Клинико-генетическая характеристика редкого синдрома Ламба-Шаффера, фенотипические параллели с синдромом Ангельмана

Голубева С.В., Котова С.А., Спивак Е.А.
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Минск, Республика Беларусь
2026 г.

Актуальность

Синдром Ламба-Шаффера (LSS) редкое генетическое заболевание, которое приводит к множественным нарушениям развития человека, прежде всего нервной системы. LSS вызывается вариантами гена SOX5 . Анализ случаев LSS не установил четкой корреляции генотип-фенотип, что может приводить к затруднениям или ошибкам в клинической диагностике, продлевать сроки постановки диагноза, определения прогноза для сибсов и потомства. Клинические признаки LSS часто пересекаются с фенотипами других наследственных заболеваний, в частности, синдромом Ангельмана.

Цель

Представить первое описание случая синдрома Ламба-Шаффера в Беларуси.

Резюме

Синдром Ламба-Шаффера (LSS; OMIM #616803; ORPHA #313892; ORPHA #313884) – аутосомно-доминантное нейроразвивающее расстройство, характеризующиеся задержкой развития, дефицитом интеллекта, расстройствами аутистического спектра, нарушениями речи и моторики, мышечной гипотонией, судорогами, страбизмом, характерными чертами лица. Заболевание связано с полной или частичной гаплонедостаточностью гена SOX5 на хромосоме 12, локус 12p12 (нонсенс-, миссенс варианты, сдвиг рамки считывания, нарушение сплайсинга и другие механизмы мутаций). При анализе фенотипов 114 пациентов с LSS (Lain R. , 2024) установлены значительные различия в клинической картине как по фенотипу, так и по тяжести течения заболевания, также не установлено четкой корреляции генотип-фенотип. В Human Gene Mutation Database (HGMD) зарегистрировано 82 патогенных варианта гена SOX5, ассоциируемых с заболеванием.

Материалы и методы

Анамнестические, клинические, генеалогические данные пробанда; результаты общеклинического, инструментального и лабораторного обследования; результаты генетического тестирования: пренатальное цитогенетическое исследование амниоцитов плода (стандартное кариотипирование G-banding) , молекулярно-генетические исследования (MPLA, NGS-клиническое секвенирование экзома), медико-генетическое консультирование.

Результаты

Пробанд, девочка, родилась от 3 беременности (1-я беременность – срочные роды, мальчик, здоров; 2-я беременность – прерывание по медико-генетическим показаниям в 22 недели, плод с хромосомным дисбалансом, моносомия X, 3-я беременность пробандом). В течение беременности проводилась инвазивная пренатальная диагностика хромосомных болезней, установлен нормальный женский кариотип. Родилась доношенной с массой 3420 г. и длиной 51, окружностью головы 35 см, выписана домой в удовлетворительном состоянии. С 3-х месяцев наблюдалась задержка моторного развития, мышечная гипотония (села после года, самостоятельно пошла в 2 года). Девочка развивалась с задержкой речи и легким интеллектуальным дефицитом. На втором году жизни появились особенности походки, нарушения координации, поведенческие особенности (очень ласковая, часто с улыбкой на лице, но очень ранимая, замыкается в себе). Впервые появилась в поле зрения генетика в возрасте 7 лет. Антропометрические показатели веса и роста в пределах нормы, окружность головы ниже 3 центили (отклонение более 3SD) - окружность головы 48 см. Телосложение пропорциональное. Грубых лицевых дисморфий и пороков развития не выявлено. Отмечаются аномалия прикуса, страбизм. Мышечный тонус умеренно снижен, походка в развалку «марионеточная», дискоординация движений. Говорит отдельные слова, управляемая, обращенную речь воспринимает, доброжелательная, гримаса улыбки. Слух на бытовом уровне нормальный. Зрение проверить проблематично. На ЭЭГ пароксизмальной активности не зарегистрировано. КТ головного мозга без особенностей. Мать ребенка отмечает проблемы со стулом (склонность к запорам). Согласно представленной медицинской документации в 3 года проводилось исследование тиреоидного статуса, выявлено повышение тиреотропного гормона, лечение не назначалось.

На основании особенностей походки («марионеточная», нарушение координации движений), поведенческих особенностей (гримаса улыбки, аутистические элементы), нервно-психического статуса (мышечная гипотония, задержка психоречевого развития, постнатальная микроцефалия) был выставлен клинический диагноз синдром Ангельмана, проведено адресное молекулярно-генетическое исследование, диагноз не подтвердился.

Диагностический поиск причины заболевания продолжился. Проведен анализ представленных в литературе фенотипов и молекулярно-генетических вариантов синдрома Ангельмана и Ангельманподобных синдромов. Определена целесообразность проведения расширенного генетического исследования методом NGS (клиническое секвенирование экзома). По результатам исследования у пробанда выявлен миссенс-вариант c.1712G>A (p.Arg571Gln) гена SOX5 в гетерозиготном состоянии. При оценке патогенности выявленного варианта и отношения его к фенотипу нашей пациентки учитывалась классификация этого варианта в базе ClinVar, а также данные литературы. Четыре независимых лаборатории депонировали в ClinVar вариант c.1712G>A (p.Arg571Gln) как патогенный/вероятно патогенный. Сопоставление клинических проявлений у нашей пациентки с ранее описанными случаями синдрома Ламба-Шаффера, ассоциированного с различными вариантами гена SOX5, показал совпадение, в описаниях превалировали спорадические случаи возникновения заболевания. В литературе описан один случай варианта c.1712G>A (p.Arg571Gln) в гене SOX5 у пациента с синдромом Ламба-Шаффера.

Выставлен диагноз: Синдромом Ламба-Шаффера, обусловленный патогенным вариантом c.1712G>A (p.Arg571Gln) гена SOX5. Тип наследования аутосомно-доминантный (спорадический, de novo с вероятность более 90%).

Семье проведено медико-генетическое консультирование, уточнен прогноз для сибсов и потомства, семья планирует деторождение.

Заключение

Представленный случай демонстрирует пересечение клинических проявлений синдромов Ламба-Шаффера и Ангельмана. Тяжесть нервно-психических нарушений менее выражена при синдроме Ламба-Шаффера как в нашем, так и случаях, описанных в литературе. Уточнение диагноза при Ангельманподобном фенотипе требует более тщательной дифференциальной диагностики и расширенного генетического тестирования. Уточнение молекулярно-генетической причины заболевания продиктовано необходимостью определения прогноза и мер профилактики.