

# Синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью 3: отклонения в составе спинномозговой жидкости и применение пиридоксина и фолиновой кислоты для их коррекции

Мартина Мессина,<sup>1</sup> Эмануэла Манеа,<sup>1</sup> Томас Каллап,<sup>2</sup> Карин Тушь,<sup>1,3</sup> Спирос Бадзиос<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Департамент метаболической медицины, Детская больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания

<sup>2</sup> Центр координации геномных лабораторий «Норт-Темз», Детская больница Грейт-Ормонд-стрит, Лондон, Великобритания

<sup>3</sup> Детская больница Грейт-Ормонд-стрит Лондон при Университетском колледже Лондона, Лондон, Великобритания

**Адрес для корреспонденции:**  
Spyros Batziros, Department of Paediatric Metabolic Medicine, Great Ormond Street Hospital for Children, NHS Foundation Trust, Great Ormond Street, London WC1N 3JH, UK. Mail: [spyros.batziros@gosh.nhs.uk](mailto:spyros.batziros@gosh.nhs.uk)

**Русский перевод:**  
Тимеев Артём Геннадьевич, Екатеринбург, 2023; [cukettle@gmail.com](mailto:cukettle@gmail.com)

**Название статьи на английском:**  
Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 3: Cerebrospinal fluid abnormalities and correction with pyridoxine and folic acid (Messina M, Manea E, Cullup T, Tuschl K, Batziros S.)

**Аннотация:** Гликозилфосфатидинозитол-заякоренные белки (ГФИ-заякоренные белки, ГФИ-ЗБ) представляют собой класс молекул, присоединяющихся к внешнему слою плазматической мембраны с помощью «якорной» молекулы ГФИ и вносящих важный вклад во множество клеточных процессов, включая нейрогенез, клеточную адгезию, иммунный ответ и передачу молекулярных сигналов. В ряду заболеваний, связанных с нарушением работы ГФИ-якорей, шесть состояний приводят к развитию клинического фенотипа «синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью» (СГФУО, синдром Мабри), при котором у пациента наблюдается умственная отсталость умеренной либо выраженной степени тяжести, дисморфические черты, гипотония, эпилептические приступы и устойчивая гиперфосфатазия. Объектом нашего отчета является 5-летняя пациентка с общей задержкой развития, у которой также наблюдалось преждевременное половое созревание и устойчивое повышение уровней щелочной фосфатазы в плазме крови. Прицельный анализ генов, ассоциированных с СГФУО, осуществленный с помощью технологии секвенирования нового поколения, продемонстрировал наличие новых сложных гетерозиготных вариаций в гене PGAP2 (с.103del p.(Leu35Serfs\*90) и с.134A > Gp.(His45Arg)), соответствующих диагнозу «СГФУО, тип 3». В ходе нейромедиаторного анализа спинномозговой жидкости у пациентки было выявлено снижение концентрации пиридоксальфосфата и 5-метилтетрагидрофолата и повышение концентрации гомованилиновой кислоты. Супплементация пиридоксином и фолиновой кислотой привела к нормализации биохимических показателей. У пациентки продолжает отмечаться прогресс в развитии, со значительными улучшениями в области речевых навыков и мелкой моторики. Описываемый нами случай расширяет спектр известных проявлений СГФУО типа 3 – заболевания, мультисистемный характер которого получает все большее признание. Более того, наш случай показывает, что наблюдающиеся биохимические отклонения в спинномозговой жидкости можно объяснить нарушением позиционирования ГФИ-заякоренных белков с последующим нарушением нормальной работы клетки. Возможно, произойдет изменение врачебного подхода к этой группе заболеваний, в настоящее время не предусматривающих назначения терапии, и такое изменение может оказаться благотворным в плане клинического исхода.

**Ключевые слова:** СМЖ, задержка развития, фолиновая кислота, дефекты ГФИ-якоря, СГФУО, пиридоксин, PGAP2-CDG

Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии **Creative Commons Attribution** (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), позволяющей неограниченно использовать, распространять и воспроизводить материал с использованием любого носителя при условии включения надлежащей ссылки на оригинальный материал. Авторские права принадлежат коллективу авторов © 2022. Журнал JIMD Reports публикуется издательством John Wiley & Sons Ltd от имени Общества изучения врожденных нарушений метаболизма (SSIEM).

**Кратко:** В статье описан новый случай СГФУО, позволяющий по-новому взглянуть на симптоматику заболевания. Описана супплементационная терапия пиридоксином и фолиновой кислотой.

## 1 | ВВЕДЕНИЕ

Гликозилфосфатидилинозитолы (ГФИ) представляют собой сложные гликолипиды, синтезируемые клетками различного типа и осуществляющие заякоривание более 250 белков (0.5% от всех мембранных белков) на плазматической мембране.[1]

В процессе биосинтеза ГФИ-заякоренных белков (ГФИ-ЗБ) участвуют как минимум 26 генов.[2] Для биосинтеза собственно ГФИ-якоря требуется совместное действие более 18 белков.[1]

Мутации генов, вовлеченных в этот процесс, приводят к развитию дефектов биосинтеза гликозилфосфатидилинозиолола (ДБ-ГФИ), для которых характерен широкий спектр клинических проявлений.[2, 3] На сегодняшний день считается, что нарушения в этой цепочке взаимодействий лежат в основе нескольких заболеваний, в том числе синдрома гиперфосфатазии с умственной отсталостью (СГФУО).[4]

СГФУО, впервые описанный Чарльтоном Мабри в 1970 году и названный соответственно синдромом Мабри,[3] представляет собой группу генетических заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, для которых характерна устойчивая гиперфосфатазия и развивающееся с момента рождения нейродегенеративное расстройство умеренной либо высокой степени тяжести с эпилептическими приступами и нарушением когнитивных способностей.[1] Шесть генов, мутации которых нарушают работу соответствующих ферментов, связаны с шестью подтипами СГФУО: ген PIGV кодирует фермент альфа 1-6 маннозилтрансферазу II; ген PIGO – фермент этаноламинфосфат-трансферазу III (EtNP-трансферазу III); ген PIGW – фермент инозитолацилтрансферазу; ген PIGY – фермент ГФИ-ацетилглюкозамин-трансферазу (ГФИ-GlcNAc-трансферазу), участвующую в формировании структуры ГФИ-якоря; гены PGAP2 и PGAP3 участвуют в посттрансляционной модификации после присоединения белка к ГФИ-якорю.[1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]

Заболевание гетерогенно по своему фенотипическому спектру, который продолжает расширяться по мере публикации все новых отчетов о клинических случаях. После перинатального периода, преодолеваемого без проблем, и первых месяцев жизни, также протекающих без нарушений роста и развития, у пациента возникает задержка развития, которая со временем прогрессирует и к которой присоединяется умственная отсталость, и, в большинстве случаев, единичные судороги и эпилепсия. [1] Краткий обзор клинических симптомов при всех подтипах заболевания дан в таблице 1.

Синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью, тип 3 вызывается дефектами в гене PGAP2, который кодирует фермент, необходимый для осуществления стадии липидного ремоделинга ГФИ-якоря, и который, как следствие, необходим для стабильного закрепления ГФИ-заякоренных белков на поверхности клетки.[11] При недостаточности PGAP2 в клетке ГФИ-заякоренные белки, содержащие гликановую, но не липидную часть ГФИ-якоря, после транспортировки на поверхность клетки преждевременно отсоединяются от поверхности.[12,13] Высокая экспрессия PGAP2 наблюдается в тканях мозга, в скелетных мышцах, в сердце, в печени плода, что согласуется с фенотипом заболевания и набором органов, в которых отмечаются поражения при заболевании.[14] Клинический фенотип включает в себя отклонение в развитии и умственную отсталость различной степени тяжести, повышенные уровни ЩФ, при этом в отличие от других типов СГФУО у пациентов реже отмечается эпилепсия, гипотонус, дисморфические отклонения и нарушения структуры и функции органов (таблица 3).[8, 11, 12, 14, 15, 16] К настоящему моменту в научной литературе представлены описания 20 человек с гомозиготными либо сложными гетерозиготными миссенс-вариантами гена, включая описываемого нами пациента (таблица 2).[8, 12, 14, 15, 16] Клинические характеристики этих пациентов представлены в таблице 3.

**Таблица 1. Обзор фенотипов СГФУО с разбивкой по подтипам (СГФУО 1-6)**

Тип СГФУО	1	2	3	4	5	6
Ген	PIGV <sup>7, 23, 24, 25</sup>	PIGO <sup>2, 4, 5, 9, 10, 17, 26, 27, 28</sup>	PGAP2 <sup>8, 12, 14, 15, 16</sup>	PGAP3 <sup>29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38</sup>	PIGW <sup>6, 39, 40</sup>	PIGY <sup>41</sup>
Тип наследования	AP	AP	AP	AP	AP	AP
Процесс роста	без отклонений	Н/Д - данные ограничены	без отклонений	без отклонений	без отклонений - собрано мало данных	отклонения: замедленный рост
Симптомы и признаки						
Неврологические проявления						
Умственная отсталость	+	++	++	++	++	++
Задержка развития	++	++	++	++	++	++
Гипотонус	+	++	+	++	++	-
Судороги/эпилепсия	+	++	++	++	++	+
Нейросенсорные проявления						
Нарушение слуха	+/-	+	+	+	-	-
Нарушение зрения	Н/Д (нет данных)	Н/Д (нет данных)	+	Н/Д (нет данных)	Н/Д (нет данных)	+ (врожденная катаракта, косоглазие)
Кардиологические нарушения	+/-	+/-	+/-	+	-	-
Нарушения ЖКТ/аноректальной области	+ (болезнь Гиршпрунга, смещение ануса кпереди, вздутие живота)	+ (анальный стеноз, атрезия ануса, слабовыраженный ректальный пролапс, паховая грыжа)	+/-	+/- (паховая грыжа, запоры)	-	+/- (слабый аппетит, вздутие живота, некротический энтероколит)
Нарушения пузырно-мочеточниковой системы	+	+/- (гипогенитализм)	-	+/-	-	+/-
Эндокринные нарушения	-	-	Преждевременное адrenaрхе	-	-	-
Лицевой дисморфизм						
Широкая переносица	++	+/-	+/-	++	+	-
Вздёрнутая дугой верхняя губа	++	+	+/-	++	+	-
Гипертелоризм	++	+/-	+/-	++	-	+/-
Широкие глазные щели			+/-			
Расщепление нёба	+	+	+/-	++	-	-

Тип СГФУО	1	2	3	4	5	6
Деформации конечностей	++ (брахителефалангия, гипоплазия ногтей на руках и ногах, гипоплазия дистальных фаланг пальцев)	++ (брахителефалангия, гипоплазия ногтей на руках и ногах, гипоплазия дистальных фаланг пальцев)	+/-	+/-	-	+ (брахителефалангия)
Исследования						
↑ЩФ	++	++	+	++	+	+
Снимки мозга	В основном без отклонений; одно сообщение о недоразвитости червя мозжечка	С отклонениями: гипоплазия червя мозжечка и ствола мозга, гипомиелинизация и аномальные T1- и T2-взвешенные изображения в области от базальных ядер до ствола мозга, повышенный уровень DWI-сигнала в бледном шаре и дорсальной части ствола мозга, признаки дистрофии мозга	В основном без отклонений: сообщения о признаках атрофии мозга, гипоплазии мозолистого тела; мальформация Денди-Уокера	С отклонениями: истончение мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка, расширение желудочков мозга, атрофия мозга, фронтально-теменная атрофия, расширение большой цистерны, уменьшение внутренней капсулы мозга, мальформация Денди-Уокера умеренной выраженности	С отклонениями: расширение субарахноидального пространства	С отклонениями: потеря белого вещества мозга
Анализ СМЖ	Н/Д (нет данных)	Н/Д (нет данных)	пиридоксин 8 ммоль/л (норма: 10-37); 5MTHF 66 ммоль/л (норма: 72-172)	Н/Д (нет данных)	На предмет инфекций; уровни нейромедиаторов не измеряли	Н/Д (нет данных)

**Таблица 2. Варианты гена PGAP2, описанные у пациентов с СГФУО типа 3.**

№	Вариант <sup>a</sup>	Последствия мутации	Тип мутации	Популяция	Литература
1	c.296A > G	p.Tyr99Cys	Гомозиготная	Сирия	Hansen et al. <sup>8</sup>
2	c.530G > C	p.Arg177Pro	Гомозиготная	Пакистан	Hansen et al. <sup>8</sup>
3	c.46C > T c.479C > T	p.Arg16Trp p.Thr160Ile	Гетерозиготная	Финляндия	Krawitz et al. <sup>12</sup>
4	c.380 T > C	p.Leu127Ser	Гомозиготная	Турция	Krawitz et al. <sup>12</sup>
5	c.191C > T <sup>b</sup>	p. Ala64Val	Гомозиготная	Саудовская Аравия	Naseer et al. <sup>16</sup>
6	c.2 T > G c.221G > A	p.? p.Arg74His	Гетерозиготная	Польша	Jezela-Stanek et al. <sup>15</sup>
7	c.554G > A	p.His185Gln	Гомозиготная	Бедуины	Perez et al. <sup>14</sup>
8	c.[698C > T]	p.Thr233Met	Гомозиготная	Н/Д (нет данных)	Thompson et al. <sup>42</sup>
9	c.103del c.134A > G	p.Leu35Serfs*90p.His45Arg	Гетерозиготная	Афро-карибская	Настоящее исследование

<sup>a</sup> Варианты указаны в отношении транскрипта [NM\\_001256240.2](#), за исключением варианта c.191C > T, описанного Naseer et al. (смотри [2]).

<sup>b</sup> Вариант указан в отношении транскрипта [NM\\_014489.4](#).

## 2 | МЕТОДЫ

### 2.1. Согласие пациентов

Все процедуры были выполнены в соответствии с этическими стандартами ответственного комитета по экспериментам с участием человека (как внутриорганизационным, так и национальным) и положениями Хельсинской декларации 1975 года в редакции 2020 года. У опекунов было получено информированное согласие на включение пациентки в исследование.

### 2.2. Выборочное секвенирование генов

Подготовку библиотек для секвенирования и обогащение целевых фрагментов ДНК, извлеченной из образцов крови, осуществляли с помощью набора Agilent's SureSelect Focused Exome +1 (Agilent, <http://www.agilent.com>). После обогащения библиотеки секвенировали с помощью системы Illumina NextSeq 500 (Illumina, <https://www.illumina.com/>) по протоколу секвенирования методом спаренных концов с длиной прочтения 75 пар оснований. Анализ демультимплексированных данных, переведенных в формат FASTQ, производили с помощью разработанной своими силами цепочки операций, включавших выравнивание последовательностей (BWA-MEM; Burrows Wheeler Aligner v0.7.5-a: <http://bio-bwa.sourceforge.net/>), определение вариантов (FreeBayes v0.9.21; <https://github.com/ekg/freebayes>) и аннотацию вариантов (Alamut-Batch v1.3.1; <http://www.interactive-biosoftware.com/alamut-batch/>). Результаты, полученные при выполнении цепочки операций, ограничивали вариантами, расположенными не далее 20 пар оснований от донорных и акцепторных сплайс-сайтов экзонов, внесенных в базу CCDS (<http://www.ensembl.org/info/genome/genebuild/ccds.html>) и включенных в виртуальную панель генов. Отсеивали варианты, присутствовавшие с частотой 2% и выше в базе данных ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>), на сервере экзомных вариантов (EVS) (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), либо в сборнике 1000 геномов (<http://www.internationalgenome.org/>).

### 2.3. Описание случая

Описываемый нами пациент – девочка афро-карибского происхождения в возрасте 5 лет 10 месяцев, направленная в Больницу для детей с нарушениями метаболизма (Pediatric Metabolic Clinic) для обследования по поводу умственной отсталости и задержки речевого развития. Девочка являлась единственным ребенком родителей, не состоявших в близком родстве. Роды произошли на 37-й неделе беременности, они были стимулированы ввиду задержки внутриутробного развития, связанной с реверсией конечно-диастолического кровотока в артерии пуповины. Беременность протекала под пристальным контролем из-за системной красной волчанки у матери. За исключением этого, семейный анамнез был неотягощен ничем: у обоих сиблингов девочки по отцовской линии не наблюдалось заболеваний.

Первые признаки того, что у девочки снижен мышечный тонус, вокализация находится на минимальном уровне, а новые навыки приобретаются с задержкой, родители отметили, когда ребенку было 6 месяцев. Развитие девочки протекало медленно – она освоила самостоятельное сидение в возрасте около 1 года, пошла в возрасте 2 лет и впервые побежала в 4-летнем возрасте. Гуление состояло из единичных слогов, включавших один гласный и один согласный звук. Наблюдались устойчивые проблемы с приемом пищи из-за нарушения орофарингеальной координации. Девочка посещала школу для детей с особыми потребностями, в которой получала физиотерапию и терапию, направленную на развитие речевых и языковых навыков, в том числе на освоение системы коммуникации «Макатон», и занималась трудотерапией. В возрасте 1 года у девочки была выявлена перемежающаяся эзотропия и миопический астигматизм, при этом проведенное в трехлетнем возрасте стандартное исследование слуха не выявило нарушений.

При клиническом обследовании вес девочки равнялся 26.7 кг (98-й центиль), рост 119 см (91-й центиль), окружность головы 52.3 см (50-й – 75-й центиль).

Не было выявлено признаков дисморфизма или нейрокожных проявлений. С четырехлетнего возраста в паховой и подмышечной областях обнаружилось легкое оволосение. При переходе из положения сидя в положение стоя наблюдался гипотонус всех конечностей с положительным симптомом Говерса, что указывало на слабость проксимальных мышц. Сухожильные рефлексы были сохранены. Оценка когнитивных способностей с помощью шкалы Бейли (версия 3) выявила уровень развития, соответствующий 23-месячному возрасту. Оценка языковых способностей («Языковые шкалы для дошкольников», издание 5) выявила уровень развития, аналогичный 26-месячному возрасту. Было подтверждено наличие тяжелого нарушения речи, затрагивающего как рецептивные, так и экспрессивные навыки, в сочетании с умственной отсталостью умеренной степени тяжести (по критериям DSM-5). В анамнезе нет упоминаний эпилептических приступов.

Исследование метаболизма, включающее анализ промежуточного метаболизма, измерение концентрации микроэлементов, показателей работы пероксисом и лизосом, показателей гликозилирования, концентрации креатина и продуктов пуринового/пиримидинового обмена, не выявило отклонений. При первоначальном генетическом исследовании не было выявлено отклонений в результатах сравнительной геномной гибридизации и в результатах анализа на наличие синдрома ломкой X-хромосомы методом полимеразной цепной реакции. Стандартный биохимический анализ крови выявил стабильно повышенную активность щелочной фосфатазы, в диапазоне 1300-1832 Ед/л (при референсном диапазоне 150-380 Ед/л), при этом показатели функции печени были в рамках нормы. Анализ кортикостероидов мочи подтвердил диагноз преждевременного адренархе. Рентген костей кисти в возрасте 5 лет 8 месяцев выявил минимально выраженные склеротические изменения метафиза дистального отдела лучевой кости в отсутствие иных радиографических признаков рахита. Костный возраст составлял 8 лет 11 месяцев.

Анализ содержания нейромедиаторов в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявил сниженные концентрации пиридоксальфосфата – 8 ммоль/л (референсный диапазон: 10-37) и 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) – 66 ммоль/л (референсный диапазон: 72-172). Была выявлена повышенная концентрация пиридоксальфосфата в плазме крови: 190 нмоль/л (референсный диапазон: 15-73) и нормальные уровни эритроцитарного и плазменного фолата. Также в СМЖ был отмечен повышенный уровень гомованилиновой кислоты (ГВК) – 611 нмоль/л (референсный диапазон: 71-565), что указывало на ускоренный оборот дофамина.

МРТ-сканирование мозга в возрасте 6 лет не выявило отклонений. Электромиография и исследования нервной проводимости, осуществленные для выявления возможных нейрогенных причин ороторной диспраксии, не выявили нейрогенных отклонений.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ), записанной в периоды бодрствования и сна, выявлена четко очерченная, умеренно выраженная, неспецифическая аномалия, состоящая из коротких (1-2 с) спайк-волновых комплексов с частотой 4-6 спайков/с, с локализацией над задней частью головы, усиливающихся при закрытии глаз, и, возможно, при фотостимуляции с частотой 16 Гц (хотя и в этих случаях аномалия возникала после закрытия глаз). В периоды сонливости отмечались такие же эпизоды длительностью 4-6 секунд, без клинических проявлений. Во время сна отмечались лишь отдельные короткие (1-2 с) спайк-волновые комплексы над задней частью головы, распространявшиеся на область средних, но не передних, височных электродов.

В рамках исследования причин развития общей клинической картины, выражавшейся в устойчивой гиперфосфатазии в сочетании с умственной отсталостью, было проведено секвенирование методами нового поколения (NGS) для выявления дефектных ГФИ-якорных генов, ассоциированных с СГФУО. Виртуальную генетическую панель составили из генов, включенных в набор OMIM по фенотипу «синдром гиперфосфатазии с умственной отсталостью» (<http://omim.org/phenotypicSeries/PS239300>, HPMRS1 #239300, HPMRS2 #614749, HPMRS3 #614207, HPMRS4 #615716, HPMRS5 #616025, HPMRS6 # 616809), а именно PGAP2, PGAP3, PIGO, PIGV, PIGW. Все целевые основания (экзоны, описанные в CCDS, и фланкирующие интронные участки размером 20 пар оснований) были прочитаны 30 и более раз.

При анализе целевых последовательностей в гене PGAP2 было выявлено два гетерозиготных варианта – NM\_001256240.2 c.103del p.(Leu35Serfs\*90) и c.134A > G p.(His45Arg).

Вариант c.103del p.(Leu35Serfs\*90), который должен приводить к сдвигу рамки считывания с образованием stop-gain мутации (с преждевременным стоп-кодоном), отсутствует в базе данных gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org/>) и о нем ранее не сообщалось; следовательно, он, скорее всего, является патогенным (соответствует критериям ACMG: PVS1, PM2, PP4\_moderate). Вариант c.134A > G p.(His45Arg) затрагивает высококонсервативную аминокислоту, при этом он не обнаруживается в базе данных gnomAD и о нём ранее не сообщалось. Анализ данных, считанных с помощью методов NGS, показал, что эти варианты расположены в противоположных аллелях (транс-конфигурация) и, учитывая высокоспецифичные фенотипические и биохимические данные, такое сочетание с большой вероятностью является патогенным (критерии ACMG: PM2, PM3, PP4\_moderate). Подтверждающие исследования методом секвенирования по Сэнгеру подтвердили наличие данных вариантов у пробанда, равно как и факт носительства родителями.

Учитывая изменения на ЭЭГ и сниженную концентрацию 5-МТНФ и пиридоксальфосфата в спинномозговой жидкости, несмотря на высокие уровни пиридоксальфосфата в плазме крови, пациентке в возрасте 7 лет был назначен пиридоксин (100 мг два раза в день) и фолиновая кислота (15 мг один раз в день), и по настоящее время, будучи в возрасте 11 лет, она продолжает получать эти препараты. С начала терапии у пациентки наблюдается некоторый прогресс в развитии. Отмечено улучшение речевых навыков, позволяющее девочке в настоящий момент общаться с помощью фраз, составленных из одного-двух слов. Свидетельством развития мелкой моторики является улучшенный навык пинцетного захвата. В возрасте 8 лет у девочки начались абсансные эпилептические приступы, хорошо поддающиеся контролю с помощью этосуксимида.

Повторный анализ СМЖ в возрасте 10 лет показал нормализацию уровней как 5-МТНФ (78 нмоль/л, референсный диапазон: 46-160), так и пиридоксальфосфата (12 нмоль/л, референсный диапазон: 10-37), а также концентрации ГВК (388 нмоль/л, референсный диапазон: 71-565).

### **3 | ОБСУЖДЕНИЕ**

У описываемой пациентки отмечались характерные признаки СГФУО: повышенная концентрация щелочной фосфатазы, отставание в умственном развитии, проявлявшееся более ярко в нарушении языковых и двигательных навыков, и абсансные эпилептические приступы. Насколько мы знаем, описываемый нами случай является первым случаем СГФУО, при котором у пациента было отмечено преждевременное адренархе. Факт обнаружения сложных гетерозиготных вариантов гена PGAP2 у нашей пациентки подтверждает наличие диагноза СГФУО типа 3. Описание делеции одной пары оснований c.103del, приводящей к сдвигу рамки считывания с образованием преждевременного стоп-кодона p.(Leu35Serfs\*90), а также миссенс-варианта c.134A > G p.(His45Arg), которые ранее не упоминались в научной литературе, расширяет рамки генотипического спектра данного заболевания.

**Таблица 3. Клиническая картина у пациентов с СГФУО**

Публикация	Настоящее исследование								Krawitz et al. <sup>12</sup>		
	1	2	3	4	5	6	7	1	2		
Пациенты	1	2	3	4	5	6	7	1	2		
Семьи	Семья 1	Семья 2			Семья 3			Семья 4	Семья 5		
Пол	Жен	Жен	Жен	Жен	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Жен	Муж	
Происхождение	Афро-карибское	Сирия	Сирия	Сирия	Пакистан	Пакистан	Пакистан	Пакистан	Финляндия	Турция	
Родители в кровном родстве	Нет	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Нет	Да	
Процесс роста	Усиленный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Нормальный	
Симптомы и признаки											
Неврологические проявления											
Умственная отсталость	-	+	+	+	+	+	+	+	слабовыраженная	+	
Задержка развития	-	+	+	+	+	+	+	+	слабовыраженная	+	
Гипотонус	+	+	+	+	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	-	+	
Судороги/Эпилепсия	-	-	-	+	-	-	-	-	+	(вальпроат)	+
Нейросенсорные проявления											
Нарушение слуха	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Нарушение зрения	Эзотропия, миопический астигматизм	Страбизм	Страбизм	-	-	-	-	-	-	-	-
Кардиологические нарушения	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Дефект межпредсердной перегородки
Нарушения ЖКТ/аноректальной области	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Болезнь Гиршпрунга
Нарушения пузырно-мочеточниковой системы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Эндокринные нарушения	Преждевременное адrenaрхе	Н/д	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лицевой дисморфизм											
Широкая переносица	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Вздёрнутая дугой верхняя губа	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Гипертелоризм	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Широкие глазные щели	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Расщепление нёба	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Деформации конечностей	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Расширение ногтей и гипоплазия мизинцевых ногтей билатерально
Исследования											
ЩФ	Повышена	Повышена	Повышена	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Повышена	Повышена
Снимки мозга	Без отклонений (МРТ мозга)	Атрофия и повышенное число извилин (КТ мозга)	Атрофия и повышенное число извилин (КТ мозга)	Атрофия (КТ мозга)	Без отклонений (МРТ мозга)	Без отклонений (МРТ мозга)	Без отклонений (МРТ мозга)	Без отклонений (МРТ мозга)	Н/д	Н/д	Гипоплазия мозолистого тела (КТ мозга)

Публикация	Настоящее исследование	Hansen et al. <sup>8</sup>							Krawitz et al. <sup>12</sup>	
		1	2	3	4	5	6	7	1	2
Анализ СМЖ	пиридоксин 8 ммоль/л (норма: 10-37); 5МТНФ 66 ммоль/л (норма: 72-172)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Генетика										
Варианты <sup>a</sup>	с.[103del]; [134A > G]	с.[296A > G]; [296A > G]	с.[296A > G]; [296A > G]	с.[296A > G]; [296A > G]	с.[530G > C]; [530G > C]	с.[530G > C]; [530G > C]	с.[530G > C]; [530G > C]	с.[530G > C]; [530G > C]	с.[46C > T]; [479C > T]	с.[380 T > C]; [380 T > C]

Публикация	Naseer et al. <sup>16</sup>		Jezela-Stanek et al. <sup>15</sup>		Perez et al. <sup>14</sup>			Thompson et al. <sup>42</sup>			
	1	2	1	2	1	2	3	4	1	2	3
Пациенты	Семья 6		Семья 7		Семья 8			Семья 9			Семья 10
Семьи	Семья 6		Семья 7		Семья 8			Семья 9			Семья 10
Пол	Муж	Жен	Жен	Жен	Муж	Муж	Жен	Жен	Муж	Муж	Муж
Происхождение	Саудовская Аравия	Саудовская Аравия	Польша	Польша	Бедуин	Бедуин	Бедуин	Бедуин	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Родители в кровном родстве	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Процесс роста	Нормальный (с микроцефалией)	Нормальный (с микроцефалией)	Нормальный	Нормальный	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Симптомы и признаки											
Неврологические проявления											
Умственная отсталость	+	+	+	+	слабовыраженная	+	+	слабовыраженная	+	+	Н/Д
Задержка развития	+	+	+	+	слабовыраженная	+	+	слабовыраженная	+	+	+
Гипотонус	Н/Д	Н/Д	+	+	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	+	+	
Судороги/эпилепсия	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Нейросенсорные проявления											
Нарушение слуха	+	-	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Нарушение зрения	-	+	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Кардиологические нарушения	-	-	-	-	-	-	-	-	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Нарушения ЖКТ/аноректальной области	-	-	-	-	-	-	-	-	Ректальная биопсия – без отклонений	Ректальная биопсия – без отклонений	Н/Д
Нарушения пузырно-мочеточниковой системы	-	-	-	-	-	-	-	Энурез	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Эндокринные нарушения	-	-	-	-	-	-	-	-	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Лицевой дисморфизм											
Широкая переносица	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Вздёрнутая дугой верхняя губа	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Гипертелоризм	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Широкие глазные щели	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Расщепление нёба	-	-	-	-	-	-	-	-	Н/Д	Н/Д	Н/Д

Публикация	Naseer et al. <sup>16</sup>		Jezela-Stanek et al. <sup>15</sup>	Perez et al. <sup>14</sup>				Thompson et al. <sup>42</sup>		
Пациенты	1	2	1	1	2	3	4	1	2	3
Деформации конечностей	-	-	Воронкообразная грудь	-	-	-	-	Брахителефалангия	Брахителефалангия	Н/Д
Исследования										
ЩФ	Н/Д	Н/Д	Повышена	Повышена	Повышена	Повышена	Повышена	Повышена	Повышена	Повышена
Снимки мозга	Н/Д	Н/Д	Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени; структура без нарушений (УЗИ мозга)	Без отклонений (КТ мозга)	Без отклонений (МРТ мозга)	Без отклонений (МРТ позвоночника)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Анализ СМЖ	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д
Генетика										
Варианты <sup>a</sup>	с.[191C > T]; [191C > T] <sup>b</sup>	с.[191C > T]; [191C > T] <sup>b</sup>	с.[2 T > G]; [221G > A]	с.[554G > A]; [554G > A]	с.[554G > A]; [554G > A]	с.[554G > A]; [554G > A]	с.[554G > A]; [554G > A]	с.[698C > T]; [698C > T]	с.[698C > T]; [698C > T]	с.[698C > T]; [698C > T]

<sup>a</sup> Варианты указаны в отношении транскрипта [NM\\_001256240.2](#), за исключением варианта с.191C > T, описанного Naseer et al. (смотри [2]).

<sup>b</sup> Вариант указан в отношении транскрипта [NM\\_014489.4](#).

В научной литературе уже имелись указания на возможную пользу супплементации пиридоксина при резистентных эпилептических приступах у пациентов с СГФУО, [2, 10, 17, 18] однако в настоящей статье описывается первый случай, при котором было продемонстрировано снижение уровней 5-MTHF и пиридоксальфосфата по данным анализа спинномозговой жидкости с одновременной регистрацией нормальных либо повышенных уровней этих веществ в плазме крови, что говорит о дефиците пиридоксина внутри нейронов. О повышенном обороте дофамина [19] говорил повышенный уровень гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости. Прямая корреляция между уровнями 5-MTHF и пиридоксальфосфата (ПФ) уже была описана в литературе. [20] Так, замедление биосинтеза серина и снижение активности серингидрокси метилтрансферазы в клетках линии Neuro-2a при искусственно вызванной недостаточности пиридоксальфосфата, как было предположено, является причиной, вызывающей снижение уровней 5-MTHF в таких клетках. [20] Учитывая то, что наша пациентка придерживалась нормальной диеты, а также отсутствие биохимических свидетельств дефицита нутриентов, маловероятно, что причиной снижения концентрации пиридоксальфосфата и 5-MTHF в спинномозговой жидкости был недостаток нутриентов в диете, особенно с учетом того, что уровни эритроцитарного фолата и плазменного пиридоксальфосфата были в рамках нормального диапазона либо превышали норму. Назначение витамина B6 и фолиевой кислоты в качестве восполняющей терапии привело к нормализации уровней веществ в спинномозговой жидкости, следовательно, при терапии пациентов с СГФУО следует рассматривать возможность назначения витамина B6 и фолиевой кислоты. Показатели развития у нашей пациентки продолжали улучшаться. Потребуется исследование с более крупными выборками, чтобы определить, в какой степени такое улучшение может быть связано с оптимизацией уровней пиридоксальфосфата и 5-MTHF.

Исходя из представленных данных и опираясь на имеющиеся знания, можно сказать, что нарушенное позиционирование ГФИ-заякоренных белков является потенциальным объяснением нарушений состава СМЖ, отмеченных у нашей пациентки. [1, 2] Щелочная фосфатаза является основным ферментом, катализирующим дефосфорилирование циркулирующего пиридоксальфосфата в пиридоксаль – основное производное витамина B6, пересекающее гематоэнцефалический барьер. [1] Как известно, у пациентов с гипофосфатазией, вызванной мутациями в генах, кодирующих ткане-неспецифичную щелочную фосфатазу, отмечаются эпилептические приступы, которые удается эффективно купировать пиридоксинами. У таких пациентов нарушено дефосфорилирование пиридоксальфосфата, что, в свою очередь, вызывает вторичный дефицит пиридоксала, который должен в норме проникать сквозь гематоэнцефалический барьер. [2] Исходя из этого, развитие судорожного заболевания с ответом на витамин B6 на фоне гиперфосфатазии с повышенной концентрацией щелочной фосфатазы может показаться парадоксальным. Тем не менее, когда активность щелочной фосфатазы у пациента повышена из-за патологии костей или печени, усиленная работа данного фермента сопровождается снижением уровней пиридоксальфосфата в циркуляции ввиду стремительного дефосфорилирования этой формы B6, хотя при этом обычно не сообщается о возникновении эпилептических приступов. [21] В отношении случаев с дефектами генов PIGV и PIGO, приводящими к развитию СГФУО типов 1 и 2, при которых щелочная фосфатаза преждевременно высвобождается во внутриклеточное пространство, можно выдвинуть предположение, что повышенная внутриклеточная активность щелочной фосфатазы и еще менее корректная локализация фермента внутри нейронов [1] может приводить к фокальной либо более генерализованной недостаточности внутриклеточного пиридоксальфосфата, способствуя таким образом развитию B6-зависимых эпилептических приступов. [1, 2, 22] Вместе с тем при СГФУО типа 3 происходит преждевременное расщепление и высвобождение щелочной фосфатазы снаружи клетки. [12, 13] Следовательно, механизм, приводящий к снижению концентрации пиридоксальфосфата в спинномозговой жидкости при СГФУО 3, остается необъясненным. Тем не менее, мы можем предложить как минимум две механистические гипотезы: происходит либо общее снижение уровней ПФ в связи с быстрым дефосфорилированием на фоне повышенной активности ЩФ, либо возвращение ЩФ во внутриклеточное пространство из-за избытка фермента во внеклеточном пространстве, вызванного преждевременным отщеплением избыточных

количеств фермента от клеточных поверхностей. Чтобы выяснить, почему мутации PGAP2 вызывают снижение уровней ПФ в СМЖ, определено потребуются дополнительные исследования.

Подводя итог представленному случаю СГФУО типа 3, можно предположить, что снижение уровней ПФ и 5-MTHF в СМЖ представляет характерное для СГФУО отклонение, поддающееся коррекции. Требуются дополнительные исследования с более крупными выборками пациентов, которые позволили бы подтвердить данную гипотезу и оценить то, как изменяется клинический исход при назначении восполняющей терапии пиридоксином и фолиновой кислотой.

#### **Вклад авторов**

Авторы MM и EM осуществили обзор литературы и составили рукопись статьи при поддержке автора КТ. Авторы КТ и ТС оказали помощь в написании рукописи и произвели обзор данных молекулярного анализа. Предложение о публикации статьи было выдвинуто автором SB, который и курировал составление данного отчета.

#### **Конфликты интересов**

Мартина Мессина сообщает об отсутствии конфликтов интересов. Эмануэла Манеа сообщает об отсутствии конфликтов интересов. Томас Каллап сообщает об отсутствии конфликтов интересов. Карин Тушьль сообщает об отсутствии конфликтов интересов. Спирос Бадзиос сообщает об отсутствии конфликтов интересов. Не сообщается о каких-либо конфликтах интересов.

#### **Заявление об информированном согласии**

У родителей пациентки было получено информированное согласие на включение пациентки в исследование.

#### **Права животных**

В данной статье не содержится описаний исследований, осуществленных кем-либо из авторов статьи, субъектами в которых выступали бы люди либо животные.

#### **Соблюдение этических норм**

Являясь описанием клинического случая, настоящая работа не потребовала проведения этической экспертизы.

#### **Благодарности**

Авторы сообщают об отсутствии грантовой поддержки при выполнении настоящей работы.

#### **Формат цитирования статьи**

Messina M, Manea E, Cullup T, Tuschl K, Batziros S. Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 3: Cerebrospinal fluid abnormalities and correction with pyridoxine and Folic acid. *JIMD Reports*. 2023;64(1):42-52. doi: 10.1002/jmd2.12347

#### **Заявление о доступности данных**

Рукопись не содержит вспомогательных данных.

#### **Литература**

1. Deracinois B, Lenfant AM, Dehouck MP, Flahaut C. Neuronal tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) in vessels of the brain. *Subcell Biochem*. 2015;76:125-151. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Kuki I, Takahashi Y, Okazaki S, et al. Vitamin B6-responsive epilepsy due to inherited GPI deficiency. *Neurology*. 2013;81(16):1467-1469. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Mabry CC, Bautista A, Kirk RFH, Dubilier LD, Braunstein H, Koepke JA. Familial hyperphosphatasia with mental retardation, seizures, and neurologic deficits. *J Pediatr*. 1970;77(1):74-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Zehavi Y, von Renesse A, Daniel-Spiegel E, et al. A homozygous PIGO mutation associated with severe infantile epileptic encephalopathy and corpus callosum hypoplasia, but normal alkaline phosphatase levels. *Metab Brain Dis*. 2017;32(6):2131-2137. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Krawitz PM, Murakami Y, Hecht J, et al. Mutations in PIGO, a member of the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2012;91(1):146-151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Chiyonobu T, Inoue N, Morimoto M, Kinoshita T, Murakami Y. Glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor deficiency caused by mutations in PIGW is associated with west syndrome and hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *J Med Genet*. 2014;51(3):203-207. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Horn D, Krawitz P, Mannhardt A, Korenke GC, Meinecke P. Hyperphosphatasia-mental retardation syndrome due to PIGV mutations: expanded clinical spectrum. *Am J Med Genet A*. 2011;155(8):1917-1922. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Hansen L, Tawamie H, Murakami Y, et al. Hypomorphic mutations in PGAP2, encoding a GPI-anchor-remodeling protein, cause autosomal-recessive intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2013;92(4):575-583. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Nakamura K, Osaka H, Murakami Y, et al. PIGO mutations in intractable epilepsy and severe developmental delay with mild elevation of alkaline phosphatase levels. *Epilepsia*. 2014;55(2):13-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Xue J, Li H, Zhang Y, Yang Z. Clinical and genetic analysis of two Chinese infants with Mabry syndrome. *Brain Dev*. 2016;38(9):807-818. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Wu T, Yin F, Guang S, He F, Yang L, Peng J. The glycosylphosphatidylinositol biosynthesis pathway in human diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1-11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Krawitz PM, Murakami Y, Rieß A, et al. PGAP2 mutations, affecting the GPI-anchor-synthesis pathway, cause hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013;92(4):584-589. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Tashima Y, Taguchi R, Murata C, Ashida H, Kinoshita T, Maeda Y. PGAP2 is essential for correct processing and stable expression of GPI-anchored proteins. *Mol Biol Cell*. 2005;17:1410-1420. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Perez Y, Wormser O, Sadaka Y, Birk R, Narkis G, Birk OS. A rare variant in PGAP2 causes autosomal recessive Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome, with a mild phenotype in heterozygous carriers. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Jezela-Stanek A, Ciara E, Piekutowska-Abramczuk D, et al. Congenital disorder of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor biosynthesis - the phenotype of two patients with novel mutations in the PIGN and PGAP2 genes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(3):462-473. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Naseer MI, Rasool M, Jan MM, et al. A novel mutation in PGAP2 gene causes developmental delay, intellectual disability, epilepsy and microcephaly in consanguineous Saudi family. *J Neurol Sci*. 2016;371:121-125. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Tanigawa J, Mimatsu H, Mizuno S, et al. Phenotype–Genotype Correlations of PIGO Deficiency with Variable Phenotypes from Infantile Lethality to Mild Learning Difficulties. *Hum Mutat.* 2017;38(7):805-815. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Thompson MD, Killoran A, Percy ME, Nezarati M, Cole DEC, Hwang PA. Hyperphosphatasia with neurologic deficit: a pyridoxine-responsive seizure disorder? *Pediatr Neurol.* 2006;34(4):303-307. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Footitt EJ, Heales SJ, Mills PB, Allen GFG, Oppenheim M, Clayton PT. Pyridoxal 5'-phosphate in cerebrospinal fluid; factors affecting concentration. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(2):529-538. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Ramos RJ, Pras-Raves ML, Gerrits J, et al. Vitamin B6 is essential for serine de novo biosynthesis. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):883-891. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Anderson BB, O'Brien H, Griffin GE, Mollin DL. Hydrolysis of pyridoxal-5 -phosphate in plasma in conditions with raised alkaline phosphatase. *Gut.* 1980;21:192-194. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Murakami Y, Kanzawa N, Saito K, et al. Mechanism for release of alkaline phosphatase caused by glycosylphosphatidylinositol deficiency in patients with hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *J Biol Chem.* 2012;287(9):6318-6325. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Horn D, Wiczorek D, Metcalfe K, et al. Delineation of PIGV mutation spectrum and associated phenotypes in hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(6):762-767. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Krawitz PM, Schweiger MR, Rödelberger C, et al. Identity-by-descent filtering of exome sequence data identifies PIGV mutations in hyperphosphatasia mental retardation syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(10):827-829. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Thompson MD, Roscioli T, Marcelis C, et al. Phenotypic variability in hyperphosphatasia with seizures and neurologic deficit (Mabry syndrome). *Am J Med Genet A.* 2012;158(3):553-558. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Holtz AM, Harrington AW, McNamara ER, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Mabry syndrome with novel PIGO gene variants associated with hyperphosphatasia, intractable epilepsy, and complex gastrointestinal and urogenital malformations. *Eur J Med Genet.* 2020;63(4):103802. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Morren MA, Jaeken J, Visser G, et al. PIGO deficiency: palmoplantar keratoderma and novel mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Pagnamenta AT, Murakami Y, Taylor JM, et al. Analysis of exome data for 4293 trios suggests GPI-anchor biogenesis defects are a rare cause of developmental disorders. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(6):669-679. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Abdel-Hamid MS, Issa MY, Otaify GA, Abdel-Ghafar SF, Elbendary HM, Zaki MS. PGAP3-related hyperphosphatasia with mental retardation syndrome: report of 10 new patients and a homozygous founder mutation. *Clin Genet.* 2018;93(1):84-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Abi Farraj L, Khatoun WD, Abou Chebel N, Wakim V, Dawali K, Ghassibe-Sabbagh M. Clinical, genetic, and molecular characterization of hyperphosphatasia with mental retardation: a case report and literature review. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):1-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Akgün Doğan Ö, Demir GÜ, Kosukcu C, et al. Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome type 4 In two siblings-expanding the phenotypic and mutational spectrum. *Eur J Med Genet.* 2019;62(6):103535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Balobaid A, Ben-Omran T, Ramzan K, et al. Delineating the phenotypic spectrum of hyperphosphatasia with mental retardation syndrome 4 in 14 patients of middle-eastern origin. *Am J Med Genet A.* 2018;176(12):2850-2857. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Bezuidenhout H, Bayley S, Smit L, et al. Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome type 4 in three unrelated south African patients. *Am J Med Genet A*. 2020;182(10):2230-2235. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Da'as SI, Aamer W, Hasan W, et al. PGAP3 associated with Hyperphosphatasia with mental retardation plays a novel role in brain morphogenesis and neuronal wiring at early development. *Cell*. 2020;9(8):1-25. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Howard MF, Murakami Y, Pagnamenta AT, et al. Mutations in PGAP3 impair GPI-anchor maturation, causing a subtype of hyperphosphatasia with mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2014;94(2):278-287. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Knaus A, Awaya T, Helbig I, et al. Rare noncoding mutations extend the mutational Spectrum in the PGAP3 subtype of Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome. *Hum Mutat*. 2016;37(8):737-744. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Nampoothiri S, Hebbar M, Roy A, et al. Hyperphosphatasia with mental retardation syndrome due to a novel mutation in PGAP3. *J Pediatr Genet*. 2017;6(3):191-193. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Sakaguchi T, Žigman T, Ramadža DP, et al. A novel PGAP3 mutation in a Croatian boy with brachytelephalangy and a thin corpus callosum. *Hum Genome Variat*. 2018;5:2-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Fu L, Liu Y, Chen Y, Yuan Y, Wei W. Mutations in the PIGW gene associated with hyperphosphatasia and mental retardation syndrome: a case report. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1-6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Hogrebe M, Murakami Y, Wild M, et al. A novel mutation in PIGW causes glycosylphosphatidylinositol deficiency without hyperphosphatasia. *Am J Med Genet A*. 2016;170(12):3319-3322. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Ilkovski B, Pagnamenta AT, O'Grady GL, et al. Mutations in PIGY: expanding the phenotype of inherited glycosylphosphatidylinositol deficiencies. *Hum Mol Genet*. 2015;24(21):6146-6159. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Thompson MD, Knaus AA, Barshop BA, et al. A post glycosylphosphatidylinositol (GPI) attachment to proteins, type 2 (PGAP2) variant identified in Mabry syndrome index cases: molecular genetics of the prototypical inherited GPI disorder. *Eur J Med Genet*. 2020;63(4):103822. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]