

## Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина, Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский,  
Л.А. Куфтина, В.Ю. Воинова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome

E.A. Nikolaeva, A.N. Semyachkina, D.Yu. Gritsevskaya, A.N. Putintsev, D.A. Nikolsky,  
L.A. Kuftina, V.Yu. Voinova

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Марфана нередко встречается в клинической практике, прежде всего, педиатров, кардиологов, ортопедов, окулистов. Заболевание обусловлено гетерозиготными мутациями гена *FBNI*, который кодирует гликопротеин фибриллин-1, являющийся компонентом эластических микрофибрилл соединительной ткани. На основании обследования взрослых больных высказано мнение, что вариабельность клинического симптомокомплекса синдрома Марфана в значительной степени обусловлена нуклеотидными вариантами гена *FBNI*.

Цель исследования. Сравнительный анализ клинических и генетических данных группы детей с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Марфана.

Результаты. Обследование 55 детей показало, что клиническая картина синдрома Марфана характеризуется различными симптомокомплексами. Наиболее тяжелая форма болезни с наличием триады кардинальных признаков (дилатация аорты, эктопия хрусталика, скелетные нарушения) диагностирована менее чем в 1/3 случаев. Более чем у 2/3 пациентов обнаружен неполный симптомокомплекс без отдельных кардинальных проявлений. В соответствии с результатами молекулярно-генетического исследования пациенты были разделены на 2 группы: у 31 ребенка были детектированы мутации гена *FBNI*, ведущие к гаплонедостаточности, или мутации с потерей функции; у 24 детей выявлены мутации гена *FBNI*, дающие доминант-негативный эффект. Сравнение клинко-генетических данных пациентов этих двух групп показало, что мутации с потерей функции достоверно ( $p < 0,05$ ) ассоциированы с показателем вовлеченности в патологический процесс соединительной ткани, с более ранней манифестацией патологии органа зрения и при этом с отсутствием эктопии хрусталика.

Заключение. Требуется продолжение анализа клинко-генетических взаимосвязей для выработки критериев прогноза течения синдрома Марфана и обоснования медицинского наблюдения пациентов.

**Ключевые слова:** дети, синдром Марфана, клинические симптомокомплексы, ген *FBNI*, LoF-мутации.

**Для цитирования:** Николаева Е.А., Семячкина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю. Анализ вариабельности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 27–31. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–27–31

Marfan syndrome is often found in clinical practice, first of all, by pediatricians, cardiologists, orthopedists, ophthalmologists. The disease is caused by heterozygous mutations of the *FBNI* gene. This gene encodes the fibrillin-1 glycoprotein, which is a component of elastic microfibrils of connective tissue. Based on the examination of adult patients with Marfan syndrome, it was suggested that the variability of the clinical symptoms is apparently largely due to the nucleotide variants of the *FBNI* gene.

Purpose. Comparative analysis of clinical and genetic data of a group of children with molecularly and genetically confirmed Marfan syndrome.

Results. Examination of 55 children showed that the clinical picture of Marfan syndrome is characterized by various symptom complexes. The most severe form of the disease with the presence of a triad of cardinal signs (aortic dilatation, ectopia lentis, skeletal disorders) was diagnosed in less than 1/3 of cases. In more than 2/3 of patients, individual cardinal manifestations were absent, making the symptom complex incomplete. According to the molecular genetic results, the patients were divided into 2 groups: 31 children had *FBNI* gene mutations leading to haploinsufficiency, or loss-of-function (LoF) mutations; 24 children had *FBNI* gene mutations with a dominant negative effect. Comparison of clinical and genetic data of patients of these two groups showed that LoF mutations were significantly ( $p < 0.05$ ) associated with the indicator of involvement in the pathological process of connective tissue, with an earlier manifestation of pathology of the visual organ and at the same time with the absence of ectopia lentis.

Conclusion. Further analysis of clinical and genetic relationships is required to develop criteria for predicting the course of Marfan syndrome and substantiating medical observation of patients.

**Key words:** children, Marfan syndrome, clinical symptom complexes, *FBNI* gene, LoF mutations.

**For citation:** Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Kuftina L.A., Voinova V.Yu. Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(3): 27–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–27–31

**Н**аследственные синдромы дисплазии соединительной ткани нередко встречаются в клинической практике прежде всего педиатров, кардиологов, ортопедов, окулистов. Эта группа заболеваний включает более 40 нозологических форм. Из них наиболее

распространен синдром Марфана (1:5000 населения), который входит в перечень редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ, встречается среди лиц всех рас; мужчины и женщины поражаются одинаково часто [1]. Синдром Марфана характеризуется

полисистемными проявлениями, в том числе угрожающим жизни поражением сердца.

Заблевание наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью, обусловлено гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, который кодирует гликопротеин фибриллин-1 (хромосомная локализация 15q21.1). Фибриллин-1 служит структурным компонентом эластических микрофибрилл внеклеточного матрикса соединительной ткани. Эластические волокна распространены в организме, в большом количестве содержатся в тканях кровеносных сосудов (в том числе в аорте), коже, связках (в частности, в цинновой связке), сухожилиях, хрящах и паренхиматозных органах — легких, почках. Нарушение структуры фибриллина-1 обуславливает повышенную ригидность эластических волокон, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Относительно недавно показано, что, помимо структурной функции, фибриллин-1 обладает медиаторной функцией — оказывает влияние на функционирование трансформирующего бета-фактора роста (TGF- $\beta$ ), который играет важную роль в межклеточной сигнализации, контролирует дифференцировку, пролиферацию и другие функции клеток, отвечает за созревание соединительной ткани, обеспечивает регуляцию морфогенеза сердца и кровеносных сосудов [2–5].

Кардинальными клиническими признаками синдрома Марфана служит триада: поражение сердечно-сосудистой системы (дилатация аорты), органа зрения (эктопия хрусталика) и скелета (долихостеномелия, арахнодактилия, деформация грудной клетки и др.). Обращают внимание вариабельность

клинического симптомокомплекса при синдроме Марфана и различие тяжести отдельных проявлений. Полиморфизм клинической картины, по-видимому, в значительной степени обусловлен нуклеотидными вариантами гена *FBN1*, хотя не исключается возможное влияние дополнительных генетических модификаторов [6–9, 10].

Ген *FBN1* характеризуется большими размерами (более 200 кб), содержит 65 кодирующих экзонов, в гене идентифицировано около 3000 вариантов мутаций, среди которых по влиянию на синтезируемый продукт различают мутации с доминант-негативным эффектом (миссенс-мутации, вставки/делеции внутри рамки считывания) и мутации, ведущие к гаплонедостаточности (нонсенс, мутации сайта сплайсинга, вставки/делеции со сдвигом рамки считывания, ведущие к преждевременному терминирующему кодону). Большинство выявленных патогенных вариантов составляют миссенс-мутации [2, 8]. Получены некоторые генофенотипические корреляции при синдроме Марфана, в частности локализация мутаций в экзонах 25–33 нередко приводит к неонатальной форме болезни, гаплонедостаточность обычно ассоциирована с тяжелым поражением сердца и скелета и др. В то же время четкие корреляции не установлены, основной массив данных получен при обследовании взрослых пациентов [2, 11, 12]. Это обуславливает актуальность результатов обследования детей с синдромом Марфана.

**Цель исследования:** сравнительный анализ клинических и генетических данных группы детей с молекулярно-генетически подтвержденным синдромом Марфана.

### Характеристика детей и методы исследования

Под нашим наблюдением находятся 70 больных детей с клиническим диагнозом «синдром Марфана», из них у 55 детей выявлены мутации гена *FBN1*. Возраст этих детей от 1 года до 18 лет (медиана 10 лет), гендерное соотношение: 28 мальчиков и 27 девочек; среди 55 детей 4 пары сибсов.

Обследование с использованием клинических и лабораторных методов осуществляли в отделе клинической генетики НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева). Для выявления степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани проводили оценку в баллах ряда клинических признаков (наличие/отсутствие арахнодактилии, килевидной или воронкообразной деформации грудной клетки, пролапса митрального клапана и др.) согласно критериям диагностики синдрома Марфана (Гент, 2010) [3]. Специализированные генетические исследования выполняли в различных лабораториях — ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, «Геномед», Genetico, Evogen и др.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7146–7220 e-mail: enikolaeva@pedklin.ru

Семьякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791

Грицевская Дарья Юрьевна — асп. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4628–5086

Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6080–7445

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7352–7338

Куфтина Людмила Андреевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009–0008–2781–8597

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Для оценки фенотипических признаков были использованы данные разработанной в Институте Вельтищева Информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» [13]. При анализе гено-фенотипических корреляций применены методы вариационной статистики, в том числе точный тест Фишера и критерий  $U$  Манна–Уитни для независимых выборок.

## Результаты

Согласно анализу родословных у 45 (82%) из 55 детей заболевание было унаследовано. Изучение анамнеза показало, что благоприятное течение перинатального периода наблюдалось у большинства больных. Несоответствие параметров массы и длины тела при рождении отмечено у 32 (58%) детей, при этом у 29 (более 1/2) новорожденных длина тела составляла 53 см и более. У 31 из 55 пациентов первые проявления болезни возникали на протяжении первого года жизни, в том числе у 16 — в первые 6 мес. Среди ранних клинических признаков отмечены вялость, слабость, гипотония; высокие темпы роста; деформация грудной клетки, сколиоз; миопия, эктопия хрусталика; пролапс митрального и трикуспидального клапанов; арахнодактилия. Однако клинический диагноз только в 13 (около 1/4) случаях был установлен до достижения ребенком двухлетнего возраста; у 30 (55%) пациентов диагноз был установлен в возрасте старше 6 лет.

Анализ триады основных клинических проявлений синдрома Марфана показал, что поражение аорты наблюдалось у 41 (75%) детей, эктопия хрусталика — у 24 (44%), скелетные нарушения — у всех пациентов. По результатам комплексного обследования больные дети были разделены в соответствии с выявленным сочетанием клинических признаков (рис. 1). Полный симптомокомплекс с поражением аорты, хрусталика и скелета наблюдался менее чем в 1/3 случаев (16 детей; 29%), наиболее часто в клинической картине определялось сочетание дилатации аорты со скелетными аномалиями (25 детей;

45%). У 8 (15%) больных поражение скелета сопровождалось эктопией хрусталика без дилатации аорты, а у 6 (11%) детей заболевание протекало в относительно легкой форме, проявляясь только характерными изменениями костной системы без подвывиха хрусталика и дилатации аорты. Распределение пациентов по степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани продемонстрировано на рис. 2. У 40 из 55 детей определялась высокая оценка ( $\geq 9$  баллов) включения в процесс соединительной ткани.

В соответствии с результатами молекулярно-генетического исследования пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошел 31 ребенок с мутациями гена *FBNI*, ведущими к гаплонедостаточности, или мутациями с потерей функции (Loss-of-Function, LoF): мутации, ведущие к преждевременному стоп-кодону, нонсенс-мутации, вставки/делеции со сдвигом рамки считывания. Во 2-ю группу включили 24 ребенка с мутациями гена *FBNI*, дающими доминант-негативный эффект: миссенс, вставки/делеции без сдвига рамки считывания.

Сравнение клинко-генетических данных пациентов этих двух групп показало, что эктопия хрусталика достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще встречалась у больных с миссенс-вариантами (доминант-негативный эффект). При этом LoF-мутации (гаплонедостаточность) были достоверно ( $p < 0,05$ ) ассоциированы с более ранней манифестацией патологии органа зрения и с показателем вовлеченности в патологический процесс соединительной ткани (рис. 3).

## Обсуждение

Клиническая картина синдрома Марфана у обследованных 55 детей характеризуется различными симптомокомплексами. Наиболее тяжелая форма болезни с наличием триады кардинальных признаков (дилатация аорты, эктопия хрусталика, скелетные нарушения) диагностирована почти в 1/3 случаев. У 2/3 пациентов обнаружен неполный симптомокомплекс в отсутствие отдельных кардинальных проявлений, причем в 6

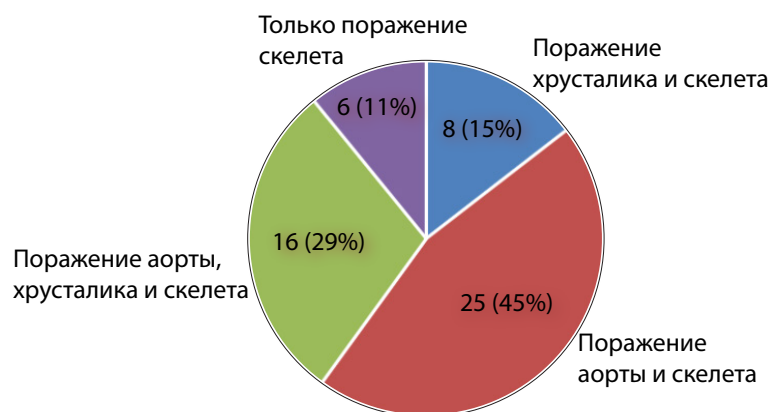


Рис. 1. Распределение детей ( $n=55$ ) с синдромом Марфана по клиническим симптомокомплексам.

Fig. 1. Distribution of children ( $n=55$ ) with Marfan syndrome by clinical symptom complexes.

случаях заболевание проявлялось только скелетными нарушениями, что заставило проводить дифференциальный диагноз с синдромом MASS (Mitral valve, Myopia, Aorta, Skeleton). Известно, что синдром MASS (OMIM 604308) также обусловлен гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, фенотипически сходен с синдромом Марфана, но отличается отсутствием прогрессирующего расширения аорты и эктопии хрусталика [14]. Дополнительный анализ клинических и генетических данных детей этой малочисленной подгруппы позволил отвергнуть диагноз синдрома MASS. Заболевание во всех случаях имело семейный характер, выявленные мутации были ассоциированы с дилатацией/аневризмой аорты, так как у больных родственников наблюдались указанные нарушения.

Полученные данные свидетельствуют о риске формирования патологии аорты у детей этой подгруппы и обосновывают строгие показания к кардиологическому обследованию в динамике.

Выявленные нами генофенотипические корреляции свидетельствуют о связи LoF-мутаций гена *FBN1* с ранней манифестацией патологии зрения и со степенью вовлечения в процесс соединительной ткани. В то же время такого вида нуклеотидные варианты, как правило, не ведут к поражению хрусталика: эктопия хрусталика достоверно ассоциирована с доминантно-негативным эффектом мутаций, не затрагивающих рамку считывания. Полученные данные дополняют имеющиеся в литературе сведения, в частности о корреляции гаплонедостаточности (LoF-мутации) с тяже-

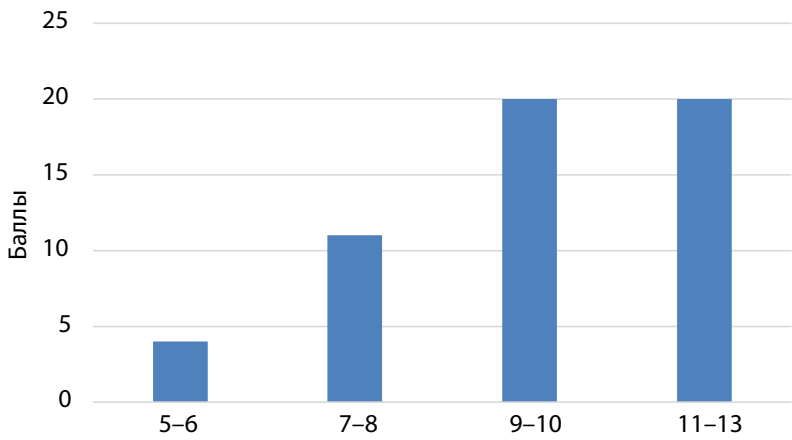


Рис. 2. Распределение детей ( $n=55$ ) с синдромом Марфана по степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани (в баллах).  
Fig. 2. Distribution of children ( $n=55$ ) with Marfan syndrome according to the degree of involvement of connective tissue in the pathological process (in points).

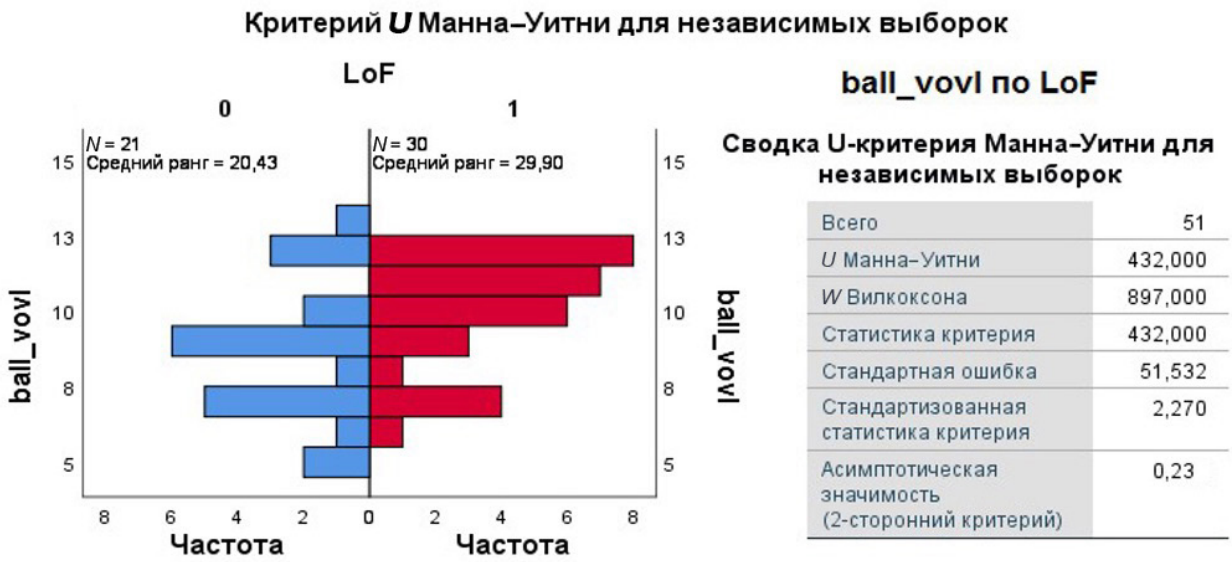


Рис. 3. Достоверная ( $p<0,05$ ) корреляция LoF-мутаций гена *FBN1* (гаплонедостаточность) и степени вовлечения в патологический процесс соединительной ткани (в баллах) у детей ( $n=55$ ) с синдромом Марфана.  
Fig. 3. Reliable ( $p<0,05$ ) correlation of LoF mutations of the *FBN1* gene (haploinsufficiency) and the degree of involvement in the pathological process of connective tissue (in points) in children ( $n=55$ ) with Marfan syndrome.

лым поражением сердца и скелета у взрослых пациентов [2, 11, 12]. Для более четкого определения прогноза течения болезни следует принять во внимание научные данные, указывающие на возможное существование генов-модификаторов, оказывающих дополнительное влияние на фенотип синдрома Марфана [15, 16].

## Заключение

Результаты обследования группы детей с генетически подтвержденным синдромом Марфана показали вариабельность тяжести клинических прояв-

лений заболевания. Установлена корреляция типа мутации гена *FBN1* с некоторыми клиническими характеристиками синдрома Марфана. Требуется продолжение анализа клинико-генетических взаимосвязей для выработки критериев прогноза течения болезни и обоснования медицинского наблюдения. В ходе дальнейшего исследования следует обратить внимание на проблему выявления генетических модификаторов, что даст возможность более четко определить риск развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Judge D.P., Dietz H.C. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9501): 1965–1976. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67789-6
2. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L., Child A., Binquet C., Gautier E. et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3): 454–66. DOI: 10.1086/520125
3. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., Callewaert B.L., De Backer J., Devereux R.B. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
4. Nataatmadja M., West J., West M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl): I371–377. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000927
5. Matt P., Schoenhoff F., Habashi J., Holm T., Van Erp C., Loch D. et al. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009; 120(6): 526–532. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981
6. Hutchinson S., Furger A., Halliday D., Judge D.P., Jefferson A., Dietz H.C. et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2269–2276. DOI: 10.1093/hmg/ddg241
7. Díaz de Bustamante A., Ruiz-Casares E., Darnaude M.T., Peruchio T., Martínez-Quesada G. Phenotypic variability in Marfan syndrome in a family with a novel nonsense FBN1 gene mutation. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2012; 65: 380–381. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.05.027
8. Arnaud P., Milleron O., Hanna N., Ropers J., Ould Ouali N., Affoune A. et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med* 2021; 23(7): 1296–1304. DOI: 10.1038/s41436-021-01132-x
9. Gerdes Gyuricza I., Barbosa de Souza R., Farinha-Arcieri L.E., Ribeiro Fernandes G., Veiga Pereira L. Is HSPG2 a modifier gene for Marfan syndrome? *Eur J Hum Genet* 2020; 28(9): 1292–1296. DOI: 10.1038/s41431-020-0666-0
10. Грицевская Д.Ю., Воинова В.Ю., Смирнова А.В. Молекулярно-генетические основы вариабельности клинических проявлений синдрома Марфана. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(2): [Gritsevskaya D.Yu., Voinova V.Yu., Smirnova A.V. Molecular genetic basis of variability of clinical manifestations of Marfan syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2023; 68(2): ]
11. Sakai L.Y., Keene D.R., Renard M., De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279–291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.033
12. Franken R., Teixido-Tura G., Brion M., Forteza A., Rodriguez-Palomares J., Gutierrez L. et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart* 2017; 103: 1795–1799. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310631
13. Путищев А.Н., Воинова В.Ю., Школьников М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(3): [Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkol'nikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivajkin A.Yu., Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G. Information and analytical platform «Digital Phenotype» to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2023; 68(3): ]
14. Reyes-Hernández O.D., Palacios-Reyes C., Chávez-Ocaña S., Cortés-Malagón E.M., Alonso-Themann P.G., Ramos-Cano V. et al. Skeletal manifestations of Marfan syndrome associated to heterozygous R2726W FBN1 variant: sibling case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 79. DOI: 10.1186/s12891-016-0935-9
15. Aubart M., Gazal S., Arnaud P., Benarroch L., Gross M.-S., Buratti J. et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet* 2018; 26(12): 1759–1772. DOI: 10.1038/s41431-018-0164-9
16. Stengl R., Ágg B., Pólos M., Mátyás G., Szabó G., Merkely B. et al. Potential predictors of severe cardiovascular involvement in Marfan syndrome: the emphasized role of genotype-phenotype correlations in improving risk stratification—a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 245. DOI: 10.1186/s13023-021-01882-6

Поступила: 30.03.23

Received on: 2023.03.30

## Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

## Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.