Диагностика синдрома кератита-ихтиоза-глухоты (КИД-синдром)

Д.м.н. Т.Г. МАРКОВА[1], врач Н.Б. БРАЖКИНА[1], к.м.н. Е.А. БЛИЗНЕЦ[2], д.б.н. А.В. ПОЛЯКОВ[2], д.м.н., проф. Г.А. ТАВАРТКИЛАДЗЕ[1]

[1]ФГУ «Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования» (дир. — проф. Г.А. Таварткиладзе); [2]Медико-генетический научный центр (дир. — проф. Е.К. Винтер) РАМН, Москва

Diagnostics of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (KID- syndrome)

T.G. MARKOVA, N.B. BRAZHKINA, E.A. BLIZNETS, A.V. POLYAKOV, G.A. TAVARTKILADZE

Federal state institution «Russian Scientific and Practical Centre of Audiology and Hearing Aid»; Medico-Genetic Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Сочетание доречевой сенсоневральной тугоухости и нарушения процессов ороговения кожи сравнительно редкое явление. В литературе за 30 лет, с 1975 по 2002 г., были описаны только 11 семей с этим заболеванием. В настоящее время в мире насчитывается не более 50 случаев заболевания. Современные молекулярные методы позволили установить у обследованных пациентов первичную причину синдрома — мутации в гене *GJB2*. Нами проконсультирована девочка 4 лет с врожденной двусторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени. При первичном осмотре обращено внимание на необычную внешность ребенка: глубоко посаженные глаза, сухость кожных покровов по всему телу, гипотрихоз волосистой части головы, тонкие светлые волосы. При проведении анализа нуклеотидной последовательности гена *GJB2* была обнаружена замена гуанина на аденин в 148-й позиции, которая приводит к аминокислотной замене D50N. Данная мутация обладает доминантным эффектом и является причиной синдрома кератита-ихтиоза-глухоты (КИД-синдром). Представлен краткий обзор литературы, посвященной клинике и молекулярной диагностике синдрома. Молекулярно-генетические исследования позволяют говорить о патогенезе отдельных форм сенсоневральной тугоухости, о взаимоотношении генотипа и фенотипа, что в дальнейшем откроет новые возможности профилактики и лечения.

Ключевые слова: синдром кератита-ихтиоза-глухоты, врожденная тугоухость, ген GJB2 (коннексин 26).

The combination of pre-lingual and sensorinerual deafness with skin hyperkeratinization is a relatively rare pathology. Only 11 families affected by this disorder were described in the literature during the last 30 years (from 1975 to 2002). To date, there are no more than 50 cases of this condition known in the world. Modern molecular methods revealed in all such patients a mutation in the *GJB2* gene as the primary cause of the disease. We studied a 4 year-old girl with bilateral congenital grade IV sensorineural deafness. Her unusual appearance drew attention aas early as the primary examination; the patient had the deep-set eyes and dry skin over the entire body, she presented with hypotrichosis of the scalp, thin and light-blond hair. Analysis of the nucleotide sequence of the *GJB2* gene revealed the substitution of guanine-148 by adenine that led to D50N amino acid substitution. This dominant mutation proved to be the cause of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome (KID-syndrome). A review of the literature concerning molecular diagnostics and clinical features of this syndrome is presented. The results of molecular-genetic investigations provided the data on pathogenesis of different variants of sensorineural deafness and the associated genotype-phenotype relationships that may be used as a basis for the further development of the methods for the prevention and treatment of KID-syndrome.

Key words: keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, congenital deafness, GJB2 gene (connexin 26).

Синдром кератита-ихтиоза-глухоты (КИД) — это редкая форма эктодермальной дисплазии (генодерматоз), обусловленная определенными мутациями в гене *GJB2* (ген коннексина 26) с характерным поражением кожи, волос, органа зрения и слуха. Основными клиническими проявлениями являются сосудистый кератит, тяжелая сенсоневральная тугоухость и прогрессирующая эритрокератодермия (номер в каталоге наследственных заболеваний OMIM 148210). Обозначение КИД (первые буквы английских слов кератит, ихтиоз, глухота) впервые предложили B. Skinner и соавт. в 1981 г. [1, 2] для триады клинических признаков, которая указывала на нарушение в развитии и дифференцировке многослойного плоского эпителия.

Сочетание доречевой сенсоневральной тугоухости и нарушения процессов ороговения кожи — сравнительно редкое явление. В литературе за 30 лет, с 1975 по 2002 г., были описаны только 11 семей с этим заболеванием. В настоящее время в мире насчитывается не более 50 случаев заболевания. Современные молекулярные методы позволили установить у обследованных пациентов первичную причину синдрома — мутации в гене коннексина 26. Все сообщения о клинике КИД-синдрома и молекулярно-генетическая диагностика обычно были инициированы значительными проявлениями со стороны кожи и волос, которые могут сопровождаться двусторонней сенсоневральной тугоухостью. Поэтому большинство статей, по-

© Коллектив авторов, 2012
© Вестник оториноларингологии, 2012
Vestn Otorinolaringol 2012; 3: 58

Тел.: +7(985)145-3292

священных данному синдрому, опубликовано в дерматологических журналах [3—7].

В 2002 г. G. Richard и соавт. [8] доказали, что КИД-синдром вызван гетерозиготным состоянием по мисенс-мутациям (мутации с заменой аминокислоты) в гене *GJB2*, кодирующем белок щелевых контактов коннексин 26. Были обследованы 10 больных с КИД-синдромом из 9 неродственных семей. У 6 из 8 пациентов со спорадическими случаями заболевания из не связанных родством семей и в одной семье с доминантным наследованием КИД-синдрома была идентифицирована точковая мутация c.148G>A, приводящая к замене аминокислоты в высококонсервативном первом внеклеточном домене коннексинового белка. Замена гуанина на аденин в 148-м положении последовательности ДНК приводит к изменению в последовательности аминокислот, а именно к замене аспарагина на аспарагиновую кислоту в позиции 50, что обозначается как Asp50Asn, или D50N. Предполагается, что данное изменение в консервативной области белка нарушает взаимодействие коннексонов соседних клеток и ограничивает транспорт ионов между клетками. Считается, что в спорадических случаях мутация возникает *de novo*. У двух обследованных пациентов были обнаружены две другие замены, c.34G>C и c.50C>T, которые приводят к замене аминокислот в цитоплазматическом N-концевом участке белка: глицина на аргинин (G12R) и серина на фенилаланин (S17F) соответственно. Предполагают, что результатом мутаций является нарушение конформации белка и изменение селективности коннексинового канала. Мутация D50N также была обнаружена в большинстве семей со спорадическими случаями КИД-синдрома в Испании [9]. В 2002 г. M. van Geel и соавт. [10] обнаружили мутацию D50N у пациента с игольчатым ихтиозом (OMIM 602540).

Кератодермию и сенсоневральную тугоухость могут сопровождать другие отчетливые признаки, такие как круговые сужающие полоски на пальцах и псевдодактилолизис при аутосомно-доминантном синдроме Фонвинкеля, также известном как уродующая кератодермия (OMIM 124500). Клиника синдрома была описана K. Vohwinkel еще в 1929 г., а генетические исследования в 1997 г. обнаружили у пациентов доминантные мутации все в том же гене коннексина 26 [1].

В 2005 г. A. Janecke и соавт. [11] выявили мутацию D50N в гетерозиготном состоянии у 3 австрийских пациентов с признаками КИД-синдрома. Авторы обратили внимание на значительные вариации в тяжести проявлений. Данная мутация не была обнаружена у 500 и более человек контрольной выборки.

В 2007 г. G. Nyguist и соавт. [12] сообщили о 32-летней женщине афро-американского происхождения с признаками КИД-синдрома. Она имела тяжелый гидрогенит паховой области и расслаивающий целюлит кожи головы. В 28 лет у пациентки была диагностирована плоскоклеточная карцинома в области гидрогенита. В ходе генетического обследования была обнаружена мутация D50N в гене коннексина 26. Все эти результаты показали, что существует частая мутация, которая имеет аутосомно-доминантную природу.

Изучение свойств мутантного белка *in vitro* показало, что он не способен стимулировать образование щелевых контактов между соседними клетками, что нарушает функцию коннексиновых каналов. G. Richard и соавт. [8] пришли к заключению, что доминантные мутации в гене *GJB2* могут препятствовать нормальной работе системы щелевых контактов в эпителии эктодермального происхождения, в том числе и в тканях органа Корти. В результате действия изученных мутаций возникают множественные фенотипы: несиндромальная сенсоневральная тугоухость, синдромальная сенсоневральная тугоухость с ладонно-подошвенной кератодермией, КИД-синдром. Замечено, что при КИД-синдроме возможно снижение защитной функции кожных покровов и увеличение канцерогенного потенциала. Причиной такой склонности может быть тот факт, что коннексиновым каналам принадлежит не только решающая роль в эпителиальном гомеостазе и дифференцировке, но также и в иммунном ответе и эпидермальном карциногенезе.

В силу особенностей клинической картины, тяжести кожных проявлений в большинстве статей, посвященных КИД-синдрому, нет полных данных о состоянии органа слуха. Непонятно, у всех ли носителей мутации есть тугоухость и какова тяжесть нарушений. Согласно R. Hennekam и H. Caceres-Rios [2, 3], двусторонняя сенсоневральная тугоухость присутствует у 90% пациентов с КИД-синдромом и имеет врожденный характер, эритрокератодермия встречается у 89% пациентов, гиперкератоз ладоней и стоп отмечен у 41% больных. При патоморфологическом исследовании внутреннего уха у ребенка с КИД-синдромом A. Griffith и соавт. [13] описали классическую аномалию развития внутреннего уха, известную как кохлео-саккулярная дисплазия Шейбе или недоразвитие мембранозной части улитки и *sacculus* на фоне нормально развитых костного лабиринта и вестибулярной части внутреннего уха. Орган Корти состоял из недифференцированных клеток, число клеток в сосудистой полоске превышало обычное, мембрана Рейснера была частично разрушена, текториальная мембрана деформирована и погружена в окружающие клетки, внутренняя спиральная борозда и спиральное возвышение отсутствовали. Спектр кожных проявлений широк. Ладонно-подошвенный кератоз характеризуется генерализованным утолщением кожи или симметрично расположенными эритематозными или гиперкератозными бляшками. Фотофобия, кератит и прогрессирующая неоваскуляризация роговицы описаны в 79% случаев и часто проявляются в более позднем возрасте, чем нарушение слуха и кожная симптоматика. Среди пациентов отмечены повышенная восприимчивость слизистых оболочек и кожи к инфекциям, а также сквамозно-клеточные карциномы [3]. В 10—23% случаев возможно врожденное отсутствие волос, но, как правило, волосы редкие, тонкие и тусклые. В единичных случаях при КИД-синдроме у пациентов наблюдали частичную лейконихию или узловатые пальцы [4]. Последнее указывает на то, что клиника синдрома частично перекрывается проявлениями другого заболевания, известного как синдром Барта—Памфри. Характерны аутосомно-доминантный тип наследования, сенсоневральная тугоухость, ладонно-подошвенный кератоз, узловатые пальцы и лейконихия. Исследователи показали значительную вариабельность клинических проявлений и также обнаружили у пациентов с данным синдромом мутацию в гене *GJB2* [6]. Сегодня этот синдром признан как отдельная форма эктодермальной дисплазии и синдромальной кератодермии. Из вышесказанного следует, что клинические признаки синдро-

Мутации в гене коннексина 26, обусловливающие синдромальные и несиндромальные формы доминантной тугоухости (по G. Richard, 2004)

Фенотип	PPK/DFN	DFNA3	KIDS	BPS	PPK/DFN	VWS	DFNA3 PPK/DFN
Мутации	E42del	W44C W44S	D50N D50Y	N54K	G59R	D66H	R75W R75Q

Примечание. BPS — синдром Барта—Памфри; KIDS — кератита-ихтиоза и глухоты синдром; PPK/DFN — ладонно-подошвенная кератодермия и глухота; DFNA3 — несиндромальная сенсоневральная тугоухость.

ма Барта—Памфри частично совпадают с проявлениями синдрома Фонвинкеля и КИД-синдрома.

Согласно результатам исследований, молекулярной причиной синдромов Фонвинкеля, Барта—Памфри и КИД-синдрома являются определенные мутации в гене *GJB2*, что говорит о патогенетической однородности и этиологической взаимосвязи этих заболеваний [8, 14]. Таким образом, мутации в гене коннексина 26 ответственны, по крайней мере, за 5 кожных заболеваний, при которых отмечается нарушение слуха, а также за доминантную несиндромальную тугоухость (локус DFNA3), что характеризует плейотропный эффект мутаций (см. таблицу). Заболевания эти, как мы уже отмечали, совпадают по некоторым клиническим признакам, охватывая широкий спектр проявлений. Различия связаны лишь с тем, какие органы поражены и какова тяжесть клинических симптомов.

M. van Steensel и соавт. [14] в 2004 г. описали пациента с фенотипом, который был схож с клинической картиной синдрома Клустона и характеризовался двусторонней глухотой, тонкими, редкими волосами, дистрофией ногтей и умеренной эритрокератодермией. Генетическое обследование показало, что данный фенотип вызван гетерозиготным состоянием новой миссенс-мутации в позиции 42 гена *GJB2*, которая приводит к замене аспарагина на лизин (N14K). Известно, что синдром Клустона (Clouston syndrome) связан с мутациями в гене *GJB6* (коннексина 30). Врожденное тяжелое нарушение слуха не относится к клиническим проявлениям синдрома. Обнаруженная мутация находится в гене коннексина 26 в непосредственной близости от 12 и 17 кодонов, мутации в которых описаны при КИД-синдроме (мутации G12R и S17F). Тем не менее фенотип, наблюдаемый у пациента и связанный с мутацией N14K, отличался от фенотипа, характерного для КИД-синдрома. В частности, в ходе обследования было отмечено отсутствие кератита, только умеренная эритрокератодермия, незначительный гипотрихоз волосистой части головы, тонкие, светлые, прямые волосы, а также ломкие, хрупкие ногти. На волосистой части головы присутствовали эритематозные пятна с четкими границами и с некоторым шелушением. На шее имелась папулезная экзантема, другие признаки атопической экземы не были выявлены. Авторы отмечали, что кожа ребенка имела специфические реакции на приложение коричневого клейкого бандажа в виде резко разграниченных красных пятен, которые разрешались спонтанно. Обращали на себя внимание глубоко посаженные глаза и незначительно выступающий лоб, а также дистрофия всех ногтевых пластинок. Никакие другие отклонения не были обнаружены. Сложность диагностики в данном случае была связана с тем, что дистрофия ногтей и гипотрихоз указывают на синдром Клустона, тогда как генетические анализы предполагают диагноз синдрома кератита-ихтиоза-глухоты. Авторы не смогли объяснить обнаруженное явление.

Клиническое наблюдение. Нами проконсультирована девочка 4 лет с врожденной двусторонней сенсоневральной тугоухостью IV степени, пограничной с глухотой. Родители обратили внимание на отсутствие реакции на звук в возрасте 6 мес. Тем не менее только в возрасте 2 лет по месту жительства была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость. Ребенок был обследован в Российском научно-практическом центре аудиологии и слухопротезирования в возрасте двух с половиной лет. Диагноз — двусторонняя сенсоневральная глухота. В 2008 г. ребенку была проведена кохлеарная имплантация в возрасте 2 лет и 6 мес. Реабилитация проходит успешно. В анамнезе ребенка с рождения отмечались признаки атопического дерматита, дерматолог описывал очаговые изменения. Мать ребенка считала тугоухость и кожные проявления врожденными. При первичном осмотре обращено внимание на необычную внешность ребенка: глубоко посаженные глаза, сухость кожных покровов по всему телу, особенно на наружной поверхности плеч и внутренней поверхности ладоней, гипотрихоз волосистой части головы, тонкие светлые волосы. На фоне сухих ладоней была отмечена мелкая исчерченность тенера и гипотенера. Внешность ребенка резко отличалась от внешности матери и отца. Учитывая врожденный характер тугоухости, ребенок был направлен на диагностику гена *CJB2*. При проведении анализа нуклеотидной последовательности гена коннексина 26 была обнаружена замена гуанина на аденин в 148 позиции, которая приводит к аминокислотной замене D50N. Поскольку, согласно данным литературы, данная мутация является причиной КИД-синдрома и обладает доминантным эффектом, то анализ на мутацию был проведен и родителям ребенка. Родители девочки не имели клинических признаков синдрома. Мутация, выявленная у ребенка, у родителей отсутствовала.

При повторном осмотре девочки самыми яркими клиническими проявлениями были сухая кожа, «мятые» сухие ладошки, редкие и депигменитированные светлые волосы на голове, включая брови и ресницы, умеренная гипоплазия ногтевых пластинок. Признаки кератита отсутствовали. Мама предоставила нам фотографии девочки в возрасте до года, где отчетливо видны характерные изменения кожи ладоней, утолщение кожи тыльной поверхности по типу апельсиновой корки. Мы пришли к выводу, что имеем дело со стертыми, легкими клиническими проявлениями КИД-синдрома. Описанный нами фенотип, как и в работе M. van Steensel и соавт. [14], напоминает клиническую картину синдрома Клустона, для которого характерны гипотрихоз, гипоплазия ногтевых пластинок, но не характерны явления кератита. При этом врожденная тяжелая тугоухость не является клиническим признаком синдрома Клустона, а

генетической основой на сегодняшний день считаются мутации в гене коннексина 30.

Генетическая гетерогенность — основная проблема для диагностики несиндромальных нарушений слуха. Высокая частота нарушений слуха, связанных с геном коннексина 26, среди врожденных нарушений слуха упрощает первый этап молекулярной диагностики наследственных нарушений слуха.

Описанный нами случай подтверждает, что генетическое консультирование ранней детской тугоухости должно начинаться с анализа гена коннексина 26 для исключения любых неожиданных результатов или возможных совпадений. Кроме того, необходимо внимательно относиться к кожным проявлениям при консультировании детей с врожденной тугоухостью.

Еще в 1976 г. в предисловии к книге «Метаболические и генетические нарушения слуха» Б. Конигсмарк и Р. Горлин писали: «Исследования в области наследственной глухоты являются важным этапом в изучении и последующем отграничении достоверных синдромов от тех, которые не выдержат испытания временем. Тот факт, что пока не установлены этиология и патогенез заболевания, болезнь вряд ли можно предотвратить или эффективно лечить, является аксиомой в медицине» [15]. Молекулярно-генетические исследования позволяют нам сегодня говорить о патогенезе отдельных форм сенсоневральной тугоухости, о взаимоотношении генотипа и фенотипа, что в дальнейшем откроет новые возможности профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hereditary hearing loss and its syndromes. Edited by H.V. Toriello, W. Reardom, R.J. Gorlin 2004; 2 nd ed: 502.
2. *Hennekam R., Allason J., Krantz I. Gorlin's.* syndromes of the head and neck. Oxford University Press 2010; 1452.
3. *Caceres-Rios H., Tamayo-Sanchez C., Duran-Mckinster O.M. et al.* Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): review of the literature and proposal of a new terminology. Pediat Dermatol 1996; 13: 2: 105—113.
4. *Koné-Paut I., Hesse S., Palix C. et al.* Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome in half sibs. Pediat Dermatol 1998; 15: 3: 219—221.
5. *Jan A.Y., Amin S., Ratajczak P. et al.* Genetic heterogeneity of KID syndrome: identification of a Cx30 gene (GJB6) mutation in a patient with KID syndrome and congenital atrichia. J Invest Dermatol 2004; 122: 1108—1113.
6. *Richard G., Brown N., Ishida-Yamamoto A. et al.* Expanding the phenotypic spectrum of cx26 disorders: bart–pumphrey syndrome is caused by a novel missense mutation in GJB2. J Invest Dermatol 2004; 123: 856—863.
7. *Zhang X.B., Wei S.C., Li C.X. et al.* Mutation of GJB2 in a Chinese patient with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and brain malformation. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 309—313.
8. *Richard G., Rouan F., Willoughby C.E. et al.* Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. Am J Hum Genet 2002; 70: 1341—1348.
9. *Alvarez A.C., Pera M., Villamar M.A.* De novo mutation in the gene encoding connexin-26 (GJB2) in a sporadic case of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. Am J Med Genet A 2003; 117: P.89—91.
10. *van Geel M., van Steensel M.A., Kuster W. et al.* HID and KID syndromes are associated with the same connexin 26 mutation. Br J Dermatol 2002; 146: 938—942.
11. *Janecke A.R., Hennies H.C., Gunther B. et al.* GJB2 mutations in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome including its fatal form. Am J Med Genet 2005; 133: 128—131.
12. *Nyquist G.G., Mumm C., Grau R. et al.* Malignant proliferating pilar tumors arising in KID syndrome: a report of two patients. Am J Med Genet 2007; 143: 734—741.
13. *Griffith A.J., Yang Y., Pryor S.P. et al.* Cochleosaccular dysplasia associated with a connexin 26 mutation in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. Laryngoscope 2006; 116: 1404—1408.
14. *van Steensel M.A., Steijlen P.M., Bladergroen R.S. et al.* A phenotype resembling the Clouston syndrome with deafness is associated with a novel missense GJB2 mutation. J Invest Dermatol 2004; 123: 291—293.
15. *Конигсмарк Б.В., Горлин Р.Д.* Генетические и метаболические нарушения слуха. Пер. с англ. М: Медицина 1980; 424.