

KAZUISTIKA

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A*

DYRK1A-related intellectual disability syndrome

Kateřina Slabá¹, Hana Pálová², Petra Pokorná², Ondřej Slabý^{2,3}, Petra Konečná¹, Lucie Kolbová¹, Petr Jabandžiev^{1,2}, Dagmar Procházková^{1,4}

¹Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

³Biologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

SOUHRN

Slabá K, Pálová H, Pokorná P, Slabý O, Konečná P, Kolbová L, Jabandžiev P, Procházková D. Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A*

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (*DYRK1A*-related intellectual disability syndrome) je autozomálně dominantní onemocnění charakterizované středním až těžkým intelektuálním postižením, zpožděním vývoje řeči, poruchou autistického spektra a mikrocefalií. Typické jsou kraniofaciální dysmorphie, potíže s krmením, malý vzrůst, hypertonie, poruchy chůze. V kojeneckém věku bývají často febrilní záchvaty, později vývoj epilepsie. Cílem našeho kazuistického sdělení je prezentace 3leté pacientky s tímto syndromem. U naší pacientky bylo vzhledem k vyčerpaným diagnostickým možnostem a neobjasněné příčině intelektuálního postižení provedeno celoxomové sekvenování (WES). Pomocí této metody jsme našli heterozygotní patogenní variantu p.R205* v genu *DYRK1A*, což umožnilo rychlé stanovení kauzální diagnózy. Lze tedy říct, že WES představuje účinný diagnostický nástroj pro detekci mutací, které jsou příčinou různých syndromů spojených s intelektuálním postižením.

Klíčová slova: intelektuální postižení, *DYRK1A* syndrom, celoxomové sekvenování

SUMMARY

Slabá K, Pálová H, Pokorná P, Slabý O, Konečná P, Kolbová L, Jabandžiev P, Procházková D. *DYRK1A*-related intellectual disability syndrome

DYRK1A-related intellectual disability syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by intellectual disability including impaired speech development, autism spectrum disorder, and microcephaly. Affected individuals often have a clinically recognizable phenotype including typical craniofacial dysmorphism, feeding problems, hypertonia, short stature, gait disturbances, and foot anomalies. Other medical concerns relate to febrile seizures in infancy with later development of epilepsy. This case report aims to present a case of a three-year-old girl with *DYRK1A* syndrome. Since there were no additional diagnostic methods available and the cause of the intellectual disability remained unexplained, we decided to perform whole-exome sequencing (WES). WES led to the identification of heterozygous pathogenic variant p.R205* in *DYRK1A* gene and enabled us to reach a causal diagnosis in a reasonable time frame. We can conclude, that WES is an efficient diagnostic approach to identify causative genetic variants for syndromes associated with intellectual disability.

Key words: intellectual disability, *DYRK1A* syndrome, whole-exome sequencing

Korespondence

doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolská 9
625 00 Brno
Prochazkova.Dagmar@fnbrno.cz

ÚVOD

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (*DYRK1A* syndrom) je vzácné autozomálně dominantní onemocnění charakterizované intelektuálním postižením

různého stupně, zpožděním vývoje řeči, poruchou autistického spektra včetně stereotypních projevů v chování. Stupeň intelektuálního postižení se nejčastěji uvádí v rozmezí středně těžkého až těžkého, bylo však popsáno i několik jedinců pouze s mírným postižením.⁽¹⁾ Do typických



Obr. 1: Fotografie pacientky ve dvou a třech letech z archivu rodinných fotografií. Patrná je kraniofaciální dysmorfie – velké ušní boltce, hluboko posazené oči, mikrogнатie.

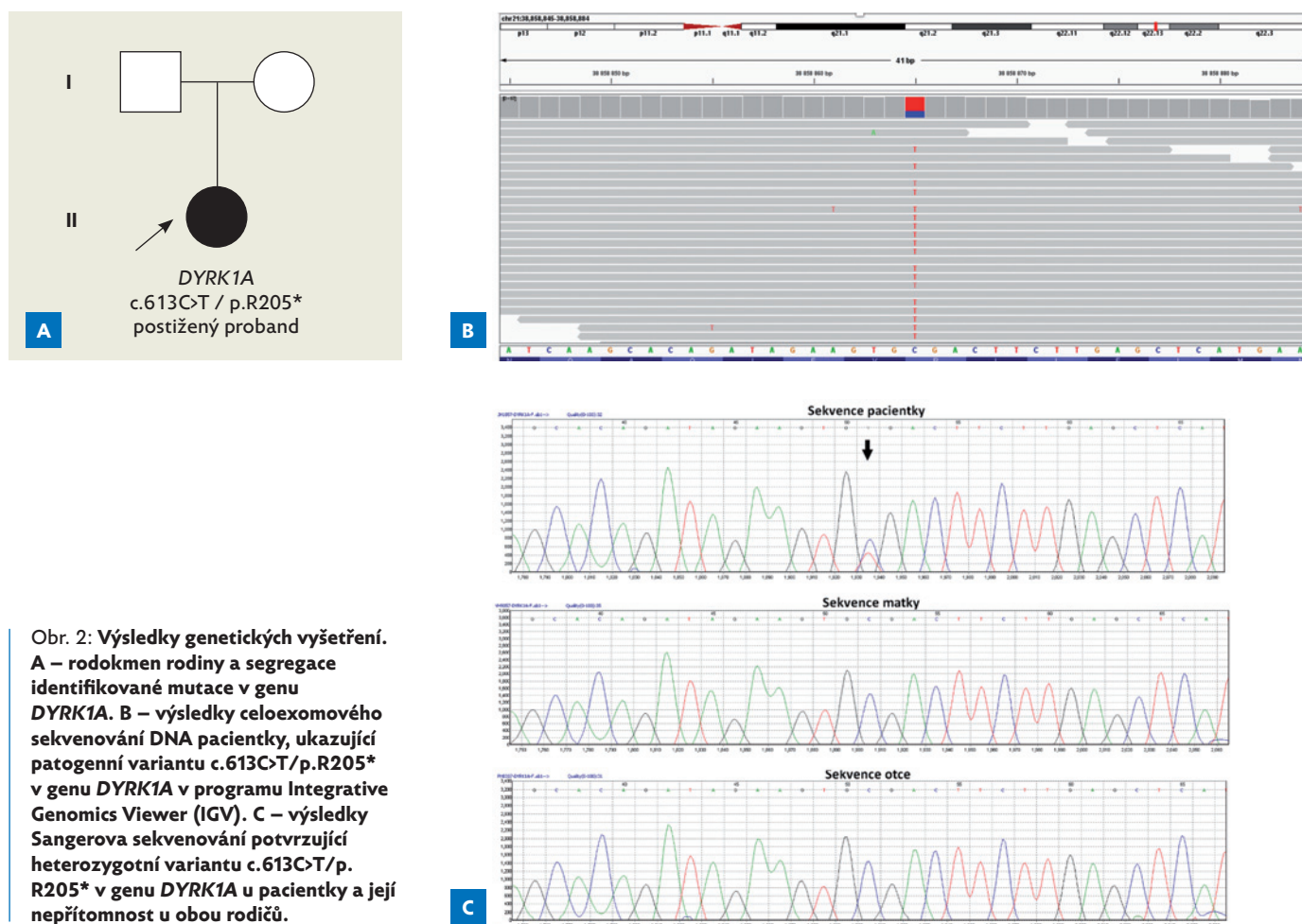
fenotypových znaků již dříve popisovaných v souvislosti s *DYRK1A* syndromem dále patří intrauterinní růstová retardace, mikrocefalie, mozkové abnormality, opoždění vývoje řeči, záchvaty, problémy s chováním, potíže s krmením a neprospívání, hypertonie, chůze o široké bázi a kraniofaciální dysmorfie (velké ušní boltce, ustupující malá brada, hluboce posazené oči). V kojeneckém věku se často vyskytuje febrilní křeče (až u 77 % pacientů), u poloviny pacientů dochází k rozvoji epilepsie a kosterních abnormalit typu skoliózy, kyfózy nebo pectus excavatum či anomálii chodidla. Asi třetina pacientů je malého věku. Dále se mohou vyskytovat zubní, oftalmologické a srdeční anomálie či poruchy endokrinního systému. Předpokládá se, že 0,1–0,5 % jedinců s intelektuálním postižením a/nebo autismem trpí *DYRK1A* syndromem.^(2,3) Případy pacientů s touto diagnózou v České republice nebyly dosud v odborné literatuře popsány.

KAZUISTIKA

Dívka se narodila nepřibuzným rodičům z první gravidity sledované pro intrauterinní růstovou retardaci plodu. Porod proběhl spontánně záhlavím ve 35. týdnu těhotenství pro předčasný odtok plodové vody. Matka je heterozygot pro Leidenskou mutaci, ostatní rodinná anamnéza je bez nápadností. Porodní hmotnost činila 1950 g (3.–10. percentil), délka 42 cm (3. percentil), obvod hlavy 28 cm (pod 3. percentilem). Poporodní adaptace byla lehce ztížena s nutností krátkodobé oxygenoterapie. Od začátku dominovaly potíže s krmením, pro které byla přechodně podávána parenterální výživa, poté výživa nazogastričnou sondou. Do domácí péče byla propuštěna ve 3 týdnech věku s adekvátním perorálním příjmem. Pro neprospívání a přetrvávající potíže s krmením byla přijata ve věku 3,5 měsíce k hospitalizaci na Pediatrickou kliniku FN Brno k celkovému došetření stavu. V klinickém obrazu byla patrná mikrocefalie (obvod hlavy 35 cm, hluboce pod 3. percentilem, SD –3,69), mírná

kraniofaciální dysmorfie s hluboko posazenými očima, velkými ušními boltci a menší ustupující bradou (obr. 1). Neurologem byl diagnostikován spastický syndrom s akcentací na dolních končetinách s perzistencí novorozeneckých vývojových reflexů, EEG vyšetření bylo v normě. Laboratorní parametry včetně vyšetření dědičných metabolických poruch byly bez patologického nálezu. Oční vyšetření odhalilo parciální atrofii papily optického nervu, pro kterou je sledovaná oftalmologem, aby se snížilo riziko oční komorbidity, která může mít další dopad na učení, chování a kvalitu života. V kojeneckém věku a časném batolecím věku se febrilní stavy u dívky opakovaně komplikovaly křečemi. Magnetická rezonance mozku se zaměřením na optické dráhy byla s normálním nálezem. Genetické vyšetření potvrdilo heterozygocii Leidenské mutace, karyotyp a array CGH byla bez abnormit. Samostatné chůze o široké bázi byla schopná až ve 26 měsících. Aktuálně 3letá dívka spadá do pásma středně těžkého intelektuálního postižení. Dle psychologického vyšetření vykazuje opoždění o půl roku věku ve všech složkách. Je zcela bez řečového projevu, jsou pouze hrdelní zvuky, hlasitý smích, občas se objeví reduplikované slabiky. Vzhledem k vyčerpaným diagnostickým možnostem a neobjasněné příčině intelektuálního postižení byla pacientka zařazena do studie k provedení celoxomového sekvenování (WES). Rodiče podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie zahrnující genetické vyšetření a také souhlas s publikováním fotografií.

DNA byla izolována z periferní krve. Celoxomové sekvenování (Truseq Exome kit) bylo provedeno na platformě NextSeq 500 s využitím NextSeq 500/550 MidOutput Kit v2.5 (150 cycles) (vše Illumina, CA, USA). Pomocí celoxomového sekvenování jsme identifikovali a pomocí Sangerova sekvenování verifikovali heterozygotní *de novo* variantu c.613C>T/p.R205* v genu *DYRK1A* (NM_001396.3, exon 6) (obr. 2), jejímž důsledkem je vytvoření předčasného stop kodonu a tvorba zkráceného proteinu. Tato varianta je opakovaně popsána v databázích HGMD (CM1413207) a ClinVar



(VCV000162153.7) jako patogenní ve vztahu k syndromu intelektuálního postižení souvisejícího s *DYRK1A* (také známého jako mentální retardace typu 7).

DISKUSE

Gen *DYRK1A* (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A) je vysoce konzervovaný gen lokalizovaný v tzv. kritické oblasti Downova syndromu, což je oblast chromozomu 21 (21q22), která je zodpovědná za většinu fenotypových rysů Downova syndromu. Kóduje kinázu 1A, která spadá do rodiny fosforylací regulovaných tyrosinkináz s dvoji specificitou. Protein je tvořen signální sekvencí pro transport do jádra, proteinkinázovou doménou, motivem leucinového zipu a vysoce konzervovanou oblastí třinácti opakujících se histidinů. *DYRK1A* je široce exprimován ve vyvíjejícím se nervovém systému a ovlivněním signalizace vedoucím k buněčné proliferaci hraje významnou roli ve vývoji mozku a jeho funkce závisí na genové dávce.⁽⁴⁾ Zatímco trialelický *DYRK1A* je zapojen do patogeneze Downova syndromu,⁽⁵⁾ jeho haploinsuficience způsobuje vzácný syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (také známý

jako mentální retardace typu 7).^(2,3) Dávkově závislá funkce *DYRK1A* pravděpodobně souvisí s jeho zapojením do různých multimerních enzymatických a regulačních komplexů, jejichž sestavování je narušeno jak v případě nedostatku, tak v případě nadbytku proteinu *DYRK1A*. Přesný mechanismus těchto procesů ovšem není znám.^(2,5) Námi nalezená varianta p.R205* byla primárně popsána kolektivem autorů Redin et al. (2014), kteří analyzovali kohortu 106 pacientů s mentální retardací nejasné etiologie.⁽⁴⁾ Funkční charakterizaci této varianty přinesla až práce Dang et al. (2018), kteří pomocí WES vyšetřili celkem 892 pacientů s intelektuálním postižením nebo poruchou autistického spektra, z nichž v 9 případech identifikovali patogenní variantu v genu *DYRK1A*.⁽⁶⁾

Základní fenotypové znaky syndromu pozorované u naší pacientky patřily v doposud publikovaných studiích mezi ty nejčastější: intelektuální postižení s opožděným vývojem řeči (vyjádřeno ve 100 % případů), mikrocefalie (95 %), typické obličejové rysy (90 %),⁽⁷⁾ potíže s krmením a neprospívání (93 %) a oční abnormality (62 %).⁽⁸⁻¹¹⁾ Diagnóza syndromu intelektuálního postižení související s *DYRK1A* je tak u pacientky podpořena nejen genetickým nálezem, ale také širokým spektrem fenotypových projevů.

ZÁVĚR

Příčiny intelektuálního postižení zůstávají do značné míry neznámé díky jeho rozsáhlé klinické a genetické heterogenitě. *De novo* mutace představují častou příčinu intelektuálního postižení a WES může být použito jako účinný

diagnostický nástroj pro jejich detekci.⁽¹²⁾ Přítomnost více fenotypových znaků kromě vlastního intelektuálního postižení, zvláště pak je-li přítomna porucha autistického spektra či anomálie vnějšího ucha, je spojena s vyšší diagnostickou výtěžností metody WES u této skupiny onemocnění. |

LITERATURA

1. **van Bon BW, Coe BP, de Vries BBA, Eichler EE.** *DYRK1A Syndrome*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). GeneReviews®. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2021.
2. **Earl RK, Turner TN, Mefford HC, et al.** Clinical phenotype of ASD-associated *DYRK1A* haploinsufficiency. *Mol Autism* 2017; 8: 54.
3. **Arbones ML, Thomazeau A, Nakano-Kobayashi A, et al.** *DYRK1A* and cognition: A lifelong relationship. *Pharmacol Ther* 2019; 194: 199–221.
4. **Redin C, Gérard B, Lauer J, et al.** Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2014; 51(11): 724–736.
5. **Park J, Song WJ, Chung KC.** Function and regulation of *DYRK1A*: towards understanding Down syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(20): 3235–3240.
6. **Dang T, Duan WY, Yu B, et al.** Autism-associated *DYRK1A* truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with post-natal cortical development. *Mol Psychiatry* 2018; 23(3): 747–758.
7. **van Bon BW, Coe BP, Bernier R, et al.** Disruptive *de novo* mutations of *DYRK1A* lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 2016; 21(1): 126–132.
8. **Méjécase C, Way CM, Owen N, Moosajee M.** Ocular Phenotype Associated with *DYRK1A* Variants. *Genes (Basel)* 2021; 12(2): 234.
9. **Ernst J, Alabek ML, Eldib A, et al.** Ocular findings of albinism in *DYRK1A*-related intellectual disability syndrome. *Ophthalmic Genet* 2020; 41(6): 650–655.
10. **Meissner LE, Macnamara EF, D'Souza P, et al.** *DYRK1A* pathogenic variants in two patients with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(12): e1544.
11. **Luco SM, Pohl D, Sell E, et al.** Case report of novel *DYRK1A* mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet* 2016; 17: 15.
12. **Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, et al.** Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing. *Clin Genet* 2021; 100(1): 40–50.