

ЛАА10-ассоциированный синдром (вариант Arg83Cys)



Информация, представленная в данной брошюре, основана на публикациях в медицинской литературе, клиническом опыте доктора Элеоноры Хей и личных наблюдениях семей, у членов которых был выявлен в ДНК вариант Arg83Cys гена *NAA10*, который ассоциирован с отдельным синдромом. На сегодняшний день (2021 год) в медицинской литературе описано небольшое количество клинических случаев людей с вариантом Arg83Cys гена *NAA10*, поэтому мы располагаем малым объемом информации. Сведения об этом генетическом варианте могут измениться с выявлением большего числа клинических случаев и проведения новых

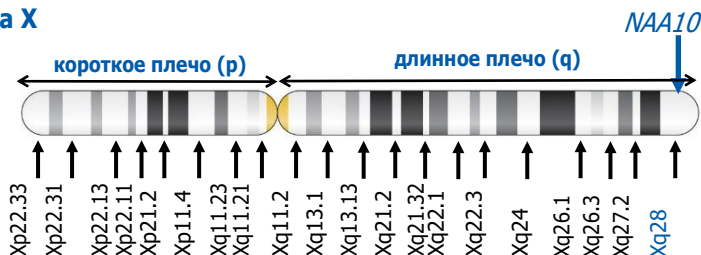
Что представляет собой *NAA10*-ассоциированный синдром (вариант Arg83Cys)?

NAA10-ассоциированный синдром— это совокупность отклонений, связанных с мутациями в гене *NAA10*. Проявления синдрома зависят от индивидуальных генетических изменений, однако у большинства пациентов наблюдаются схожие нарушения здоровья и развития. Данная брошюра ориентирована непосредственно на людей с вариантом в гене *NAA10*, который принято обозначать *Arg83Cys*.

Ген *NAA10* кодирует активный компонент фермента N-ацетилтрансферазы А. Этот фермент играет важную роль в модификации белков, из которых состоит наш организм. Изменения в гене *NAA10* могут оказать значительное влияние на развитие органов, в том числе головного мозга, сердца и глаз.

Ген *NAA10* расположен на хромосоме X. В клетках организма у женщин - две хромосомы X; у мужчин - одна хромосома X и одна хромосома Y. Как правило, у пациентов мужского пола, имеющих вариант Arg83Cys гена *NAA10* на хромосоме X, наблюдаются крайне выраженные проявления синдрома и, к сожалению, такие пациенты часто не доживают до раннего детского возраста. У лиц женского пола, имеющих вариант Arg83Cys гена *NAA10* на хромосоме X, наблюдается иная картина. Это происходит, потому что в каждой из клеток обычно активной является только одна хромосома X, а вторая «выключается» или инактивируется. Такое явление называется инактивацией (или «лайонизацией») хромосомы X. Считается, что процесс инактивации в каждой клетке случаен, поэтому соотношение генов с мутацией Arg83Cys к «здоровым» копиям гена *NAA10* может варьироваться на уровне тканей и органов.

Хромосома X



В публикациях Unique есть отдельный небольшой справочник, в котором процесс инактивации хромосомы X описывается более подробно. Кроме того, вы можете ознакомиться с информацией о делециях и дупликациях хромосомы X, а также моногенных нарушениях, связанных с этой хромосомой. Ещё для ознакомления доступен справочник о моногенных отклонениях. Все эти материалы находятся в свободном доступе на сайте www.rarechromo.org/disorder-guides.

Распространенные признаки:

Многие признаки наличия варианта Arg83Cys в гене *NAA10* характерны и для других генетических отклонений, которые вызывают задержку в развитии и трудности в обучении. По этой причине точно диагностировать *NAA10*-ассоциированный синдром (вариант Arg83Cys) без проведения генетических исследований не так просто. Первые три из перечисленных ниже признаков встречаются почти у всех детей с вариантом Arg83Cys гена *NAA10*. Наличие остальных признаков варьируется.

Наиболее частые признаки варианта Arg83Cys гена *NAA10*:

- Общая задержка развития и умственная отсталость в средней или тяжелой степени
- Отсутствие речи или значительная задержка речевого развития
- Поведенческие нарушения, повторяющиеся движения и гиперактивность
- Трудности при кормлении и глотании
- Кортикальное нарушение зрения
- Различные глазные аномалии

Признаки, которые встречаются не постоянно, но помогают выявить синдром:

- Судорожный синдром
- Патологии сердца или нарушения сердечного ритма

Другие возможные проявления:

- Нарушение сенсорной обработки
- Изменения скелета
- Задержка роста и/или маленький размер головы
- Характерные черты лица
- Избыточный рост волос на лице и/или теле
- Расстройство пигментации кожи
- Общительность и жизнерадостность



Проблемы со здоровьем (у девочек)

Указанные ниже нарушения здоровья были обнаружены у некоторых людей с вариантом Arg83Cys в гене *NAA10*, однако они встречаются не у всех детей и взрослых с этим вариантом.

■ Изменения мышечного тонуса

В большинстве зарегистрированных клинических случаев у девочек наблюдается пониженный тонус основных мышц; они кажутся более вялыми, чем другие младенцы. Это явление называется мышечной гипотонией или мышечным гипотонусом. Также у некоторых детей наблюдается спастичность мышц верхних и нижних конечностей и тугоподвижность суставов. Такое состояние называется мышечным гипертонусом.

■ Патологии сердца

Примерно в половине зарегистрированных клинических случаев у девочек были диагностированы отклонения со стороны сердца. Среди них были выявлены врождённые аномалии строения сердца, а также часто встречалось нарушение сердечной проводимости по типу синдрома удлинённого интервала QT. Он может приводить к нарушению частоты или регулярности ритма сердечных сокращений.

■ Судорожный синдром

В нескольких зарегистрированных клинических случаях было отмечено, что дети переживали судороги различных типов. Большинство случаев, которые требовали медикаментозного лечения, вполне успешно ему поддавались.

■ Нарушения зрения

Среди отклонений, связанных с нарушениями гена *NAA10*, патологии органов зрения встречаются более чем в половине зарегистрированных клинических случаев. Среди зарегистрированных случаев упоминаются аномалии рефракции глаз, а именно близорукость (миопия) или дальнозоркость (гиперметропия); косоглазие; астигматизму (искривление роговицы или хрусталика глаза, приводящее к размытию изображения); изменение функции затылочной доли головного мозга, ответственной за зрение (кортикальное нарушение зрения).

■ Позвоночник и кости

В некоторых зарегистрированных случаях у девочек были выявлены такие виды деформации грудной клетки, как впалая грудь или выпячивание грудной клетки (известные как воронкообразная деформация грудной клетки и килевидная деформация). У некоторых детей были обнаружены незначительные деформации ребер или позвоночника и/или разница в длине ног.

■ МРТ головного мозга

У детей, которым была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, были обнаружены такие неспецифические изменения, как потеря белого вещества, изменения мозолистого тела (сплетение нервных волокон, соединяющее левое и правое полушария мозга), а также увеличение желудочков мозга (полостей в головном мозге, заполненных спинномозговой жидкостью).



Другие менее распространенные отклонения:

■ Преждевременное половое созревание

В некоторых зарегистрированных случаях у девочек половое созревание началось в относительно раннем возрасте (младше 8 лет).



Особенности развития (у девочек)

■ Физическое развитие

Большинство детей рождаются в срок. Их вес варьирует от среднего до нижней границы среднего. Многие дети испытывают трудности при кормлении, и, как следствие, в раннем возрасте наблюдается определенная задержка роста. Размер головы у многих детей маленький (микроцефалия) или находится на нижней границе среднего.

■ Кормление

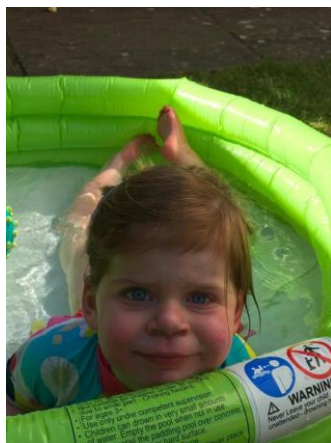
По началу родителям может требоваться помощь при кормлении. Как правило, младенцы сосут грудь слабо, в некоторых случаях для набора веса необходимы молочные смеси высокой калорийности. У многих детей происходит заброс содержимого желудка обратно в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс), поэтому необходимо следить за положением ребенка при кормлении и во время сна. Некоторым детям помогают антирефлюксные препараты. В ряде случаев улучшить работу клапана между желудком и пищеводом помогает хирургическая операция (фундопликация). Некоторым детям может потребоваться временное кормление посредством зонда, вводимого через нос (назогастральное кормление) или напрямую в желудок (через гастростому). У детей более старшего возраста, как правило, встречаются трудности с пережевыванием пищи, а также в определенных случаях проявляется оральная гиперчувствительность, вызванная нарушением сенсорной обработки. Также известно, что у детей постарше встречаются проблемы с перистальтикой кишечника, развивается пищевая аллергия и случаются запоры.

■ Особенности внешности

Хотя черты лица детей сильно различаются, у многих отмечается наличие ярко выраженных надбровных дуг и длинных ресниц (при этом брови иногда срastaются). У некоторых детей степень оволосения выше, чем типичная для их семьи.

■ Физическое развитие

У большинства детей встречается низкий мышечный тонус и задержка в развитии моторики. Благодаря физической терапии и приспособлениям для удержания вертикального положения и ходьбы, некоторые дети обретают способность ходить самостоятельно. Однако те, кому это удастся, часто быстро устают. Для других детей самостоятельное передвижение становится невозможным, однако зачастую они способны самостоятельно сидеть.



■ Речь и язык

Дети с этим синдромом обычно сталкиваются с задержкой развития речи и трудностями при освоении слов. Степень овладения речью различается в каждом из случаев. Большинство детей обладают ограниченным словарным запасом, некоторые общаются при помощи чередования коммуникативных карточек и системы жестов. Многие дети так и не начинают разговаривать, либо используют только звуки для выражения своих потребностей.



■ Обучение

Все девочки, о чьих клинических случаях известно к настоящему времени, сталкивались с трудностями в обучении в средней или высокой степени. Лишь некоторые из них научились читать. При этом многие дети могут общаться при помощи коммуникативных карточек. Большинству детей нужна значительная помощь в обучении. Возможно, им будет удобнее посещать специализированную школу, которая предоставляет необходимую поддержку и уделяет внимание важным для повседневной жизни навыкам. Такого рода поддержка может понадобиться и взрослым.

■ Поведение

В целом, дети с *NAA10*-ассоциированным синдромом (вариант Arg83Cys) обычно позитивные и очень общительные. Некоторые родители отмечают у детей признаки расстройств аутистического спектра в ранние годы и гиперактивность в школьные годы. В части случаев помогает медикаментозное лечение, однако у некоторых детей поведенческие проблемы сохраняются и требуют дополнительной поддержки со стороны специалистов. Наблюдаются следующие формы повторяющегося поведения: сосание разных предметов, обнимание себя, вспышки агрессии и беспричинный смех.



Проблемы со здоровьем и развитием среди мальчиков

На сегодняшний день (2021 год) в медицинской литературе был описан лишь один случай варианта Arg83Cys в гене *NAA10* у пациента мужского пола. Изменения в гене имели ряд очень серьезных последствий: у мальчика наблюдалась крайне тяжелая степень гипотонии, аномалии развития сердца, головного мозга, пальцев и почек, а также неспособность дышать без специальных аппаратов. К сожалению, мальчик умер вскоре после рождения.

Как часто встречается *NAA10*-ассоциированный синдром с вариантом Arg83Cys?

NAA10-ассоциированный синдром является крайне редким состоянием, и даже не смотря на то, что вариант Arg83Cys имеет повторяющийся характер, на данный момент в медицинской литературе описано только около 20 клинических случаев этого синдрома. Однако, возможно, что незарегистрированных случаев гораздо больше. Благодаря основателю сообщества *NAA10* в Facebook*, мы выяснили, что во всем мире примерно у 100 детей были обнаружены патогенные варианты гена *NAA10*, приблизительно у 40 из которых наблюдается вариант Arg83Cys.

Что становится причиной отклонения, вызванного вариантом Arg83Cys в гене *NAA10*, и почему это происходит?

При оплодотворении копия половины генетического материала родителей должна быть передана через яйцеклетку и сперматозоид, после слияния которых развивается плод. Передача генетического материала путем копирования не совершенна. Иногда в генетическом коде половых клеток или уже образовавшегося эмбриона происходят случайные мутации, которых нет в ДНК родителей. Патогенный вариант Arg83Cys в гене *NAA10* возникает случайно, это изменение приводит к нарушению структуры белка - продукта гена – происходит преобразование аминокислотного блока в позиции 83 (замена аргинина на цитозин).

Эти типы мутаций не связаны с образом жизни человека или поведением его родителей. В большинстве семей изменение ДНК в гене *NAA10* наблюдается у ребенка впервые (*de novo*) и не передается от родителей.



Может ли это произойти снова?

Вероятность рождения еще одного ребенка с редким генетическим отклонением зависит от генетического кода родителей. Поскольку изменение ДНК, вызывающее мутацию Arg83Cys, почти всегда наблюдается у ребенка впервые (*de novo*), вероятность рождения еще одного ребенка с данной мутацией лишь немного выше, чем в среднем среди населения. Однако существует небольшой риск того, что один из родителей является носителем мозаицизма по мутациям в этом гене. Это значит, что в его клетках есть, как здоровый ген *MAA10*, так и ген с вариантом Arg83Cys. При этом клеток с мутацией меньше.



Известно об одной семье, в которой синдром был выявлен более чем у одного ребенка. При этом у одного из его родителей был диагностирован мозаицизм. Определить вероятность появления еще одного ребенка с генетическими отклонениями можно с помощью специального анализа. Если результаты соответствуют норме, то эта вероятность составляет 1%. Однако каждый случай индивидуален, поэтому дать конкретные рекомендации именно вашей семье может только врач-генетик.



Рекомендации по медицинскому обследованию

Излечить синдром невозможно, так как последствия генетических изменений наблюдаются уже во время формирования и развития плода. Тем не менее ранняя диагностика и медицинское вмешательство могут помочь составить наиболее подходящий план обследования и лечения для ребенка. Педиатры должны отслеживать развитие и поведение ребенка и при необходимости назначать физическую, социально-бытовую, речевую, а также поведенческую терапию (включая медикаментозное лечение).

■ Консультация с диетологом

Поскольку у многих младенцев и маленьких детей возникают трудности с кормлением, наблюдение у диетолога может помочь в оптимизации питания.

■ Кардиологическое обследование

Всем людям с недавно поставленным диагнозом нужно пройти полное кардиологическое обследование. Эхокардиография поможет диагностировать структурные аномалии, а ЭКГ — синдром удлиненного интервала QT.

■ Диагностика судорог

Если в поведении ребенка или взрослого наблюдаются произвольные движения или краткосрочные отключения сознания, его нужно обследовать на наличие судорожного синдрома.

■ Проверка зрения

Рекомендуется наблюдение у офтальмолога, поскольку со временем у многих детей появляются проблемы со зрением.

■ Диагностика РАС (расстройства аутистического спектра)

У детей с этим генетическим отклонением часто встречаются расстройства аутистического спектра и нарушения сенсорной обработки (НСО), поэтому ранняя постановка диагноза может облегчить общение с ребенком и помочь в его развитии.



Семьи с детьми, имеющими патогенные варианты гена *NAA10*



Семьи рассказывают...

“ У моей дочери тяжелая форма инвалидности, поэтому ей нужен особый уход во многих сферах ее жизни. Иногда нам бывает трудно, но главное, что дочь делает успехи. Она очень целеустремленная, веселая, общительная и милая, а ее улыбка очарует любого. Жить с таким редким отклонением весьма трудно, но семьи, которые столкнулись с ним, оказывают огромную поддержку друг другу в Facebook*.”

“ Они заражают своей улыбкой, а их любовь безгранична. Нашу работу часто недооценивают, но поцелуйчики этих радостных детей — это Божий дар для нас!”

“ Ухаживать за дочерью порой бывает тяжело, но ее любовь к жизни и людям, а также оптимизм открыли в нас такое терпение и стойкость, о которых мы даже не подозревали.”

“ Заботиться о наших детях может быть очень трудно, но благодаря любви и лечению, они делают большие успехи, развиваются и смотрят на мир с оптимизмом.”

Информация и поддержка



Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Адрес: The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK

Телефон: +44(0)1883 723356

info@rarechromo.org I www.rarechromo.org

Understanding Chromosome & Gene Disorders

Присоединитесь к сообществу UniqDe, чтобы получить дополнительную информацию, необходимую помощь и контактные данные семей с аналогичной проблемой.

UniqDe — это благотворительная негосударственная организация. Финансовая поддержка осуществляется за счёт грантов и пожертвований. Если у вас есть такая возможность, пожалуйста, сделайте пожертвование на нашем официальном сайте: www.rarechromo.org/donate Помогите нам помочь вам!

Сайты, группы в Facebook* и другие ссылки:

Сообщества для семей, которые столкнулись с мутацией гена *NAA10*

Международная организация по поддержке семей, у членов которых есть мутация гена *NAA10*, также известная как синдром Огдена.

Сайт: <https://www.naa10gene.com/>

Группа в Facebook*: <https://www.facebook.com/groups/NAA10/>

Присоединяйтесь к закрытой группе поддержки в Facebook*, которую международная организация ведет исключительно для родителей и опекунов детей с мутацией гена *NAA10*. (Вам необходимо точно указать мутацию, диагностированную у ребенка)

Facebook*: <https://m.facebook.com/NAA10FamiliesTogether/> Twitter:

<https://twitter.com/naa10gene>

Instagram*: <http://instagram.com/naa10familiesogether>

В брошюре *UniqDe* приводится список сторонних сайтов и форумов с полезной информацией для семей. Это не означает, что мы одобряем содержание упомянутых источников или несем какую-либо ответственность за предоставленную в них информацию.

Данная брошюра не заменяет личную консультацию врача. По всем вопросам, касающимся здоровья, а также диагностики генетических отклонений и их лечения, семьям следует обращаться к лечащему врачу. На момент публикации сведения в этой брошюре считаются наиболее актуальными. Однако научной информации о генетических нарушениях становится всё больше, поэтому в будущем эти сведения могут быть изменены. Фонд *UniqDe* следит за результатами последних исследований и при необходимости обновляет уже опубликованные материалы. Эта брошюра была составлена фондом UniqDe на основе материалов, предоставленных доктором Элеонорой Хей — специалистом по клинической генетике в Региональной генетической службе Северо-Восточной Темзы и в больнице Грэйт-Ормонд-Стрит в Лондоне, Великобритания. Версия 1 (AP) 2021

Перевод выполнен в рамках Международного студенческого волонтерского проекта UniqDe. Куратор переводческого проекта – Наталья Викторовна Нечаева, доцент кафедры перевода РГПУ им. А. И. Герцена, Президент Ассоциации преподавателей перевода, Санкт-Петербург, Россия. Медицинскую редакцию осуществила Кокорина Ольга Сергеевна, врач – генетик, врач – лабораторный генетик, ИНВИТРО, Клиника Фомина, Москва, Россия. Russian translation 2023 (EV/AP)

Copyright © UniqDe 2021

Группа поддержки семей с редкими хромосомными отклонениями

Номер в реестре благотворительных организаций: 1110661

Номер в реестре компаний Англии и Уэльса: 5460413