?). НК 0 степени. Дисплазия тазобедренных суставов. Носительство антител к HCV. Анемия I степени, смешанного генеза, с чем наблюдалась у невролога и регулярно госпитализировалась. У девочки отмечалось отставание в психомоторном развитии: с 8,5 месяцев – самостоятельно сидит, с 1,3 месяцев – ходит, говорит одно слово, в лексиконе отдельные слоги. Вакцинация не проводилась в связи с медицинским отводом. В марте 2018 г. после перенесённой острой внебольничной правосторонней долевой пневмонии, вызванной вирусом гриппа А, была госпитализирована в стационар. В этом же месяце вновь поступила в инфекционный стационар с жалобами на лихорадку, кашель, насморк, одышку, выраженную общую слабость, резко сниженный аппетит. В общем анализе крови в динамике отмечалось снижение уровня тромбоцитов до $35 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $1,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения до $0,3 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЛДГ до 798 ммоль/л. Девочка была переведена в онкогематологическое отделение химиотерапии для дообследования и лечения. В июле 2018 года ребёнку было проведено полноэкзомное секвенирование экзема («Геномед»): выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 17 экзоне гена KAT6A (chr8:41790988G>A), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 1584 кодоне (p.Gln1584Ter, NM_006766.3). Гетерозиготные мутации в гене KAT6A, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка, описаны у пациентов с умственной отсталостью, тип 32 (OMIM: 616268). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, её следует расценивать как вероятно патогенную. Результат требует тщательного сопоставления с клиническими признаками и анализа происхождения мутации. Также была выявлена мутация в гене NF1. Дополнительно девочку консультировали узкие специалисты, в 2019 г. были выставлены диагнозы: гастроэзофагеальный рефлюкс с терминальным эзофагитом, поверхностный антральный гастрит; ларинготрахеомалация, дисфагия, дизартрия; атаксический синдром; вторичный нервно-мышечный синдром. У ребенка была выявлена тяжелая врожденная трехростковая аплазия кроветворения в рамках генетического синдрома (KAT6A). В отделении проводилась стимуляция лейкопоэза – без эффекта, зависимость от трансфузий

тромбоконцентрата в динамике возрастает. За время наблюдения проведено 19 гемотрансфузий фильтрованной эритроцитарной взвеси 0(I)Rh(+), подобранной по фенотипу ccDEekk. В динамике, несмотря на проводимую гемостатическую и заместительную терапию, отмечалось нарастание геморрагического синдрома. Пациентка стояла в очереди на ТГСК. В сентябре 2019 г. девочке была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного HLA-совместимого донора с процессингом трансплантат TCRab/CD19 деплецией. Функция трансплантата оставалась удовлетворительной, в стимуляции ГКСФ, заместительных гемотрансфузиях не нуждалась, иммунореконструкция достаточная. В декабре 2019 г. у ребёнка были отмечены: субклинический гипотиреоз, вторичный гипопаратиреоз; миопатический астигматизм обоих глаз, альтернирующее сходящееся косоглазие; органическое эмоционально-лабильное расстройство, задержка речевого развития. Ежегодно пациентка проходит стационарное обследование и лечение. На момент осмотра девочке 6 лет. Отмечается задержка психоречевого развития. Выражены стигмы дизэмбриогенеза – асимметрия лица, готическое небо, уплощенный кончик носа, низко расположенные ушные раковины, гипогелоризм, эпикант, пигментные пятна кофейного цвета на туловище, макроскопия, отстоящие большие пальцы рук, длинный большой палец стоп. Физическое развитие среднее гармоничное. Беспокоят жалобы на задержку в психомоторном развитии, косоглазие. На настоящий момент ребёнок состоит на диспансерном учете у ряда специалистов: невролога (Атаксический синдром, алалия. Нейрофиброматоз I типа); офтальмолога (OU-сходящееся содружественное косоглазие. OD-частичная атрофия зрительного нерва. OU-миопия средней степени); ортопеда (Нарушение осанки. Деформация грудной клетки. Вальгусная деформация коленных суставов. Плосковальгусная установка стоп. Гипермобильность суставов); гастроэнтеролога (Функциональное нарушение кишечника. Аномалия формы желчного пузыря. Панкреатопатия). Пациентка по жизненным показаниям принимает бициллин-5 по 600 тыс ЕД 1 раз в 3-4 недели, глубоко внутримышечно, длительно; сопроводительную терапию холекальциферолом по 2 капли 1 раз в день внутрь длительно.

Обсуждение клинического случая

Представленный нами клинический случай демонстрирует трудности выявления и диагностики синдрома Арбаледы-Там При написании статьи и изучении дополнительной литературы, синдром Арбаледы-Там проявил себя как малоизученная и многогранная патология. Ацетилтрансферазы КАТ6 играют ключевую роль в регуляции транскрипции, различных процессах развития, поддержании гемопоэтических и нервных стволовых клеток, регуляции дифференцировки гемопоэтических клеток и митоза. Исследования демонстрируют, что у 51% пациентов с синдромом Арбаледы-Там имеются пороки развития сердца [2, 12]. В описанном нами клиническом случае у девочки наблюдался дефект межпредсердной перегородки.

Клинические проявления синдрома Арбаледы-Там достаточно полиморфны: в одном случае у пациента наблюдались – дисфагия, гипоплазия хряща, задержка нервно-психического и физического развития, микроцефалия, «готическое» небо, дефект межпредсердной перегородки [12]. Важно отметить сходства с описанным нами клиническим случаем: оба ребенка имели удовлетворительные параметры физического развития при рождении, а также хорошие показатели согласно оцениванию по шкале Апгар. У нашего пациента также были выражены стигмы дизэмбриогенеза – асимметрия лица, готическое небо, уплощенный кончик носа, низко расположенные ушные раковины, гипогелоризм, эпикант, пигментные пятна кофейного цвета на туловище, макроскопия, отстоящие большие пальцы рук, длинный большой палец стоп.

В другом описанном случае наблюдалась «панцитопения длительностью более 4 лет», ограничение лексикона одним словом, но с сохранением возрастного развития общей и мелкой моторики [2]. В нашем клиническом случае у девочки также отмечались отставание в психомоторном развитии, частые рецидивы инфекционных заболеваний, как вирусной, так и бактериальной этиологии, наблюдались изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения $35 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения до $1,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтропения до $0,3 \times 10^9/\text{л}$) и в биохимическом анализе крови (ЛДГ до 798 ммоль/л). При изучении литературы в описанном клиническом случае (Китай) у ребенка не было выявлено никаких признаков эпилепсии, нарушения зрения, нарушений сна, желудочно-кишечных проблем, гематологических и иммунологических нарушений в отличии от нашего пациента [12].

В клиническом случае, описанном в Китае, у пациента не наблюдалосьотягощенного наследственного анамнеза. Ни у одного из его родителей не было выявлено мутации [12]. То, что мутация возникает de novo, подтверждается данными литературы и проведенным нами наблюдением. Как и в большей массе пациентов, мутация в гене КАТ6А в нашем клиническом случае также возникла de novo, то есть генотип родителей не имеет эту мутацию. Этот факт затрудняет выявление такой редкой патологии.

Большинство диагнозов подтверждается методом экзомного секвестрирования. KAT6A и KAT6B всего в мире 500 случаев, подсчет ведется на международном сообществе KAT6Foundation, которое также осуществляет поддержку пациентов и их родителей, ведется группа в социальных сетях, созданная Джорданом Мюллером, отцом ребенка с синдромом Арбаледы-Там. Также в помощь не только родителям, но и лечащим врачам существует брошюра – «Синдром KAT6A» от Unique.

Заключение

Таким образом, Синдром Арбаледы-Там является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным различными миссенс- и нонсенс-мутациями со сдвигом рамки в гене KAT6A. Практически во всех случаях синдром Арбаледы-Там возникает в результате случайной «ошибки в коде» KAT6A. Это означает, что данный синдром невозможно предотвратить. Поскольку «ошибка кода» случайна, риск того, что следующий ребенок родится с этим же отклонением, очень низкий. В настоящее время все функции гена KAT6A пока неизвестны. KAT6A не только контролирует активность других генов, но и может изменять образовавшиеся белки, влияя на их работу. Достаточно трудно описать типичного ребёнка с KAT6A. Однако общие симптомы для большинства пациентов часто включают: задержку нервно-психического развития, оромоторную дисфункцию, маленький размер головы (за счет ускоренного сращения костей черепа), микроцефалию, судорожный синдром, пороки развития сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки), характерные черты лица (тонкая верхняя губа, выступающий кончик носа), нарушения зрения (птоз, косоглазие, снижение остроты зрения), частые инфекционные заболевания (отиты, пневмонии, бронхиты, инфекции мочевыводящих путей), поведенческие трудности, нарушения сна, проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (срыгивания, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры) [2, 5, 8].

Широкая вариабельность клинических проявлений диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и коррекции нарушений синдрома Арбаледы-Там. К настоящему времени синдром Арбаледы-Там можно диагностировать только после полногеномного тестирования и наблюдения за конкретными неврологическими проявлениями. Важным компонентом в исследовании патологии является накопление клинических данных пациентов, которые могут предоставить полезную информацию о диагнозе, прогнозе и будущих стратегиях лечения заболевания. К настоящему времени больных с синдромом Арбаледы-Там насчитывается 350 человек по всему миру (2022 г.), по сравнению с 2016 г., где было описано всего 18 случаев этого редкого заболевания [11]. Медицина и иные исследовательские отрасли яростно пытаются способствовать лучшему пониманию этого синдрома. Текущие варианты лечения ограничены лишь устранением симптомов (физиотерапия, эрготерапия и т.д.), но в различных медицинских учреждениях проводятся исследования, чтобы лучше понять эту патологию. Из года в год совершенствуются методы диагностики и исследования определения фенотипической характеристики гена KAT6A [8].

Литература (references)

1. Ибатуллин А. Г., Туркова Л. И., Кузнецова Т. И., Каландия М. Р. Редкое наблюдение синдрома Эдвардса у недоношенного ребенка // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2003. – №5. – С. [Ibatullin A. G., Turkova L. I., Kuznetsova T. I., Kalandia M. R. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2003. – N5. – P. 3. (in Russian)]
2. Ai Q. et al. A case of KAT6A syndrome with a newly discovered mutation in the KAT6A gene, mainly manifested as bone marrow failure syndrome // *Hematology*. – 2023 – V. 28, N1. – P. 2182159.
3. Alkhateeb A., Alazaizeh W. A novel de novo frameshift mutation in KAT6A identified by whole exome sequencing // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2019. – V.8, N1. – P. 10-14.
4. Arboleda V. A., Lee H., Dorrani N., Zadeh N., Willis M., Macmurdo C. F., et al. De novo nonsense mutations in KAT6A, a lysine acetyl-transferase gene, cause a syndrome including microcephaly and global developmental delay // *American Journal of Human Genetics*. – 2015. – V. 96, N3. – P. 498-506.
5. Efthymiou S., Salpietro V., Bettencourt C., Houlden H. Paroxysmal movement disorder and epilepsy caused by a de novo truncating mutation in KAT6A // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2018. – V.7, N3. – P. 114-116.
6. Kennedy J., Goudie D., Blair E., Chandler K. et al. KAT6A Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic KAT6A variants // *Genetics in Medicine* – 2019. – V. 21, N4. – P. 850-860.

7. Lin Y. F., Lin T. C., Kirby R. et al. Diagnosis of Arboleda-Tham syndrome by whole genome sequencing in an Asian boy with severe developmental delay // *Molecular Genetics and Metabolism Reports* – 2020. – P. 25:100686.
8. Marji F. P., Hall J.A., Anstadt E. et al. A novel frameshift mutation in KAT6A Is associated with pancransynostosis // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2021. – V.10, N1. – P. 81-84.
9. Tham E., Lindstrand A., Santani A., Malmgren H., Nesbitt A., Dubbs H. A. et al. Dominant mutations in KAT6A cause intellectual disability with recognizable syndromic features // *American Journal of Human Genetics*. – 2015. – V.96, N3. – P. 507-513.
10. Trinh J., Hüning I., Yüksel Z. et al. A KAT6A variant in a family with autosomal dominantly inherited microcephaly and developmental delay // *Journal of Pediatric Genetics*. – 2018. – V.63, N9. – P. 997-1001.
11. Urreizti R., Lopez-Martin E., Martinez-Monseny A., Pujadas M., CastillaVallmanya L., Pérez-Jurado L.A. et al. Five new cases of syndromic intellectual disability due to KAT6A mutations: widening the molecular and clinical spectrum // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2020. – V.15, N1. – P. 44.
12. Wang D., He J., Li X. et al. The clinical spectrum of a nonsense mutation in KAT6A: a case report // *Journal of International Medical Research*. – 2022. – V.50, N12. – P. 3000605221140304.

Информация об авторах

Екатерина Анатольевна Филатова – ординатор второго года кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: ekaterina.filatova.96@yandex.ru

Юлия Юрьевна Разуваева – ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: peshkovayusya@yandex.ru

Вера Сергеевна Леднева – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: lvsmed@yandex.ru

Людмила Владимировна Ульянова – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. E-mail: lusha8722@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024

Принята к печати 30.05.2024