

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА КОЭНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О. А. Левченко¹, Р. А. Зинченко^{1,2}, А. В. Лавров^{1,2} ✉¹ Лаборатория мутагенеза,
Медико-генетический научный центр, Москва² Кафедра молекулярной и клеточной генетики, медико-биологический факультет,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Синдром Коэна — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся умственной отсталостью, миопией, гипотонией, ожирением и деформацией костей. Заболевание имеет выраженный меж- и внутрисемейный клинический полиморфизм, что затрудняет его клиническую диагностику. Ген *VPS13B*, мутации в котором приводят к развитию синдрома, имеет 62 экзона, и полный его анализ в практике не применяется. Нами описан семейный случай синдрома Коэна. Брат и сестра из метисированного абазино-черкесского брака имеют диагноз «умственная отсталость в стадии имбецильности». У обоих пробандов с рождения отмечена задержка психомоторного развития. В школе учиться не смогли, писать, читать, считать не научились. Несмотря на некоторые общие неспецифические признаки, различия в фенотипе не позволили установить диагноз, и был назначен полноэкзомный анализ. Найдена однонуклеотидная замена с.7603C>T, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона R2535* в гене *VPS13B*. Носителями мутации оказались мать, больные сибсы и один из двух здоровых сибсов. Вторую мутацию найти не удалось. По итогам детального анализа фенотипа и с учетом выявленной мутации установлен синдром Коэна у обоих пациентов.

Ключевые слова: умственная отсталость, семейная неспецифическая умственная отсталость, полноэкзомный анализ, синдром Коэна, несиндромальная умственная отсталость

✉ **Для корреспонденции:** Лавров Александр Вячеславович
ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115478; alexandervlavrov@gmail.com

Статья получена: 02.08.2017 Статья принята к печати: 15.08.2017

COHEN SYNDROME IN FAMILY MEMBERS: A CASE REPORT

Levchenko OA¹, Zinchenko RA^{1,2}, Lavrov AV^{1,2} ✉¹ Laboratory of Mutagenesis,
Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia² Department of Molecular and Cellular Genetics, Biomedical Faculty,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Cohen syndrome is a rare autosomal-recessive disorder characterized by intellectual disability, myopia, hypotonia, and skeletal malformations. Its clinical diagnosis is impeded by marked inter- and intrafamilial phenotypic variability. Gene *VPS13B* that carries disease-associated mutations has 62 exons, making Sanger sequencing of the entire gene unsuitable for routine clinical use due to high costs. In this work we report a case of Cohen syndrome in a brother and sister born to a mixed Abazin-Circassian marriage and diagnosed with moderate mental retardation. Both patients had psychomotor retardation, were unable to study at school, and never learned to read, write and count. Although the patients shared a few nonspecific phenotypic characteristics, phenotypic differences made it impossible to arrive at a clear diagnosis. Therefore, whole exome sequencing was performed revealing the single nucleotide variant c.7603C>T that results in the premature stop codon R2535* in *VPS13B*. This mutation was found in the mother, the affected sibs and one of the two other healthy sibs. The second mutation remained undetected. Considering the identified mutation and the analyzed phenotypic traits, we concluded Cohen syndrome in both patients.

Keywords: intellectual disability, familial nonspecific intellectual disability, whole exome sequencing, Cohen syndrome, nonsyndromic intellectual disability

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander Lavrov
ul. Moskvorechie, d. 1, Moscow, Russia, 115478; alexandervlavrov@gmail.com

Received: 02.08.2017 Accepted: 15.08.2017

Синдром Коэна — генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 216550).

Впервые синдром описали Cohen и соавт. в 1973 г.: у пациентов были отмечены гипотония, ожирение, умственная отсталость, дисморфии лица и конечностей, офтальмологические проблемы [1]. Ген *VPS13B* (*COH1*) картировали на хромосоме 8 в 1994 г. финские исследователи [2], но только в 2003 г., также в Финляндии, было установлено,

что синдром вызывают мутации именно в этом гене [3]. Была проведена самая масштабная на тот момент работа по поиску мутаций в гене *COH1* у 76 пациентов из 59 семей с предварительным диагнозом синдрома Коэна [4]. Авторам удалось описать 22 мутации, 19 из которых были описаны впервые. Во многих важных работах изучали пациентов из Финляндии и Великобритании [4, 5], но всего в литературе описано несколько сотен случаев синдрома Коэна в разных странах и разных популяциях, в том

числе в Германии и Польше [6], Италии [7], Греции [8], Бельгии [9]), на Ближнем Востоке и в Африке [6, 10, 11], Японии [10, 12] и Америке [6, 11, 13]. Тем не менее уровень заболеваемости оценить сложно, т. к. в большинстве стран описаны единичные случаи, и заболевание считается редким. Выраженный межсемейный и внутрисемейный клинический полиморфизм затрудняет диагностику патологии, что может приводить к недооценке ее истинной встречаемости. Например, Rauch и соавт. [14] установили синдром Коэна у 0,7 % пациентов с недифференцированной умственной отсталостью. А при секвенировании клинического экзона у пациентов с признаками наследственной патологии синдром Коэна был выявлен в 0,1 % случаев [15].

Синдром Коэна является наследственным расстройством, которое поражает многие части тела и, кроме описанных Коэном проявлений, характеризуется неярко выраженной микроцефалией, миопией высокой степени, прогрессирующей дистрофией сетчатки, гипермобильностью суставов и особым лицевым фенотипом. Черепно-лицевые аномалии обычно включают в себя толстые волосы на голове и бровях, длинные ресницы, глаза необычной формы (антимонголоидные и дугообразные), закругленный кончик носа, гладкую или укороченную область между носом и верхней губой (фильтр), гипоплазию верхней челюсти и выступающие верхние резцы. Сочетание последних трех признаков нередко приводит к приоткрытию рта, несмотря на полное смыкание челюстей [16]. Дополнительные признаки и симптомы у некоторых людей с этим расстройством включают узкие кисти и стопы и длинные пальцы. Из лабораторных показателей отмечают низкий уровень лейкоцитов (нейтропению), что приводит к частым рецидивирующим инфекционным заболеваниям [17]. Отдельные симптомы сочетаются у больных в различных комбинациях, и их одновременное наличие необязательно при синдроме Коэна.

Дифференциальная диагностика синдрома Коэна затруднена из-за выраженного клинического полиморфизма, в том числе при возрастных изменениях, и проводится в качестве комплексной диагностики при выявлении сразу нескольких синдромов: Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Альстрема, Ангельмана, Марфана, Сотоса. Редкий синдром Мирхоссеини-Холмса-Уолтона (OMIM 268050) считается аллельным вариантом синдрома Коэна и во многом имеет схожую клиническую картину [18, 19].

Генетической причиной синдрома являются мутации в гене *VPS13B* (COH1) [3]. Кроме синдрома Коэна мутации в этом гене могут приводить к несиндромальной умственной отсталости [20] или аутизму [21]. Продукт гена *VPS13B* — трансмембранный белок, являющийся частью аппарата Гольджи. Его основная роль — это регуляция везикулярного транспорта, а также внутриклеточная сортировка белков. Помимо этого, *VPS13B* участвует в гликозилировании. Экспрессионный анализ показал наивысшую экспрессию белка в нейронах коры головного мозга [22].

При синдроме Коэна чаще всего находят мутации, приводящие к укорочению белка и, соответственно, потере его функции. В экспериментах сниженная экспрессия белка приводит к уменьшению количества нейронов в культуре клеток гиппокампа, чем можно объяснить микроцефалию и умственную отсталость при синдроме Коэна. А нарушения гликозилирования могут являться причиной аномального распределения жира [23].

Для диагностики синдрома в популяциях с частыми мутациями целесообразно проводить их таргетное секвенирование. Например, в Финляндии 75 % мутантных аллелей

представлены делецией с.3348_3349delCT [3], а в изоляте американских амишей сцепленные мутации с.8459T>C и 9258_9259insT составляют 99 % всех аллелей при синдроме Коэна. Возможно также применение метода множественной лигазозависимой амплификации (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) или хромосомного микроматричного анализа, т. к. до 30 % случаев обусловлены делециями/дупликациями [24]. Секвенирование по Сэнгеру целого гена нецелесообразно, поскольку в нем 62 экзона, и себестоимость анализа достаточно высока. Альтернативой являются NGS-панели и секвенирование экзона, которое все чаще используют в диагностике умственной отсталости [25]. При синдроме Коэна с его помощью удается установить молекулярный диагноз в 70 % случаев [5].

Описание клинического случая

За консультацией врача-генетика обратилась семья из метисированного абазино-черкесского брака. В семье два здоровых родителя и четверо детей, из которых двое, старший сын 29 лет и дочь 23 лет (рисунок), имеют инвалидность с детства и диагноз «умственная отсталость в стадии имбецильности». У обоих пробандов с рождения отмечена задержка психомоторного развития. В школе учиться не смогли, писать, читать, считать не научились. Речь односложная, больше фразовая. Умственное развитие соответствует 3–5 годам. При осмотре у обоих пробандов отмечена умственная отсталость, микроцефалия (52,5 см у мужчины и 53 см у женщины). Черепно-лицевые аномалии также включали толстые объемные волосы, низкую линию роста волос на лбу и шее, густые брови, миопию высокой степени, короткий фильтр, тонкую верхнюю губу с гипоплазией верхней челюсти (более выражена у мужчины), клювовидный нос с закругленным кончиком. У пациентов выраженный поясничный сколиоз, плоскостопие, деформация стоп, длинные пальцы рук. У мужчины удлинённый проксимальный отдел мизинца, низко посаженные оттопыренные уши, синофриз. У женщины более выраженная умственная отсталость, ожирение 1–2 степени при росте 158–160 см, «приросшие» мочки ушей, мыс вдовы, открытый рот с видными выступающими передними резцами, кариозные зубы, гипотония мышц, стрии на всем теле, отсутствие менархе.

Ввиду значительного клинического полиморфизма заболевания у сибсов клинический диагноз поставлен не был. Мужчине провели массовое параллельное секвенирование полного экзона, в результате чего у него была найдена ранее описанная мутация *rs386834107* [6, 26] — однонуклеотидная замена с.7603C>T, приводящая к образованию преждевременного стоп-кодона



Сибсы с синдромом Коэна: сестра, 23 года (слева) и брат, 29 лет (справа)

R2535* в экзоне 42 гена *VPS13B*. Поскольку в гене 62 экзона, вследствие данной мутации белок оказывается усечен на треть своей длины. Затем провели валидацию данной мутации у всех членов семьи секвенированием по Сэнгеру. Носителями оказались мать, больные сибсы и один из двух здоровых сибсов, что не противоречит типу аутосомно-рецессивного наследования.

Для поиска второй мутации изучили все другие найденные при экзомном секвенировании варианты в данном гене (SNV), а также провели вручную поиск возможных автоматически не определенных мутаций в секвенированной части гена. Были выявлены следующие варианты: M3265*, G3432R, D903N. Данные варианты не являются патогенными либо не подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Анализ равномерности покрытия данного региона и наличие гетерозиготных вариантов не позволяют заподозрить делецию одного из аллелей по данным полноэкзомного анализа.

Фенотип обоих пациентов был дополнительно проанализирован с помощью приложения Face2Gene (FDNA, США). По совокупности выявленных признаков (умственная отсталость, микроцефалия, миопия, толстые волосы, низкая линия роста волос, закругленный кончик носа, выступающие передние резцы) также в первую очередь был предположен синдром Коэна.

По итогам комплексного обследования мы считаем подтвержденным диагноз синдрома Коэна у данных пациентов.

Обсуждение клинического случая

Значительный клинический полиморфизм синдрома Коэна затрудняет его диагностику, особенно при невозможности проведения немедленных дополнительных лабораторных исследований, например при экспедиционном сборе материала и медико-генетическом консультировании. В таких случаях высокопроизводительные методы молекулярно-генетической диагностики могут являться единственным решением, позволяющим установить диагноз. Молекулярно-генетическая диагностика открыла значительную аллельную гетерогенность синдрома, которую ав-

торы соотносили с клиническим полиморфизмом [6, 16]. При этом внутрисемейному полиморфизму особое внимание не уделяли (OMIM 216550), а по опубликованным фотографиям пациентов можно сделать заключение о преобладающем сходстве фенотипов у сибсов [6, 16].

В описанной нами семье наблюдается ярко выраженный клинический полиморфизм при сохранении множества общих черт. Возможное объяснение клинической гетерогенности можно было бы получить, обнаружив вторую мутацию у обоих сибсов. Для продолжения диагностического поиска целесообразно осуществить поиск делеций/дупликаций в гене, что затруднительно, учитывая большую длину гена и отсутствие разработанных методов его анализа. Делеции и дупликации одного-двух экзонов, а также инверсии описаны у многих пациентов с синдромом Коэна — 9 (53%) из 17 случаев [27]. Вместе с тем известно несколько случаев синдрома Коэна, при которых также были выявлены мутации (включая обнаруженную нами) в гетерозиготном состоянии, а вторые мутации найдены не были [6]. Соответственно, молекулярно-генетическая диагностика синдрома Коэна требует применения разных молекулярно-генетических методов для определения как точечных, так и протяженных мутаций, а также инверсий. Ранее мы предлагали диагностический алгоритм при умственной отсталости, предусматривающий выбор полноэкзомного или хромосомного микроматричного анализа [25]. Однако в некоторых случаях возникает необходимость использовании обоих методов, и даже в таких ситуациях вторая мутация может быть не найдена.

Выводы

Синдром Коэна проявляет значительную вариабельность фенотипа даже в пределах одной семьи, что может значительно затруднять клиническую диагностику. Надежным помощником в такой ситуации является массовое параллельное секвенирование, которое позволяет не только установить верный диагноз, но и произвести дифференциальную диагностику с другими трудно отличимыми синдромами с умственной отсталостью.

Литература

- Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr*. 1973 Aug; 83 (2): 280–4.
- Tahvanainen E, Norio R, Karila E, Ranta S, Weissenbach J, Sistonen P, et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet*. 1994 Jun; 7 (2): 201–4.
- Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin AL, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet*. 2003 Jun; 72 (6): 1359–69.
- Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet*. 2004 Jul; 75 (1): 122–7.
- Balikova I, Lehesjoki AE, de Ravel TJ, Thienpont B, Chandler KE, Clayton-Smith J, et al. Deletions in the *VPS13B* (COH1) gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat*. 2009 Sep; 30 (9): E845–54.
- Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, et al. Allelic Heterogeneity in the COH1 Gene Explains Clinical Variability in Cohen Syndrome. 2004 Jul; 75 (1): 138–45.
- Katzaki E, Pescucci C, Uliana V, Papa FT, Ariani F, Meloni I, et al. Clinical and molecular characterization of Italian patients affected by Cohen syndrome. *J Hum Genet*. 2007; 52 (12): 1011–7.
- Bugiani M, Gyftodimou Y, Tsimpouka P, Lamantea E, Katzaki E, d'Adamo P, et al. Cohen syndrome resulting from a novel large intragenic COH1 deletion segregating in an isolated Greek island population. *Am J Med Genet A*. 2008 Sep 1; 146A (17): 2221–6.
- Peeters K, Willekens D, Steyaert J, Fryns JP. The long term evolution of 6 adult patients with Cohen syndrome and their behavioral characteristics. *Genet Couns*. 2008; 19 (1): 1–14.
- Mochida GH, Rajab A, Eyaid W, Lu A, Al-Nouri D, Kosaki K, et al. Broader geographical spectrum of Cohen syndrome due to COH1 mutations. *J Med Genet*. 2004 Jun; 41 (6): e87.
- Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. Cohen syndrome: Report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS*. 2007 Oct; 11 (5): 431–7.
- Kondo I, Shimizu A, Asakawa S, Miyamoto K, Yamagata H, Tabara Y, et al. COH1 analysis and linkage study in two Japanese

- families with Cohen syndrome. *Clin Genet.* 2005 Mar; 67 (3): 270–2.
13. Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, et al. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 1; 128A (1): 23–8.
 14. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic Yield of Various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay or Mental Retardation. *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 1; 140A (18): 2063–74.
 15. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA.* 2014 Nov 12; 312 (18): 1870–9.
 16. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, et al. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2006 May; 43 (5): e22.
 17. Wang H, Falk MJ, Wensel C, Traboulsi EI. Cohen syndrome. B: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH и др., редакторы. *GeneReviews®* [Интернет]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. 29 августа 2006 г. [дополнено: 21 июля 2016 г.].
 18. Norio R, Raitta C. Are the Mirhosseini-Holmes-Walton Syndrome and the Cohen Syndrome Identical? *Am J Med Genet.* 1986 Oct; 25 (2): 397–8.
 19. Horn D, Krebsová A, Kunze J, Reis A. Homozygosity mapping in a family with microcephaly, mental retardation, and short stature to a Cohen syndrome region on 8q21.3-8q22.1: Redefining a clinical entity. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 5; 92 (4): 285–92.
 20. Karaca E, Harel T, Pehlivan D, Jhangiani SN, Gambin T, Coban Akdemir Z, et al. Genes that Affect Brain Structure and Function Identified by Rare Variant Analyses of Mendelian Neurologic Disease. *Neuron.* 2015 Nov 4; 88 (3): 499–513.
 21. Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron.* 2013 Jan 23; 77 (2): 259–73.
 22. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC. Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem.* 2011 Oct 28; 286 (43): 37665–75.
 23. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Lommatzsch S, Hennies HC, Bachmann S, et al. Cohen syndrome-associated protein COH1 physically and functionally interacts with the small GTPase RAB6 at the Golgi complex and directs neurite outgrowth. *J Biol Chem.* 2015 Feb 6; 290 (6): 3349–58.
 24. El Chehadeh-Djebbar S, Faivre L, Moncla A, Aral B, Missirian C, Popovici C, et al. The power of high-resolution non-targeted array-CGH in identifying intragenic rearrangements responsible for Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2011 Nov; 48 (11): e1.
 25. Лавров А. В., Банников А. В., Чаушева А. И., Дадали Е. Л. Генетика умственной отсталости. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2016; 61 (6): 13–20.
 26. Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, Bretschneider H, Merico D, Yuen RK, et al. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. *Science.* 2015 Jan 9; 347 (6218): 1254806.
 27. El Chehadeh-Djebbar S, Blair E, Holder-Espinasse M, Moncla A, Frances AM, Rio M, et al. Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jul; 21 (7): 736–42.

References

1. Cohen MM Jr, Hall BD, Smith DW, Graham CB, Lampert KJ. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular, and limb anomalies. *J Pediatr.* 1973 Aug; 83 (2): 280–4.
2. Tahvanainen E, Norio R, Karila E, Ranta S, Weissenbach J, Sintonen P, et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet.* 1994 Jun; 7 (2): 201–4.
3. Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Träskelin AL, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun; 72 (6): 1359–69.
4. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki AE, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet.* 2004 Jul; 75 (1): 122–7.
5. Balikova I, Lehesjoki AE, de Ravel TJ, Thienpont B, Chandler KE, Clayton-Smith J, et al. Deletions in the VPS13B (COH1) gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat.* 2009 Sep; 30 (9): E845–54.
6. Hennies HC, Rauch A, Seifert W, Schumi C, Moser E, Al-Taji E, et al. Allelic Heterogeneity in the COH1 Gene Explains Clinical Variability in Cohen Syndrome. 2004 Jul; 75 (1): 138–45.
7. Katzaki E, Pescucci C, Uliana V, Papa FT, Ariani F, Meloni I, et al. Clinical and molecular characterization of Italian patients affected by Cohen syndrome. *J Hum Genet.* 2007; 52 (12): 1011–7.
8. Bugiani M, Gyftodimou Y, Tsimpouka P, Lamantea E, Katzaki E, d'Adamo P, et al. Cohen syndrome resulting from a novel large intragenic COH1 deletion segregating in an isolated Greek island population. *Am J Med Genet A.* 2008 Sep 1; 146A (17): 2221–6.
9. Peeters K, Willekens D, Steyaert J, Fryns JP. The long term evolution of 6 adult patients with Cohen syndrome and their behavioral characteristics. *Genet Couns.* 2008; 19 (1): 1–14.
10. Mochida GH, Rajab A, Eyaïd W, Lu A, Al-Nouri D, Kosaki K, et al. Broader geographical spectrum of Cohen syndrome due to COH1 mutations. *J Med Genet.* 2004 Jun; 41 (6): e87.
11. Taban M, Memoracion-Peralta DS, Wang H, Al-Gazali LI, Traboulsi EI. Cohen syndrome: Report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS.* 2007 Oct; 11 (5): 431–7.
12. Kondo I, Shimizu A, Asakawa S, Miyamoto K, Yamagata H, Tabara Y, et al. COH1 analysis and linkage study in two Japanese families with Cohen syndrome. *Clin Genet.* 2005 Mar; 67 (3): 270–2.
13. Falk MJ, Feiler HS, Neilson DE, Maxwell K, Lee JV, Segall SK, et al. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet A.* 2004 Jul 1; 128A (1): 23–8.
14. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C, et al. Diagnostic Yield of Various Genetic Approaches in Patients with Unexplained Developmental Delay or Mental Retardation. *Am J Med Genet A.* 2006 Oct 1; 140A (18): 2063–74.
15. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA.* 2014 Nov 12; 312 (18): 1870–9.
16. Seifert W, Holder-Espinasse M, Spranger S, Hoeltzenbein M, Rossier E, Dollfus H, et al. Mutational spectrum of COH1 and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet.* 2006 May; 43 (5): e22.
17. Wang H, Falk MJ, Wensel C, Traboulsi EI. Cohen syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. 2006 Aug 29 [updated 2016 Jul 21].
18. Norio R, Raitta C. Are the Mirhosseini-Holmes-Walton Syndrome and the Cohen Syndrome Identical? *Am J Med Genet.* 1986 Oct; 25 (2): 397–8.
19. Horn D, Krebsová A, Kunze J, Reis A. Homozygosity mapping in a family with microcephaly, mental retardation, and short stature to a Cohen syndrome region on 8q21.3-8q22.1: Redefining a clinical entity. *Am J Med Genet.* 2000 Jun 5; 92 (4): 285–92.

20. Karaca E, Harel T, Pehlivan D, Jhangiani SN, Gambin T, Coban Akdemir Z, et al. Genes that Affect Brain Structure and Function Identified by Rare Variant Analyses of Mendelian Neurologic Disease. *Neuron*. 2015 Nov 4; 88 (3): 499–513.
21. Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron*. 2013 Jan 23; 77 (2): 259–73.
22. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC. Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem*. 2011 Oct 28; 286 (43): 37665–75.
23. Seifert W, Kühnisch J, Maritzen T, Lommatzsch S, Hennies HC, Bachmann S, et al. Cohen syndrome-associated protein COH1 physically and functionally interacts with the small GTPase RAB6 at the Golgi complex and directs neurite outgrowth. *J Biol Chem*. 2015 Feb 6; 290 (6): 3349–58.
24. El Chehadeh-Djebbar S, Faivre L, Moncla A, Aral B, Missirian C, Popovici C, et al. The power of high-resolution non-targeted array-CGH in identifying intragenic rearrangements responsible for Cohen syndrome. *J Med Genet*. 2011 Nov; 48 (11): e1.
25. Lavrov AV, Bannikov AV, Chausheva AI, Dadali EL. [Genetics of mental retardation]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 13–20. Russian.
26. Xiong HY, Alipanahi B, Lee LJ, Bretschneider H, Merico D, Yuen RK, et al. RNA splicing. The human splicing code reveals new insights into the genetic determinants of disease. *Science*. 2015 Jan 9; 347 (6218): 1254806.
27. El Chehadeh-Djebbar S, Blair E, Holder-Espinasse M, Moncla A, Frances AM, Rio M, et al. Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jul; 21 (7): 736–42.