

О.А. Ключкова^{1, 2}, Л.Ю. Врачинская²¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² «Наше время», Москва, Российская Федерация

Неполный фенотип аутосомно-доминантной спастической параплегии с интеллектуальной недостаточностью, нистагмом и ожирением (синдром SINO), ассоциированной с патогенным вариантом гена *KIDINS220*: клинический случай

Контактная информация:

Ключкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; врач-невролог ООО «Наше время»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97; e-mail: dc.klochkova@gmail.com

Статья поступила: 29.09.2025, принята к печати: 16.12.2025

469

Обоснование. Наследственные спастические параплегии (НСП) — это клинически и генетически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний. Описано более 90 форм НСП с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным и митохондриальным типами наследования. В числе аутосомно-доминантных вариантов НСП недавно описана спастическая параплегия с интеллектуальной недостаточностью, нистагмом и ожирением (SINO; OMIM #617296), ассоциированная с гетерозиготными патогенными вариантами гена *KIDINS220*. В российской популяции случаи болезни ранее не описаны. **Описание клинического случая.** Представлен анализ спорадического случая синдрома SINO у пациентки 3,5 лет. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически, обнаружен ранее не описанный патогенный вариант chr2:8730980T>TC (c.5055dupG; p.Asn1686fs) гена *KIDINS220* в гетерозиготной форме. Особенностью случая является неполное проявление типичного фенотипа синдрома и наличие разнообразных сопутствующих симптомов. Наряду с признаками спастической параплегии и высокими антропометрическими показателями наблюдались липома мозолистого тела, преждевременное телархе, свищ костей спинки носа, однако интеллектуальная недостаточность, нистагм и ожирение отсутствовали. **Заключение.** Описанный случай подтверждает последние данные о связи патогенных вариантов гена *KIDINS220* со спектром нарушений нейроразвития и экстраневральных проявлений, обусловленных ролью кодируемого белка в дифференцировке нейронов и различных сигнальных путях. Анализ клинической картины синдрома SINO расширяет наши представления о фенотипе заболевания.

Ключевые слова: клинический случай, спастическая параплегия, *KIDINS220*, синдром SINO, ожирение

Для цитирования: Ключкова О.А., Врачинская Л.Ю. Неполный фенотип аутосомно-доминантной спастической параплегии с интеллектуальной недостаточностью, нистагмом и ожирением (синдром SINO), ассоциированной с патогенным вариантом гена *KIDINS220*: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(6):469–476. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i6.2980>

ОБОСНОВАНИЕ

Наследственные спастические параплегии (НСП), исторически известные как болезнь Штрюмпеля, — это общее обозначение клинически и генетически гетерогенной группы наследственных нейродегенеративных заболеваний, основной характеристикой которых являются спастичность и слабость в нижних конечностях, обусловленные дегенерацией кортикоспинального тракта [1, 2]. НСП классифицируют по клиническому фенотипу, типу наследования или патофизиологическому молекулярному механизму [3].

Клинически выделяют два основных типа НСП: чистую, или неосложненную, НСП и осложненную, или НСП+. Для неосложненной НСП характерны пирамидные симптомы (парапарез или тетрапарез, спастичность, повышение сухожильных рефлексов и патологи-

ческие подошвенные рефлексы), которые могут быть ассоциированы с дисфункцией тазовых сфинктеров и потерей глубокой чувствительности [4–6]. При НСП+ фенотип спастической параплегии сочетается с другими неврологическими или неневрологическими симптомами, в том числе с мозжечковой дисфункцией (атаксия, нистагм, тремор); аксональной или демиелинизирующей периферической нейропатией, включая дизавтономию и выраженные сенсорные нарушения; когнитивными нарушениями (деменция и умственная отсталость); эпилепсией; экстрапирамидными симптомами [3]. При НСП+ возможно выявление структурных изменений головного и спинного мозга: гидроцефалии, гипоплазии/атрофии мозжечка, мозолистого тела, атрофии спинного мозга, гипомиелинизации, лейкодистрофии [6, 7]. К экстраневральным проявлениям

НСП относят обширный перечень симптомов, включая офтальмологические нарушения (катаракту, оптическую нейропатию, атрофию зрительного нерва, пигментный ретинит и макулярную дегенерацию); дисморфические особенности (микроцефалию, макроцефалию, лицевые дисморфизмы, низкий/высокий рост) и комбинированные пороки развития [1, 3].

Генетическая основа НСП крайне неоднородна. На сегодняшний день известно более 90 форм НСП с установленными генами, и их число продолжает расти [2, 8]. Тип наследования НСП включает как менделевские варианты (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный), так и митохондриальное материнское наследование [9].

Распространенность НСП в различных популяциях оценивается от 1,8 до 9,8 случая на 100 тыс. населения [3], при этом спорадические случаи болезни составляют 13–40% [5]. Чаще всего регистрируют НСП с аутосомно-доминантным типом наследования, однако разнообразие генетических форм выше среди аутосомно-рецессивных НСП, характерных для кровнородственных браков неевропейского происхождения [3, 8]. Существенно реже устанавливают Х-сцепленное наследование и крайне редко — митохондриальное, описанное при фенотипах НСП+ с симптомами, характерными для митохондриальных заболеваний [9].

Основным морфологическим субстратом прогрессирующих НСП является ретроградная дистальная аксонопатия двигательных волокон кортикоспинального тракта и задних канатиков спинного мозга, вызванная молекулярными механизмами, которые влияют на везикулярный трансмембранный транспорт, морфогенез и распределение органелл, аксональный транспорт, липидный обмен, функции митохондрий и различные этапы процесса миелинизации [2]. Широкий диапазон молекулярных механизмов патогенеза НСП и возникающих

в результате дисфункций определяет множественные клинические пересечения с другими нейродегенеративными заболеваниями: спиноцереbellарными атаксиями, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Шарко – Мари – Тута [3].

Сравнительно недавно [10] в числе аутосомно-доминантных форм НСП+ описана спастическая параплегия с интеллектуальной недостаточностью, нистагмом и ожирением, или синдром SINO (Spastic paraplegia, Intellectual disability, Nystagmus, Obesity; OMIM #617296), ассоциированная с гетерозиготными патогенными вариантами гена *KIDINS220*. Ген кодирует белок D-киназу, взаимодействующий с субстратом с молекулярной массой 220 кДа. Этот мембранный белок-каркас играет ключевую роль в выживании нейронов, установлении синаптических связей и взаимодействии астроцитов с нейронами, синаптической пластичности, а также в активации и развитии В- и Т-клеток [11, 12]. В связи с разнообразием ролей этого белка в дифференцировке нейронов и сигнальных путях патогенные варианты гена *KIDINS220* вызывают широкий спектр нарушений нейроразвития.

Гетерозиготные спорадические варианты гена *KIDINS220*, приводящие к изменению С-конца белка, описаны у пациентов с полным и частичным фенотипом синдрома SINO [10, 13]. Аутосомно-доминантное наследование было задокументировано в семье, в которой у матери и двух ее сыновей обнаружили полный фенотип синдрома SINO [14]. Еще один гетерозиготный патогенный вариант *KIDINS220* описан в семье с неосложненной НСП, которая представляет собой клинически самый легкий фенотип SINO [15]. Гомозиготные патогенные варианты *KIDINS220*, унаследованные от здоровых родителей, описаны как летальные для внутриутробного ребенка либо из-за тяжелой прогрессирующей гидроцефалии [16, 17], либо по причине врожденного порока сердца и фетальной водянки [18]. У внутриутробных детей также

Olga A. Klochkova^{1, 2}, Lyudmila U. Vrachinskaya²

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² LLC "Nashe vremya", Moscow, Russian Federation

Incomplete Phenotype of Autosomal Dominant Spastic Paraplegia with Intellectual Disability, Nystagmus, and Obesity (SINO Syndrome) Associated with Pathogenic Variant in the *KIDINS220* Gene: Case Study

Background. Hereditary spastic paraplegia (HSP) is clinically and genetically heterogeneous group of neurodegenerative diseases. More than 90 forms of NSP with autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked and mitochondrial inheritance have been described. One of the recently described autosomal dominant forms is spastic paraplegia with intellectual disability, nystagmus, and obesity (SINO syndrome; OMIM #617296) associated with heterozygous variants in the *KIDINS220* gene. There are no cases of this disease described in Russian population. **Case description.** Sporadic case of SINO syndrome in 3.5-year-old female patient is presented. The diagnosis was confirmed by molecular genetic testing: novel pathogenic variant chr2:8730980T>TC (p.5055dupG; p.Asn168fs) in the *KIDINS220* gene was revealed in heterozygous state. The specific feature of this case was incomplete manifestation of syndrome typical phenotype and presence of various comorbid symptoms. Along with spastic paraplegia manifestations and high anthropometric indicators there was corpus callosum lipoma, premature thelarche, dorsal fistula, however, intellectual disability, nystagmus and obesity were absent. **Conclusion.** The described case confirms recent data on the association of pathogenic variants in the *KIDINS220* gene with neurodevelopmental disorders and extraneural manifestations determined by the encoded protein role in neuronal differentiation and various signaling pathways. Analysis of SINO syndrome clinical picture expands our understanding of disease phenotype.

Keywords: case study, spastic paraplegia, *KIDINS220*, SINO syndrome, obesity

For citation: Klochkova Olga A., Vrachinskaya Lyudmila U. Incomplete Phenotype of Autosomal Dominant Spastic Paraplegia with Intellectual Disability, Nystagmus, and Obesity (SINO Syndrome) Associated with Pathogenic Variant in the *KIDINS220* Gene: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(6):469–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i6.2980>

описаны контрактуры, затрагивающие все конечности. Сочетание летальной церебральной вентрикуломегалии и артрогрипоза при гомозиготных патогенных вариантах гена *KIDINS220* получило название «синдром вентрикуломегалии и артрогрипоза» (VENARG — ventriculomegaly and arthrogyposis; OMIM #619501) [16]. Также опубликовано описание пациентки с компаунд-гетерозиготным вариантом гена *KIDINS220* и фенотипом, промежуточным между фатальными пренатальными случаями и гетерозиготными пациентами с синдромом SINO (наличие задержки психомоторного развития, спастичности, эквинуварусной установки стоп, двусторонней вентрикуломегалии) [19]. M.T. Bonati и соавт. предлагают рассматривать пороки развития головного мозга, вызванные патогенными вариантами гена *KIDINS220*, частью фенотипического спектра синдрома SINO, проводя параллель с пороками при тубулинопатиях, учитывая механизм нарушения взаимодействия в нейрональных клетках укороченного белка *KIDINS220* с тубулинами и белками, ассоциированными с микротрубочками [20].

В русскоязычной литературе мы не обнаружили описания больных с синдромом SINO. Опубликовано клиническое наблюдение пациента в возрасте 1 года 3 мес с задержкой развития и носительством варианта гена *KIDINS220* с.3585+1G>A (p.?) с неизвестным клиническим значением в сочетании с другим аутосомно-рецессивным заболеванием и указанием авторов на необходимость дальнейшего обследования пробанда и семьи [21].

В целом можно констатировать, что чаще публикуют случаи именно ярко выраженных клинических форм синдрома SINO, что ограничивает наше представление о фенотипическом спектре заболевания. И это притом что клинически «мягкие» варианты синдрома могут длительное время оставаться недиагностированными. Ниже представлено описание такого случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Родители девочки Х., возраст 3 года 5 мес, обратились в частную клинику на прием к педиатру, который направил пациента на консультацию к неврологу в этой же клинике. При обращении за медицинской помощью родители предъявляли жалобы на неустойчивость походки ребенка, периодическую опору на носочки при ходьбе, неспособность пройти по бордюру более 2–3 шагов.

Ребенок от первой беременности у женщины 30 лет путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО + интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, первая попытка), протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности на 5–6-й нед, токсикоза, острой респираторной инфекции в 20 нед с повышением температуры до 37,5 °С, истмико-цервикальной недостаточности с 22 нед (в анамнезе — конизация шейки матки по поводу CIN3), наложения швов на шейку матки, коронавирусной инфекции легкого течения в 25–26 нед, повышения артериального давления на 34-й нед. УЗИ-скрининг во время беременности — без ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий и грубых врожденных пороков развития. По желанию родителей проведена неинвазивная пренатальная диагностика, риск рождения ребенка с трисомией 21, 18, 13-й хромосом, а также с анеуплоидиями половых хромосом и микроделеционными синдромами — менее 0,01%.

Роды самостоятельные в 36 нед 6 сут. При рождении масса тела — 3344 г, рост — 51 см, оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов. В неонатальном периоде разви-

лась физиологическая желтуха, ребенок получал фототерапию. На 2-е сут жизни отмечены индуцированные клонусы нижних конечностей и тела, переведена под наблюдение в отделение реанимации и интенсивной терапии. По данным видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрированы единичные острые волны, без типичной эпилептиформной активности. По данным нейросонографии — без патологии. Противосудорожная терапия не проводилась. Выписана домой на 8-е сут жизни.

Неонатальный, аудиоскрининг и скрининг на врожденные пороки сердца пройдены.

Профилактическая вакцинация проводилась в сроки и объемах, рекомендованных национальным календарем.

Операции, черепно-мозговые и иные значимые травмы, тяжелые инфекционные заболевания родители отрицают.

В возрасте 1 года ребенок перенес инфекцию мочевыводящих путей, вызванную *Escherichia coli*, получал антибактериальное и симптоматическое лечение с положительным эффектом. При УЗИ почек и мочевого пузыря структурных изменений не выявлено. В последующем отмечались редкие эпизоды острых респираторных инфекций и инфекционного гастроэнтерита легкого течения.

Пошла самостоятельно в 1 год 2 мес, речь — слова после 1 года, фразовая речь — с 2 лет. После начала ходьбы в связи с ее длительной неустойчивостью, периодической ходьбой на носочках неоднократно обращались к неврологам. Исходно указанные жалобы расценены как транзиторный физиологический паттерн ходьбы. Далее при повторных обращениях устанавливались различные диагнозы: «идиопатическая ходьба на носках», «синдром пирамидной недостаточности», «нижний вялый паразетез»; рекомендовано проведение дополнительного обследования для исключения нервно-мышечного заболевания.

Электронейромиография стимуляционная нижних конечностей (1 год 9 мес): признаков поражения периферического нейромоторного аппарата не выявлено.

В биохимическом анализе крови (1 год 11 мес): активность креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, концентрации витамина D соответствовали нормальным значениям.

Рентгенография тазобедренных суставов (2 года 4 мес): патологии не выявлено.

Девочка направлена на консультацию генетика, где рекомендованы проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и клиническое секвенирование экзона. От проведения МРТ головного мозга родители отказались из-за необходимости общей анестезии.

Клиническое исследование экзона (2 года 7 мес): обнаружен ранее не описанный вероятно-патогенный вариант *chr2:8730980T>TC* (с.5055dupG; p.Asn1686fs) гена *KIDINS220* в гетерозиготной форме. Вариант отсутствует в популяционной базе данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED) и приводит к сдвигу рамки считывания. Патогенные гетерозиготные варианты гена *KIDINS220* ассоциированы со спастической параплегией с интеллектуальным нарушением, нистагмом и ожирением (синдром SINO; OMIM #617296). Патогенные биаллельные варианты — с вентрикуломегалией с артрогрипозом (OMIM #619501). Кроме того, обнаружен патогенный вариант *chr17:43057062T>TG* (с.5266dupC; p.Gln1756fs) гена *BRCA1* (OMIM #604370) в гетерозиготной форме, ассоциированный с повышенным риском развития рака молочной железы и/или яичников, а также поджелу-

дочной железы. Учитывая, что на момент исследования фенотип пациентки не полностью соответствовал описанию синдрома SINO (отсутствие нистагма, ожирения, интеллектуальной недостаточности), консультировавшим врачом-генетиком высказано предположение, что «данный вариант является патогенным в отношении рецессивной формы и при отсутствии патогенного варианта во второй копии гена не может вызывать описанный фенотип». Рекомендовано уточнение происхождения обнаруженного варианта гена *KIDINS220*. Однако дополнительных обследований и вмешательств по поводу нарушений походки проведено не было.

Эхокардиография (2 года 4 мес): коронарно-легочная фистула. Размеры полостей сердца, показатели систолической функции левого желудочка и давления в легочной артерии в пределах нормы. Клапанный аппарат без видимых изменений.

В возрасте 2,5 лет — функциональные запоры, симптоматическое лечение слабительными препаратами с положительным эффектом.

В возрасте 3 лет на фоне острой респираторной инфекции впервые выявлена протеинурия до 0,5 г/л. При контрольном исследовании после выздоровления в общем анализе мочи концентрация белка 0,24 г/л. При УЗИ почек и мочевого пузыря определены признаки незначительного увеличения длины левой почки, признаки добавочной почечной артерии левой почки. Проведена консультация нефролога, рекомендовано определение концентрации микроальбумина в разовой порции мочи. Результат в норме, рекомендовано динамическое наблюдение через год.

В возрасте 3 лет 2 мес обратили внимание на наличие образования спинки носа. При компьютерной томографии костей носа выявлен костный свищ без нагноения. Консультирована челюстно-лицевым хирургом. Принято решение, что оперативное лечение может быть отложено до пубертатного возраста.

В возрасте 3 лет 3 мес консультирована эндокринологом по поводу изолированного телархе. При УЗИ органов малого таза структурных изменений на момент осмотра не выявлено. При исследовании половых гормонов — без отклонений от нормальных возрастных значений. Рекомендовано наблюдение эндокринолога каждые 3–6 мес.

Семейный анамнез. Родители ребенка в родстве не состоят. У отца и дедушки по отцовской линии мочекаменная болезнь. У двоюродного брата по отцовской линии нарушение ходьбы (связывали с асимметричным ростом конечностей). У мамы в детстве отмечалось приведение передних отделов стоп. Других нарушений походки, задержки развития, иных наследственных заболеваний, со слов мамы, не было. У бабушки по материнской линии рак матки, у прабабушки по отцовской линии — рак молочной железы.

Физикальная диагностика

На момент осмотра: рост — 108 см (z-score: 1,59; перцентиль: 94,4), масса тела — 18 кг (z-score: 1,00; перцентиль: 84,1), соотношение массы тела к росту — z-score: 0,25; перцентиль: 59,9. Телосложение пропорциональное. Отмечаются минимальные фенотипические особенности: высокий лоб, полные щеки, длинная сглаженная переносица, узкая верхняя губа.

Неврологический статус

Ребенок в сознании, общемозговой и менингеальной симптоматики на момент осмотра нет. Доброжелательна,

инициирует контакт, совместную деятельность. Эмоциональна, артистична, периодически демонстрирует яркие протестные реакции при несогласии с просьбами мамы или нежелании выполнять инструкции врача. Обращенную речь понимает по возрасту, инструкцию из нескольких этапов выполняет. Игра сюжетная. Речь фразовая, развернутая. Самообслуживание и навыки опрятности по возрасту.

Глазные щели OD = OS. Взгляд на игрушке фиксирует отчетливо, прослеживает во всех направлениях, движения глазных яблок не ограничены, нистагма нет. Зрачки симметричные, прямая и содружественная реакции на свет не изменены. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо симметричное в покое и при нагрузке. Плотную пищу жуёт. Функциональные пробы (надуть щеки, оскалить зубы, зажмуриться) выполняет симметрично, удовлетворительно. Обращенную речь, громкие звуки слышит. Глотание не затруднено. Язык по средней линии в полости рта, фибрилляций нет. Трапециевидные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы симметричные, повороты головы и шеи в полном объеме.

Двигательная сфера: ходит самостоятельно, умеет бегать, прыгать. При ходьбе первичный контакт передними отделами стоп, периодически — минимальная внутренняя ротация бедер. Может ходить на пятках, носках. Приседает не всегда глубоко, встает с пола и из приседа без дополнительной опоры. Патологических установок, фиксированных контрактур при внешнем осмотре не отмечается (рис. 1). При пассивном тестировании — ограничение тыльного сгибания в голеностопных суставах до 85–90°. Мышечный тонус повышен по спастическому типу в тонких мышцах обоих бедер до 1+ балла по модифицированной шкале Эшворта, в икроножных мышцах — до 2 баллов. Мышечная сила сохранена, симметрична. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные, с ног повышены, с расширением рефлексогенных зон, единичными клонусами стоп. Брюшные рефлексы живые. Положительный рефлекс Бабинского с обеих стоп, D = S. Гиперкинезов, дистонических установок нет. Чувствительность сохранена. Тазовые функции:

Рис. 1. Внешний вид девочки Х. при обращении к неврологу (возраст 3 года 5 мес)

Fig. 1. General appearance of girl Kh. at admission to neurologist (at the age of 3 years 5 months)



Источник: Ключкова О.А. и соавт., 2025.

Source: Klochkova O.A. et al., 2025.

периферические не нарушены, центральный контроль сформирован. При осмотре поясничной и крестцовой области — без патологических изменений.

Предварительный диагноз

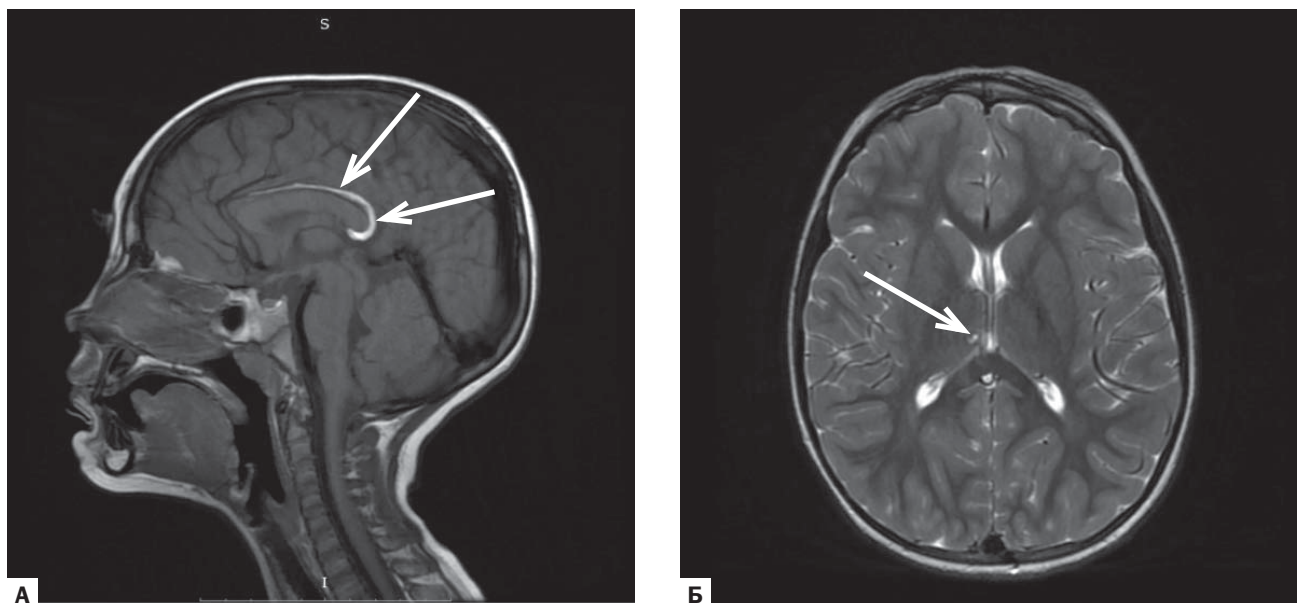
Учитывая жалобы на сохраняющиеся нарушения походки (неустойчивость, периодическая ходьба на носках), данные неврологического осмотра (нижний спастический паразетез), результаты генетического обследования (вероятно-патогенный вариант *chr2:8730980T>TC* (c.5055dupG; p.Asn1686fs) гена *KIDINS220* в гетерозиготной форме), установлен предварительный диагноз: «Наследственная спастическая параплегия».

Динамика и исходы

Учитывая данные о роли гена *KIDINS220* в нейроонтогенезе, для исключения пороков развития центральной нервной системы, а также возможных нейроэндокринных опухолей (принимая во внимание сопутствующие жалобы, наблюдение эндокринологом) рекомендовано проведение МРТ головного и спинного мозга. По результатам МРТ (3 года 8 мес):

- **спинной мозг** — без патологических изменений;
- **головной мозг** — выявлена периколлезная липома, стелющаяся по наружной поверхности корпуса и валика мозолистого тела, максимальной толщиной под валиком мозолистого тела до 3 мм, в начальных отделах на уровне ствола — от 1 мм. Само мозолистое тело диспластически укорочено в стволе, валик сглажен (рис. 2А). Единичный липоматозный фрагмент 3 мм в поперечнике в области спайки, парасагиттально справа на уровне верхних отделов правого зрительного бугра (рис. 2Б). Миндалины мозжечка пограничного положения в большом затылочном отверстии. Иных достоверных патологических изменений не выявлено.

Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Х., возраст 3 года 8 мес
Fig. 2. Brain MRI of girl Kh., 3 years 8 months old



Примечание. В режиме T1 на сагиттальном срезе (А) видна периколлезная липома, выстилающая наружную поверхность корпуса и валика мозолистого тела (обозначена стрелками). Мозолистое тело диспластического строения. На аксиальном срезе (Б) виден единичный липоматозный фрагмент на уровне верхних отделов правого зрительного бугра.

Источник: Ключкова О.А. и соавт., 2025.

Note. T1 mode, sagittal plane: pericallosal lipoma is visible (A), lining outer surface of corpus callosum (indicated by arrows). Corpus callosum has dysplastic structure. Axial plane (B): isolated lipomatous fragment is visible at the level of upper parts of right optic thalamus.

Source: Klochkova O.A. et al., 2025.

Для уточнения происхождения варианта *chr2:8730980T>TC* (c.5055dupG; p.Asn1686fs) гена *KIDINS220* рекомендована валидация выявленного варианта у ребенка и родителей. При валидации варианта (Сенгер-трио) в возрасте 3 лет 10 мес обнаружена нуклеотидная замена *chr2:8730980T>TC* у пробанда в гетерозиготном состоянии, у матери и отца не обнаружена. Таким образом, по совокупности клинических и инструментальных данных, результатов генетического обследования ребенка и родных установлен окончательный диагноз: «Наследственная спастическая параплегия +, аутосомно-доминантная (OMIM #617296), подтвержденная молекулярно-генетически (гетерозиготный вариант *chr2:8730980 T>TC* (c.5055dupG; p.Asn1686fs) в гене *KIDINS220*). Периколлезная липома, диспластическое строение мозолистого тела».

Лечение

Девочка консультирована нейрохирургом, показаний для оперативного вмешательства по поводу периколлезной липомы на момент осмотра нет.

Учитывая, что в настоящее время не существует специфических методов лечения, изменяющих течение НСП в целом и состояний из фенотипического спектра SINO в частности, пациентке было рекомендовано симптоматическое лечение. На текущем этапе с учетом имеющихся клинических проявлений показано продолжение двигательной реабилитации и физиотерапии с акцентом на снижение патологического тонуса в мышцах ног, улучшение паттерна ходьбы, координации и профилактику вторичных ортопедических деформаций. Также с целью профилактики прогрессирования эквинусной установки стоп рекомендовано ношение ортопедической обуви с фиксацией голеностопов, использование тугоров на голеностопные суставы на ночь.

Прогноз

Сочетанный характер симптомов, затрагивающих различные системы органов, требует дальнейшего наблюдения пациентки междисциплинарной командой специалистов, включающей как минимум педиатра, невролога, ортопеда, реабилитолога и эндокринолога.

Учитывая описанную в литературе роль патогенных вариантов гена *KIDINS220* в особенностях нейроразвития и различных поведенческих фенотипах (задержка психоречевого развития, нарушения зрительного контакта, тревога и др.) [22, 23], необходима регулярная оценка уровня психоречевого развития ребенка, а также особенностей психоэмоциональной сферы.

Учитывая прогрессирующий характер заболевания и вероятность дальнейшего нарастания мышечного тонуса, ортопедических деформаций, в перспективе могут потребоваться дополнительные методы лечения спастичности — проведение инъекций ботулинического токсина типа А, использование пероральных миорелаксантов, назначение дополнительных ортопедических изделий (аппаратов для ходьбы на голеностопные суставы, туторов на коленные суставы на время покоя), возможно — проведение хирургических ортопедических вмешательств при стойких деформациях.

Выявленный сопутствующий патогенный вариант гена *BRCA1*, а также отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям ассоциированы с высо-

ким риском развития рака молочной железы, яичников, поджелудочной железы, что требует регулярного онкологического скрининга.

Учитывая данные УЗИ сердца и почек, наличие свища костей спинки носа, а также изолированного телархе, с семьей была обсуждена возможность и целесообразность проведения дополнительного обследования — хромосомного микроматричного анализа для исключения сопутствующей хромосомной патологии.

Временная шкала

Описание развития симптомов и диагностики заболевания представлено на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай является, насколько нам известно, первым описанием синдрома SINO в русскоязычной литературе. Особенность представляемого нами случая заключается в сравнительно мягком течении заболевания и неполном соответствии классическому фенотипу (OMIM #617296). Из имеющихся характерных проявлений синдрома на момент обращения у пациентки отмечались только проявления нижнего спастического парализа без наличия признаков ожирения, нистагма и интеллектуальной недостаточности. В связи с этим даже после обнаружения в результате секвенирования экзона патогенного вари-

Рис. 3. Пациентка X.: хронология развития болезни, ключевые события

Fig. 3. Patient Kh.: disease chronology, key events



Примечание. ЭНМГ — электронейромиография; б/х крови — биохимический анализ крови; КФК — креатинфосфокиназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОАМ — общий анализ мочи; ОРВИ — острое респираторное вирусное заболевание; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man (онлайн-база данных о генах человека и генетических заболеваниях).

Note. ENMG (ЭНМГ) — electroneuromyography; BBT (б/х крови) — biochemical blood test; CPK (КФК) — creatine phosphokinase; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; MRI (МРТ) — magnetic resonance imaging; CUT (ОАМ) — common urine test; ARVI (ОРВИ) — acute respiratory viral infection; OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man.

анта *chr2:8730980T>TC (c.5055dupG; p.Asn1686fs)* гена *KIDINS220* в гетерозиготной форме диагноз наследственной спастической параплегии в рамках синдрома SINO вызывал сомнения у специалистов и удерживал семью от проведения более углубленных обследований. Вместе с тем, несмотря на отсутствие у пациентки характерного для синдрома ожирения на момент установления диагноза, ее показатели массы тела и роста соответствовали верхним возрастным значениям (перцентили 84,1 и 94,4 соответственно), а масса тела при рождении была высокой для срока гестации. На наш взгляд, это также может быть вариантом проявления фенотипа синдрома и не исключает формирования избыточной массы тела с возрастом.

Анализ литературы показал, что наличие патогенных вариантов гена *KIDINS220* может приводить к формированию неосложненных форм НСП [15] и вариантов с частичным фенотипом синдрома SINO — для гетерозиготных спорадических вариантов [10, 13], что соответствует описываемому нами случаю. Кроме того, выявленные на МРТ головного мозга периколлезная липома и липоматозный узел укладываются в концепцию M.T. Bonati и соавт., которые предлагали рассматривать пороки развития головного мозга, ассоциированные с вариантами гена *KIDINS220*, частью фенотипического спектра синдрома SINO, учитывая участие трансмембранного белка *KIDINS220* в выживаемости и дифференцировке нейронов и синаптической пластичности [20]. Аномалии мозолистого тела в сочетании с миелинопатией и дисплазией зрительных нервов ранее были описаны у 3-летней китайской девочки с синдромом SINO [13].

В отечественных публикациях нами найдено лишь одно описание клинического случая ребенка в возрасте 1 года 3 мес с задержкой развития и носительством варианта гена *KIDINS220 c.3585+1G>A (p.?)* с неизвестным клиническим значением в сочетании с вариантом в гене *CA2 c.275A>C (p.Gln92Pro)*, ассоциированном с ауто-сомно-рецессивным остеопетрозом типа 3 с почечным канальцевым ацидозом [21]. Перекрывающийся фенотип двух синдромов и отсутствие данных о наследовании в семье не позволили авторам сделать однозначные выводы о патогенности выявленных вариантов и роли каждого из них в формировании фенотипа ребенка. Тем не менее, данная публикация представляет, на наш взгляд, отдельный интерес в связи с малым возрастом пациента и потенциальной возможностью дальнейшего проявления других симптомов, например спастической параплегии или нистагма, характерных для классического фенотипа синдрома SINO.

В описанном нами случае мы также не исключаем возможности присоединения других типичных симптомов с возрастом, например ожирения, учитывая имеющиеся высокие антропометрические показатели пациентки. Тем не менее, в настоящее время у нас недостаточно данных, чтобы утверждать об ассоциации синдрома и других сопутствующих симптомов: порока развития — свища костей спинки носа или изолированного телархе, но мы не исключаем такой возможности, учитывая накопление данных об участии белка *KIDINS220* в различных сигнальных путях не только в нервной, но и в сердечно-сосудистой, иммунной системах, регуляции клеточных процессов, ассоциированных с мальформациями и формированием злокачественных новообразований [24]. Также мы не обнаружили в литературе описаний протеинурии при синдроме SINO в детском возрасте, хотя есть данные о возможной

роли гена *KIDINS220* в прогрессировании хронической болезни почек у пациентов с ожирением: так, у пациентов с генетически детерминированным ожирением наличие вариантов в гене *KIDINS220* чаще сочеталось с развитием терминальной стадии хронической болезни почек [25]. Описанный у пациентки эпизод протеинурии мог как иметь единичный характер на фоне перенесенного острого респираторного заболевания, так и являться одним из проявлений нарушения функции почек, требующего дальнейшего динамического наблюдения.

Таким образом, несмотря на исходные сложности в постановке диагноза из-за неполного фенотипа синдрома SINO, тщательный анализ имеющихся симптомов и результатов обследований, их сопоставление со сведениями о роли гена *KIDINS220* в различных регуляторных механизмах позволили уложить разрозненные данные пациентки в единую диагностическую концепцию и обосновать дальнейшее расширенное междисциплинарное наблюдение ребенка с учетом сопутствующих синдрому рисков и патологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует вариант мягкого течения (неполного фенотипа) синдрома SINO, ассоциированного с патологическим вариантом гена *KIDINS220*. Описанный случай расширяет имеющиеся представления о вариантах фенотипа данного синдрома, а также акцентирует внимание читателя на необходимости тщательного анализа сопутствующих симптомов у пациентов с клинической картиной НСП с учетом широкого диапазона молекулярных механизмов и дисфункций, лежащих в основе их формирования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе результатов обследования и лечения, фотографий ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 05.09.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parent has signed informed written voluntary consent on the publication of case description including diagnosis and management results, child's images in medical journal, including its electronic version (signed on 05.09.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Клочкова — определение концепции, анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.Ю. Врачинская — анализ данных, написание черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga A. Klochkova — study concept, data analysis, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Lyudmila U. Vrachinskaya — data analysis, manuscript draft writing.

ORCID

О.А. Ключкова

<https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

Л.Ю. Врачинская

<https://orcid.org/0009-0004-5211-4269>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кутлубаева Р.Ф., Кутлубаев М.А., Магжанов Р.В. и др. Наследственные спастические параличи // *Нервно-мышечные болезни*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 74–82. — doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82> [Kutlubayeva RF, Kutlubayev MA, Magzhanov RV, et al. Hereditary spastic paraplegias. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2023;13(4):74–82. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-74-82>
2. Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci*. 2021;42(3):883–894. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04981-7>
3. De Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: Clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum*. 2017;16(2):525–551. doi: <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0803-z>
4. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1127–1138. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70258-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70258-8)
5. Lo Giudice T, Lombardi F, Santorelli FM, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*. 2014;261:518–539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.06.011>
6. Meyyazhagan A, Orlacchio A. Hereditary spastic paraplegia: an update. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1697. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031697>
7. Koh K, Ishiura H, Tsuji S, Takiyama Y. JASPAC: Japan Spastic Paraplegia Research Consortium. *Brain Sci*. 2018;8(8):153. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci8080153>
8. Руденская Г.Е., Кадникова В.А., Бостанова Ф.М. и др. Наследственные спастические параличи: новые находки, редкие фенотипы // *Медицинская генетика*. — 2025. — Т. 24. — № 8. — С. 100–105. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.100-105> [Rudenskaya GE, Kadnikova VA, Bostanova FM, et al. Hereditary spastic paraplegias: new findings and rare phenotypes. *Medical Genetics*. 2025;24(8):100–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.100-105>]
9. Finsterer J, Löscher W, Quasthoff S, et al. Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci*. 2012;318(1-2):1–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.025>
10. Josifova DJ, Monroe GR, Tessadori F, et al. Heterozygous KIDINS220/ARMS nonsense variants cause spastic paraplegia, intellectual disability, nystagmus, and obesity. *Hum Mol Genet*. 2016;25(11):2158–2167. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw082>
11. Jaudon F, Chiacchiaretta M, Albini M, et al. Kidins220/ARMS controls astrocyte calcium signaling and neuron-astrocyte communication. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1505–1519. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0431-5>
12. Al Hussein HS, Guerra LM, Raza SA, et al. Pure Hereditary Spastic Paraplegia in a Patient With a Novel Heterozygous KIDINS220 Gene Mutation. *Cureus*. 2024;16(7):e64023. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.64023>
13. Yang L, Zhang W, Peng J, Yin F. Heterozygous KIDINS220 mutation leads to spastic paraplegia and obesity in an Asian girl. *Eur J Neurol*. 2018;25(5):e53–e54. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13600>
14. Zhang K, Sun W, Liu Y, et al. SINO Syndrome Causative KIDINS220/ARMS Gene Regulates Adipocyte Differentiation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:619475. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.619475>
15. Zhao M, Chen YJ, Wang MW, et al. Genetic and Clinical Profile of Chinese Patients with Autosomal Dominant Spastic Paraplegia. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(6):781–789. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00426-w>
16. Mero IL, Mørk HH, Sheng Y, et al. Homozygous KIDINS220 loss-of-function variants in fetuses with cerebral ventriculomegaly and limb contractures. *Hum Mol Genet*. 2017;26(19):3792–3796. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx263>
17. Jacquemin V, Antoine M, Duerinckx S, et al. TrkA mediates effect of novel KIDINS220 mutation in human brain ventriculomegaly. *Hum Mol Genet*. 2021;29(23):3757–3764. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa245>
18. El-Dessouky SH, Issa MY, Aboulghar MM, et al. Prenatal delineation of a distinct lethal fetal syndrome caused by a homozygous truncating KIDINS220 variant. *Am J Med Genet A*. 2020;182(12):2867–2876. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61858>
19. Brady LI, DeFrance B, Tarnopolsky M. Pre- and Postnatal Characterization of Autosomal Recessive KIDINS220-Associated Ventriculomegaly. *Mol Syndromol*. 2022;13(5):419–424. doi: <https://doi.org/10.1159/000522486>
20. Bonati MT, Baldoli C, Taurino J, et al. A Novel KIDINS220 Pathogenic Variant Associated with the Syndromic Spastic Paraplegia SINO: An Expansion of the Brain Malformation Spectrum and a Literature Review. *Genes (Basel)*. 2024;15(9):1190. doi: <https://doi.org/10.3390/genes15091190>
21. Сизякова О.М., Сенина О.С., Усова Д.В. и др. Коморбидность аутосомно-рецессивных заболеваний с задержкой развития: клиническое наблюдение // *Медицинская генетика*. — 2025. — Т. 24. — № 8. — С. 117–119. — doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.117-119> [Sizyakova OM, Senina OS, Usova DV, et al. Comorbidity of autosomal recessive diseases with developmental delay: a clinical case. *Medical genetics = Medicinskaya genetika*. 2025;24(8):117–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.117-119>]
22. Almacellas-Barbanoj A, Albini M, Satapathy A, et al. Kidins220/ARMS modulates brain morphology and anxiety-like traits in adult mice. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):58. doi: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00854-4>
23. Alstrup M, Cesca F, Krawczun-Rygmazewska A, et al. Refining the phenotype of SINO syndrome: A comprehensive cohort report of 14 novel cases. *Genet Med*. 2024;26(11):101219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgm.2024.101219>
24. Cai S, Cai J, Jiang WG, Ye L. Kidins220 and tumour development: Insights into a complexity of cross-talk among signalling pathways (Review). *Int J Mol Med*. 2017;40(4):965–971. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3093>
25. Richards J, Dorand MF, Paszkowiak M, et al. Significantly higher rates of KIDINS220 polymorphisms in patients with obesity and end-stage renal disease. *Obes Pillars*. 2024;13:100155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100155>