

Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB*

Е.С. Меркурьева¹, Т.В. Маркова¹, В.М. Кенис², А.Н. Семьякина³, Е.А. Николаева^{3, 4},
С.В. Боченков³, А.С. Кучина¹, О.П. Рыжкова¹, Н.А. Дорошук⁵, Е.Л. Дадали¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера», Санкт-Петербург, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ООО «Эвоген», Москва, Россия

Clinico-radiological characteristics of two patients with geroderma osteodysplasticum caused by new nucleotide variants in the *GORAB* gene

E.S. Merkuryeva¹, T.V. Markova¹, V.M. Kenis², A.N. Semyachkina³, E.A. Nikolaeva^{3, 4},
S.V. Bochenkov³, A.S. Kuchina¹, O.P. Ryzhkova¹, N.A. Doroshchuk⁵, E.L. Dadali¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁵Medicogenetic laboratory Evogen, Moscow, Russia

Остеодиспластическая геродермия (ОММ #231070) представляет собой редкое наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, характеризующееся врожденной морщинистой кожей на тыльной поверхности конечностей и животе; выраженным остеопорозом в детском возрасте. К возникновению заболевания приводят патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *GORAB*, кодирующем белок GORAB, который локализуется в аппарате Гольджи и играет важную роль для транспорта везикул в комплексе Гольджи. Настоящее сообщение — первое о двух пациентах с данным заболеванием в России. Представлено подробное описание клинико-рентгенологических и генетических характеристик у данных пациентов с новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с. 170C>G (p.Ser57Ter) и с.790G>C (p.Ala264Pro); с.295C>T (p.Gln99Ter) и гетерозиготной делецией на хромосоме 1 (chr1:g.170531967–170539494del), затрагивающей 1-й и 2-й экзоны гена. Основными клиническими проявлениями синдрома были врожденная морщинистая кожа, обвисшие щеки, гипоплазия скул, прогнатизм, мышечная гипотония и гипермобильность суставов. Рентгенологические признаки включали врожденный двусторонний вывих бедра, компрессионные переломы тел позвонков и нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки. Редкость синдрома, а также сходство клинических проявлений с гетерогенной группой наследственных заболеваний, сопровождающихся снижением эластичности кожи, приводят к поздней постановке правильного диагноза. Это обуславливает необходимость описания клинико-генетических характеристик заболевания, изучения динамики формирования его фенотипических проявлений и способов молекулярно-генетической диагностики.

Ключевые слова: дети, остеодиспластическая геродермия, морщинистая кожа, низкая минеральная плотность костной ткани, ген *GORAB*.

Для цитирования: Меркурьева Е.С., Маркова Т.В., Кенис В.М., Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Боченков С.В., Кучина А.С., Рыжкова О.П., Дорошук Н.А., Дадали Е.Л. Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с остеодиспластической геродермией, обусловленной новыми нуклеотидными вариантами в гене *GORAB*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 86–93. DOI: 10.21508/1027-4065-69-1-86-93

Geroderma osteodysplasticum (OMM #231070) is a rare autosomal recessive disorder characterized by congenital wrinkled skin on the dorsal surface of the limbs and abdomen; marked osteoporosis in childhood. Pathogenic variants of the nucleotide sequence in the *GORAB* gene, which encodes the GORAB protein located in the Golgi apparatus and plays a crucial role in vesicle transport in the Golgi complex, lead to the disease. This is the first report of 2 patients with this disease in Russia. A detailed description of the clinical-radiological and genetic characteristics of these patients with new nucleotide variants in the *GORAB* gene in a compound heterozygous state is presented: c.170C>G (p.Ser57Ter) and c.790G>C (p.Ala264Pro); c.295C>T (p.Gln99Ter) and heterozygous deletion on chromosome 1 (chr1:g.170531967–170539494del), affecting exons 1 and 2 of the gene. The main clinical manifestations of the syndrome were congenital wrinkled skin, sagging cheeks, hypoplasia of the cheekbones, prognathism, muscle hypotonia and joint hypermobility. Radiological signs included congenital bilateral dislocation of the hip, compression fractures of the vertebral bodies, and disruption of the continuity of the growth plate of the distal femur and proximal tibia, referred to as “insertion.” The rarity of the syndrome, as well as the similarity of clinical manifestations with a heterogeneous group of hereditary diseases accompanied by decreased skin elasticity, leads to a late correct diagnosis. This necessitates the description of the clinical-genetic characteristics of the disease, the study of the dynamics of the formation of its phenotypic manifestations, and the methods of molecular-genetic diagnostics.

Key words: children, geroderma osteodysplasticum, wrinkled skin, low bone mineral density, GORAB gene.

For citation: Merkur'yeva E.S., Markova T.V., Kenis V. M., Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Kuchina A.S., Ryzhkova O.P., Doroshchuk N.A., Dadali E.L. Clinico-radiological characteristics of two patients with osteoplastic geroderma caused by new nucleotide variants in the GORAB gene. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2024; 69:(1): 87–93 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-69-1-86-93

Остеодиспластическая геродермия (МКБ — 10 — Q82.8; OMIM #231070) — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, распространенность которого во всем мире составляет менее 1:1 млн [1]. Характерными симптомами заболевания служат врожденная морщинистая кожа на тыльной поверхности рук и ног, а также животе, которая обычно собирается в складки в положении сидя; выраженный остеопороз, который часто приводит к компрессионным переломам тел позвонков и спонтанным переломам трубчатых костей. У пациентов с остеодиспластической геродермией наблюдаются краниофациальные аномалии, включающие опущенные веки, провисающие щеки, большие деформированные уши, нижнечелюстной прогнатизм и гипоплазию верхней челюсти, отсутствие или гипоплазию уздечки языка на нижней челюсти. Эти изменения в совокупности с вялой

морщинистой кожей придают пациентам прогероидный вид [2, 3]. Клинические проявления заболевания впервые описаны F. Vamatter и соавт. [4] в 1950 году у 5 членов швейцарской семьи. В последующие годы ряд авторов также наблюдали пациентов со сходной симптоматикой [2, 5–7]. К настоящему времени в литературе описаны 60 пациентов с остеодиспластической геродермией, у отдельных из них, помимо характерных симптомов, отмечались также задержка роста, мышечная гипотония, гипермобильность суставов и врожденный вывих бедра [8].

В 2008 г. H. Hennies и соавт. [9] показали, что за возникновение заболевания отвечает ген *GORAB* (также известный как *SCYL1BP1*), локализованный на хромосоме 1q24.2 человека и состоящий из 5 экзонов. Ген кодирует мембранный белок GORAB (голген), связанный с медиальным и транс-компартаментами аппарата Гольджи, где он предположительно регулирует транспортные процессы. *GORAB* высоко экспрессируется в остеобластах и фибробластах, что обуславливает специфическое поражение кожи и скелета у пациентов [9]. Однако патофизиологические механизмы заболевания изучены недостаточно. Вместе с тем понимание патогенеза может совершенствовать наши представления о возрастных изменениях, происходящих в коже и костях, и способствовать разработке способов коррекции возможной патологии, в том числе остеопороза. Определенную роль в изучении звеньев патогенеза может играть анализ клинико-генетических корреляций у пациентов с вновь выявленными вариантами в гене *GORAB*, нарушающими функционирование белка в результате специфических аминокислотных замен. Кроме того, в связи с редкостью заболевания его клинические проявления недостаточно хорошо известны клиницистам, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к раннему развитию осложнений.

Цель исследования: представление клинических и рентгенологических характеристик двух пациентов мужского пола с остеодиспластической геродермией, обусловленной вновь выявленными вариантами в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *GORAB*.

Материал и методы

Материал исследования составили данные комплексного обследования двух пациентов с типичными клинико-рентгенологическими проявлениями остеодиспластической геродермии.

Для уточнения диагноза у пациента использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография позво-

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Меркурьева Елена Сергеевна — врач-генетик, асп. Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-6902-253X
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

Маркова Татьяна Владимировна — д.м.н., вед. науч. сотр., врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2672-6294

Кучина Анна Сергеевна — врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-3153-7041

Рыжкова Оксана Петровна — к.м.н., зав. Центром коллективного пользования, ст. науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-1285-9093,

Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативным отделом Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-5602-2805

115522 Москва, ул. Москоречье, д. 1

Кенис Владимир Маркович — д.м.н., проф., зам. дир. Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7651-8485; 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68

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

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отделения клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-7291-5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Дорошук Наталья Александровна — к.м.н., рук. направления по орфанным заболеваниям ООО «Эвоген», ORCID: 0000-0003-2258-6463

115162 Москва, ул. Лестева, д. 18

ночника, тазобедренных суставов и трубчатых костей конечностей, полное секвенирование генома, прямое автоматическое секвенирование по Сенгеру.

Валидацию выявленных вариантов у пробандов, генотипирование сибсов и родителей проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems, США). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков гена *GORAB* NM_152281.3.

У родителей пациентов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Пациент 1 — мальчик, обследованный в Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова в возрасте 3 лет 8 мес по поводу жалоб родителей на морщинистую кожу с рождения. При анализе родословной установлено, что родители мальчика русские по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве. В семье есть еще здоровая дочь 9 лет.

Пробанд родился от второй беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, и вторых оперативных родов путем кесарева сечения в 32 нед в виду преждевременного излития околоплодных вод. Отмечалось ножное предлежание плода. Длина тела при рождении 43 см, масса тела 1870 г, окружность головы 31 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов (респираторный дистресс-синдром новорожденного). После рождения переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где диагностирована врожденная пневмония, церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения ЦНС. Раннее моторное развитие ребенка протекало с задержкой (голову начал удерживать с 4 мес, сидеть с 1 года 8 мес, самостоятельно ходить с 3 лет). Первые слова начал говорить в 1,5 года, фразовая речь — с 2 лет. Ультразвуковое исследование тазобедренных суставов, выполненное в возрасте 3 мес жизни, позволило обнаружить двусторонний вывих бедра. В 12 мес в Национальном медицинском исследовательском центре детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера проведена операция — открытое вправление бедра по Ludloff с двух сторон. При обследовании у невролога, ортопеда и генетика исключалась спинальная мышечная атрофия. Кроме того, предполагалась наследственная дисплазия соединительной ткани — синдром Элерса—Данло или Cutis laxa. В 3 года 6 мес у ребенка произошел первый перелом левой плечевой кости при минимальной травме.

При осмотре (рис. 1) рост пациента составлял 98 см (−0,39 SD), масса тела 13 кг (−1,89 SD), окружность головы 50,5 см (0,32 SD). Телосложение астеническое,

подкожный жировой слой резко истончен на всем теле, практически отсутствует на конечностях. Обращала внимание тонкая, дряблая кожа с просвечивающей венозной сетью, гиперрастяжимая, эластичность и тургор снижены. Выражена складчатость кожи, особенно на тыльной поверхности кистей и стоп, в области живота в положении сидя. Увеличено количество белых линий на ладонях и подошвах. Череп брахицефальной формы, широкий выступающий лоб. Лицо ребенка имело «старческий вид»: обвисшие щеки, гипоплазия скуловых костей, прогнатизм нижней челюсти, опущенная нижняя губа, большие низко посаженные уши с большой мочкой. С двух сторон наблюдалась косая борозда, идущая от латерального края надглазничного гребня до линии роста волос сверху латерально и до наружного угла глазницы снизу медиально, что приводило к впечатлению полноты в латеральной части верхнего века. Отмечалась гипоплазия уздечки языка на нижней челюсти. Мышечная система развита крайне слабо, резко снижена мышечная сила. Выражена гипермобильность суставов — 9 баллов по шкале Beighton, плоскостопие.

Рентгенологическое исследование груднопоясничного отдела позвоночника, выполненное в возрасте 3 лет 8 мес, констатировало снижение высоты и деформацию тел позвонков по типу рыбьих в грудном отделе, двояковогнутую форму тел позвонков в поясничном отделе; диффузное разряжение костного рисунка позвонков (рис. 2). На рентгенограмме коленных суставов в прямой проекции обращало внимание нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки — прямоугольное углубление, выступающее в сторону эпифиза. Отмечена дезорганизация архитектоники силовых линий, снижение минеральной плотности костной ткани (рис. 3).

Показатели клинических анализов крови и мочи соответствовали норме. В биохимическом анализе крови уровень общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, витамина 25(OH), щелочной фосфатазы — без отклонений от возрастной нормы.

На основании клинико-рентгенологических данных предположено наличие у пробанда остеодиспластической геродермии. Диагноз был подтвержден при полногеномном секвенировании, в результате которого выявлены не описанные ранее варианты нуклеотидной последовательности в гене *GORAB* в компунд-гетерозиготном состоянии: с. 170C>G (p.Ser57Ter) и с.790G>C (p.Ala264Pro). Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру подтверждено наличие этих вариантов у ребенка, а также показано, что нонсенс-вариант (p.Ser57Ter) унаследован от отца, а миссенс-замена (p.Ala264Pro) — от матери, что подтверждает аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания.

Пациент 2 — мальчик, который проходил обследование в отделении врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева в возрасте 8 лет 10 мес. Родители предъявляли жалобы на морщинистую кожу, боли в разных отделах позвоночника, деформацию грудной клетки. При анализе родословной установлено, что родители мальчика, русские по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 8, 26, 30, 33, 35-й неделях, от первых срочных родов. Длина тела при рождении 52 см, масса тела 3750 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее моторное развитие ребенка протекало с задержкой (голову начал удерживать с 4 мес, сидеть с 1 года 7 мес, самостоятельно ходить с 2 лет 2 мес). Первые слова появились в 2 года, а фразовая речь с 2,5 года. С рождения у ребенка отмечалась мышечная кривошея слева. Наблюдался у ортопеда по месту жительства в связи с врожденным вывихом бедра с двух сторон, подвывихом лучезапястных суставов, подвывихом надколенника с двух сторон, пяточно-вальгусной деформацией стоп. В возрасте 4 лет в связи с болями в поясничной области ребенку проведено рентгенологическое исследование позвоночника, при котором обнаружены практически тотальная платиспондилия, диффузное разряжение костного рисунка позвонков, неравномерное расширение межпозвон-

ковых пространств, снижение высоты тел позвонков Th_{VII} , Th_{VIII} и Th_{IX} с пролабированием замыкательных пластинок (компрессионные переломы).

При поступлении в отделение состояние ребенка было средней тяжести по совокупности клинических симптомов основного заболевания. Показатели физического развития гармоничны: рост 138,5 см (1,14 SD), масса тела 31 кг (0,61 SD), окружность головы 53 см (0,36 SD). Обращали внимание особенности фенотипа (рис. 4): широкий лоб, глубоко посаженные глаза, прогероидные черты лица, обвисшие щеки, гипоплазия скуловых костей, высокое небо, большие низко посаженные уши, поперечная складка подбородка. Кожа дряблая, гиперрастяжимая. Подкожная жировая клетчатка развита недостаточно. Мышечная система развита удовлетворительно, тонус мышц снижен. Гипермобильность суставов по шкале Beighton 7 баллов. Воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника I степени, варусная деформация нижних конечностей, плоско-эквинусно-вальгусная установка стоп.

По данным рентгеновской остеоденситометрии, выполненной в поясничном отделе позвоночника, минеральная плотность костной ткани в пределах возрастной нормы ($0,682 \text{ г/см}^2$, Z-критерий: $-0,3 \text{ SD}$). При магнитно-резонансной томографии зарегистрировано изменение формы тел позвонков по типу псевдобабочковидных за счет компрес-



Рис. 1. Внешний вид пациента 1 в возрасте 3 года 8 мес. Объяснения в тексте.

Fig. 1. Appearance of Patient 1 at the age of 3 years and 8 months. Explanation in the text.

сии центральных отделов тел позвонков (см. рис. 2). Относительное увеличение межпозвоночных дисков, общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза. Умеренное повышение МР-сигнала в режиме T2 (предположительно хроническая компрессия костной ткани, перестройка костной ткани).

В клинических анализах крови и мочи патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови уровни общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, витамина 25(OH), щелочной фосфатазы соответствовали возрастной норме.

Данные анамнеза и совокупность клинико-рентгенологических признаков свидетельствовали о наличии у пробанда 2 остеодиспластической геродермии. Верифицировать окончательный диагноз позволило проведение ребенку полногеномного секвенирования, в результате которого выявлены не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.295С>Т (р.Gln99Ter) и гетерозиготная делеция на хромосоме 1 (chr1:g.170531967–170539494del),

затрагивающая 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*. Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру подтверждено наличие варианта с.295С>Т (р.Gln99Ter) у ребенка, а также показано, что он унаследован от отца. Планируется подтверждение выявленной делеции у матери.

Обсуждение

Остеодиспластическая геродермия — аутосомно-рецессивно наследуемое, чрезвычайно редкое прогероидное заболевание, ассоциированное с поражением кожи и ранним началом тяжелого остеопороза [2, 3]. В классификационной структуре скелетных дисплазий остеодиспластическая геродермия отнесена к группе заболеваний, проявляющихся снижением минеральной плотности и хрупкости костей, вместе с несовершенным остеогенезом [10].

К настоящему времени в гене *GORAB* выявлено 17 патогенных вариантов, ответственных за возникновение этого заболевания. Основное их количество приводило к образованию терминирующего кодона

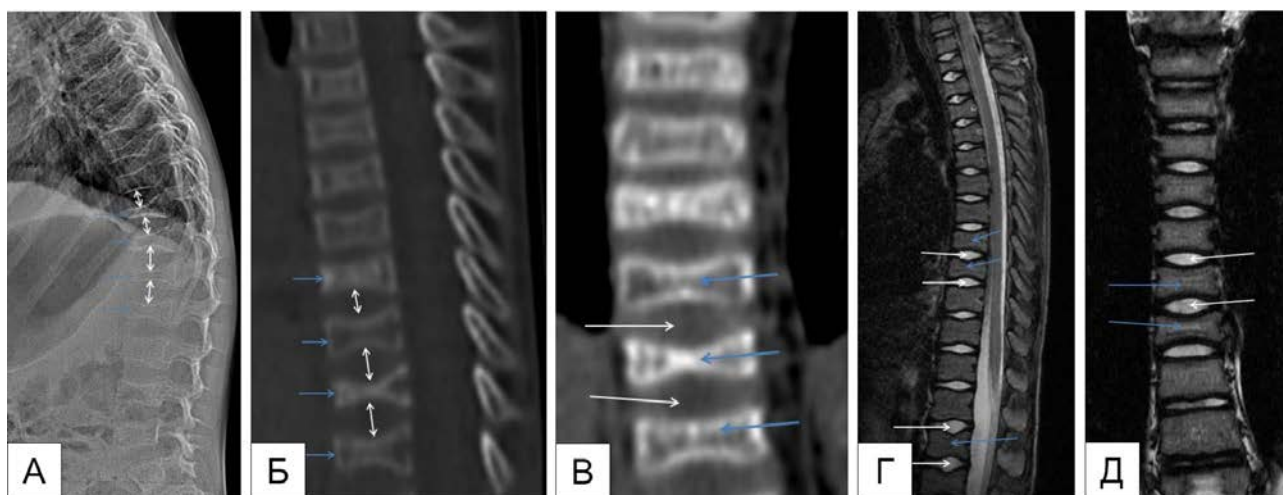


Рис. 2. Результаты обследования пациентов 1 и 2 (лучевая диагностика).

А — рентгенограмма грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции пациента 1: усиление грудного кифоза и каудальное смещение его вершины, снижение высоты тел позвонков преимущественно в передних отделах (синие стрелки), относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), двояковогнутая форма тел позвонков в поясничном отделе, снижение минеральной плотности костной ткани; Б, В — компьютерная томограмма (КТ) позвоночника пациента 1 — сагиттальный и фронтальный срезы: изменение формы тел позвонков по типу «рыбьих» на сагиттальном срезе и «псевдобабчовидных» на фронтальном (синие стрелки); относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза; Г, Д — магнитно-резонансная томограмма (МРТ) позвоночника пациента 2 — сагиттальный и фронтальный срезы: изменение формы тел позвонков по типу «рыбьих» на сагиттальном срезе и «псевдобабчовидных» на фронтальном (синие стрелки); относительное увеличение высоты межпозвоночных дисков (белые стрелки), общее снижение высоты тел позвонков на вершине грудного кифоза.

Fig. 2. Results of examination of patients 1 and 2 (radiation diagnostics):

Lateral projection radiograph of the thoracic and lumbar spine of Patient 1 (A): increased thoracic kyphosis and caudal displacement of its apex, decreased vertebral body height predominantly in the anterior sections (blue arrows), relative increase in intervertebral disc height (white arrows), double-curved shape of the vertebral bodies in the lumbar region, decreased bone mineral density.

Computed tomography (CT) of the spine of Patient 1 — sagittal and frontal cuts (Б, В): change in the shape of the vertebral bodies to a «fish-like» type on the sagittal cut and «pseudo-butterfly-like» on the frontal (blue arrows); relative increase in intervertebral disc height (white arrows), overall decrease in vertebral body height at the apex of the thoracic kyphosis.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the spine of Patient 2 — sagittal and frontal cuts (Г, Д): change in the shape of the vertebral bodies to a «fish-like» type on the sagittal cut and «pseudo-butterfly-like» on the frontal (blue arrows); relative increase in intervertebral disc height (white arrows), overall decrease in vertebral body height at the apex of the thoracic kyphosis.

и сдвигу рамки считывания. Сообщено только о двух миссенс-заменах, обнаруженных у пациентов с остеодиспластической геродермией в компаунд-гетерозиготном состоянии. Под нашим наблюдением находились два пациента с типичными клиническими проявлениями остеодиспластической геродермии, обусловленной ранее не описанными вариантами в гене *GORAB* в компаунд-гетерозиготном состоянии: с. 170С>G (р.Ser57Ter) и с.790G>С (р.Ala264Pro); с.295С>Т (р.Gln99Ter) и гетерозиготной делецией на хромосоме 1 (размером 7,528), затрагивающей 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*. Обнаруженный нами мис-

сенс-вариант с.790G>С, как и значительное число зарегистрированных к настоящему времени патогенных вариантов, приводил к аминокислотной замене р.Ala264Pro, локализованной в спиральном домене белка, обеспечивающим его взаимодействие с другими белками, в том числе с небольшими ГТФазами — ARF5 и RAB6, которые рекрутируют его для функционирования в аппарате Гольджи [11]. Нами также обнаружены два нонсенс-варианта, приводящие к терминации синтеза белка: р.Ser57Ter и р.Gln99Ter. В проведенных ранее исследованиях белковый блот-анализ лизата фибробластов у пациентов с подобным

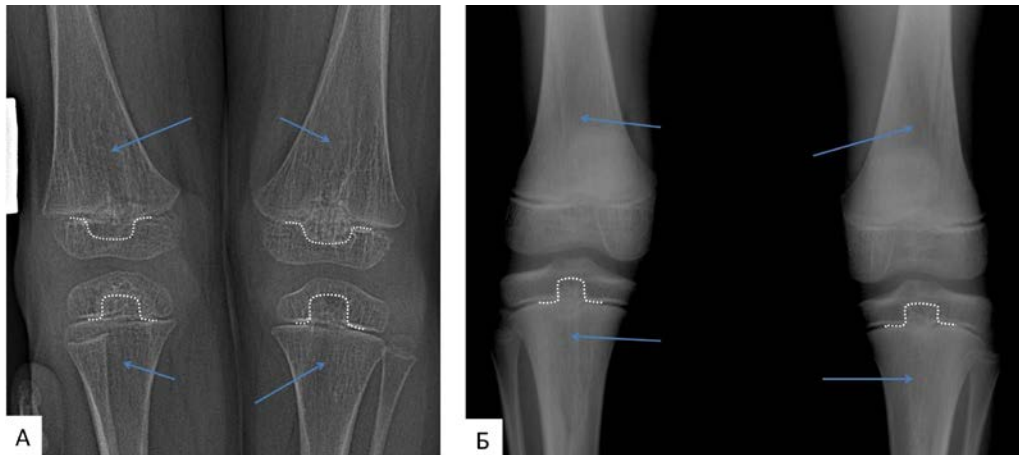


Рис. 3. Рентгенограммы коленных суставов в прямой проекции пациентов 1 (А) и 2 (Б): деформация эпифизарной пластинки роста в виде «вставки» прямоугольной формы, направленной в сторону эпифиза (белые прерывистые линии); снижение минеральной плотности костной ткани, дезорганизация архитектоники в области метафизов бедренных и большеберцовых костей (синие стрелки).

Fig. 3. Anteroposterior radiographs of the knee joints of Patients 1 (A) and 2 (B): deformation of the growth plate in the form of a «insert» of rectangular shape, directed towards the epiphysis (white dashed lines); decreased bone mineral density, disorganization of the structure in the metaphyseal area of the femoral and tibial bones (blue arrows).



Рис. 4. Внешний вид пациента 2 в возрасте 8 лет 10 мес. Объяснения в тексте.

Fig. 4. Appearance of Patient 2 at the age of 8 years and 10 months. Explanation in the text.

типом вариантов в гене *GORAB* выявил полное отсутствие белка *GORAB* [9]. Кроме того, было показано, что такие нуклеотидные варианты приводят к потере функции белка, обуславливая снижение уровня гликозаминогликанов в компартменте Гольджи, задержку протеогликана декорина в фибробластах, дезорганизацию коллагенового матрикса и аберрантную активацию TGF- β , которая нарушает дифференцировку и функцию остеобластов [11]. Обнаруженная нами впервые делеция, захватывающая 1-й и 2-й экзоны гена *GORAB*, обуславливает необходимость функционального анализа для установления ее влияния на функцию белкового продукта гена.

Как и у ранее описанных больных, у наблюдаемых нами пациентов отмечался типичный фенотип, который характеризовался морщинистой кожей, обвисшими щеками, гипоплазией скул и нижней prognатией. Рентгенологические признаки включали врожденный двусторонний вывих бедра, компрессионные переломы тел позвонков у обоих пациентов, перелом левой плечевой кости у пациента 1. Особенностью клинических проявлений было нарушение непрерывности эпифизарной пластинки роста дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости по типу вставки — прямоугольное углубление, выступающее в сторону эпифиза (см. рис. 3). Этот генетический костный маркер специфичен для остеодиспластической геродермии и впервые описан G. Eich [7] в 1996 г. у двух sibсов. Автор предположил, что метафизарный «колышек» представляет собой первичное, зависимое от возраста изменение формы кости, которое возможно обнаружить при рентгенологическом исследовании коленных суставов только в возрасте приблизительно от 4 до 5 лет, но не в младенчестве и после закрытия пластинки зоны роста. Как и у большинства больных, описанных M. Al-Dosari и соавт. в 2009 г. [12], наблюдаемый нами пациент 1 имел косую борозду, идущую от латерального края надглазничного гребня до линии роста волос сверху латерально и до наружного угла глазницы снизу медиально. Эта характерная особенность обычно более выражена в раннем детском возрасте [13].

К настоящему времени описан ряд заболеваний соединительной ткани, сопровождающихся гиперрастяжимостью кожи и гипермобильностью суставов, клинические проявления которых имеют значительное сходство с остеодиспластической геродермией, что затрудняет ее диагностику. Основными из них являются 10 генетических типов синдрома дряблой кожи (*cutis laxa*), синдром морщинистой кожи (OMIM: #278250) и разные типы синдрома Элерса—Данло [14, 15]. Так, наличие у наблюдаемых нами пациентов чрезмерной морщинистой кожи, повышенной слабости суставов и врожденного вывиха тазобедренного сустава на начальных этапах диагностического поиска служило причиной исключения синдрома Элерса—Данло и *Cutis laxa*. Отличительными признаками

для остеодиспластической геродермии были характерные особенности лицевого фенотипа, отсутствие когнитивного дефицита и более тяжелый остеопороз с возникновением спонтанных переломов позвонков и трубчатых костей с раннего детского возраста.

Считается, что патогенетические механизмы синдромов, приводящих к потере эластичности и гиперрастяжимости кожи многообразны и связаны с нарушением функции структурных компонентов эластичных волокон, клеточного транспорта, функции митохондрий и синтеза пролина. Ряд авторов относят остеодиспластическую геродермию к сегментарной форме прогерии, но, как и многочисленные генетически гетерогенные заболевания с прогерией, геродермия характеризуется потерей эластичности кожи и развитием остеопороза с детства, а не в старческом возрасте [16]. Таким образом, дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития этой группы заболеваний в перспективе будет способствовать разработке эффективных способов их коррекции.

Кроме того, у больных остеодиспластической геродермией частота переломов трубчатых костей и тел позвонков с возрастом не снижается; соответственно, ее сложно отличить не только от синдромов с повышенной растяжимостью и эластичностью кожи, но также и от заболеваний, сопровождающихся хрупкостью костей, например от несовершенного остеогенеза, особенно у детей старшего возраста. Так, у наблюдаемых нами пациентов уже в раннем детском возрасте при рентгенологическом обследовании позвоночника были выявлены признаки компрессионных переломов тел позвонков, а у одного из них в возрасте 3,5 года произошел перелом плечевой кости. В отчете R. Takeda и соавт. [8] оценивались эффекты лечения бисфосфонатами у больных остеодиспластической геродермией с рецидивирующими спонтанными переломами и отмечался положительный эффект в виде увеличения минеральной плотности костной ткани. Безусловно, долгосрочные эффекты лечения остеопороза и безопасность использования бисфосфонатов у молодых пациентов с нуклеотидными вариантами в гене *GORAB* еще предстоит оценить.

Таким образом, правильной постановке диагноза остеодиспластической геродермии способствует знание фенотипических особенностей заболевания: характерные черты лица в сочетании с морщинистой кожей и гипермобильностью суставов. При этом существенное значение в диагностике играет тщательный анализ рентгенологических данных, позволяющий выявить специфичный костный маркер в виде метафизарной «вставки» бедренной и большеберцовой кости в области коленных суставов, а также признаки компрессионных переломов тел позвонков у детей раннего возраста. Кроме того, необходимо учитывать нарастающую частоту спонтанных переломов длинных трубчатых костей у детей старшего возраста. Молекулярно-генетическое подтверждение

диагноза имеет ключевое значение в дифференциальной диагностике от других сходных заболеваний, способствует повышению качества медико-генетического консультирования и позволяет проводить пренатальную диагностику в отягощенных семьях.

Заключение

Остеодиспластическая геродермия — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание,

требующее постоянного динамического наблюдения и междисциплинарного взаимодействия специалистов разного профиля: генетиков, педиатров, травматологов-ортопедов. Результаты представленных клинических наблюдений будут способствовать информированности и настороженности практических специалистов в отношении раннего выявления остеодиспластической геродермии, предотвратят отсроченную или ошибочную диагностику.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Geroderma osteodysplastica. Orphanet. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2078 / Ссылка активна на 1.12.2023 г.
2. Rajab A., Kornak U., Budde, B.S., Hoffmann K., Jaeken J., Nurnberg P., Mundlos S. Geroderma osteodysplasticum hereditaria and wrinkly skin syndrome in 22 patients from Oman. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 965–976. DOI: 10.1002/ajmg.a.32143
3. Hunter A.G. Is geroderma osteodysplastica underdiagnosed? *J Med Genet* 1988; 25(12): 854–857.
4. Bamatter F., Franceschetti A., Klein D., Sierro A. Gérodermie ostéodysplasique héréditaire. *Ann Paediatr* 1950; 174: 126–127. Lisker R., Hernandez A., Martínez-Lavin M., Muchnick O., Armas C., Reyes P. et al. Geroderma osteodysplastica hereditaria: report of three affected brothers and literature review. *Am J Med Genet* 1979; 3: 389–395.
5. Hall B.D. Geroderma osteodysplastica: a rare autosomal recessive connective tissue disorder with either variability or heterogeneity or both. *Proc Greenwood Genet* 1983; 2: 101–102.
6. Eich G.F., Steinmann B., Hodler J., Exner G.U., Giedion A. Metaphyseal peg in geroderma osteodysplasticum: a new genetic bone marker and a specific finding? *Am J Med Genet* 1996; 63: 62–67. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960503)63:1<62::AID-AJMG13>3.0.CO;2-S
7. Takeda R., Takagi M., Shinohara H., Futagawa H., Narumi S., Hasegawa T. et al. Novel compound heterozygous mutations identified by whole exome sequencing in a Japanese patient with geroderma osteodysplastica. *Eur J Med Genet* 2017; 60(12): 635–638. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.08.002
8. Hennies H.C., Kornak U., Zhang H., Egerer J., Zhang X., Seifert W. et al. Geroderma osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nature Genet* 2008; 40: 1410–1412. DOI: 10.1038/ng.252
9. Unger S., Ferreira C.R., Mortier G.R., Ali H., Bertola D.R., Calder A. et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet Part A* 2023; 191A: 1164–1209. DOI: 10.1002/AJMG.A.63132
10. Chan W.L., Steiner M., Witkos T., Egerer J., Busse B., Mizumoto S. et al. Impaired proteoglycan glycosylation, elevated TGF- β signaling, and abnormal osteoblast differentiation as the basis for bone fragility in a mouse model for geroderma osteodysplastica. *PLOS Genetics* 2018; 14(3): e1007242. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007242
11. Al-Dosari M., Alkuraya F.S. A novel missense mutation in SCYL1BP1 produces geroderma osteodysplastica phenotype indistinguishable from that caused by nullimorphic mutations. *Am J Med Genet* 2009; 149A: 2093–2098. DOI: 10.1002/ajmg.a.32874
12. Morava É., Guillard M., Lefebvre D., Wevers R.A. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 2009; 17, 1099–1110. DOI: 10.1038/ejhg.2009.22
13. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 22–30. [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021; 66(1): 22–30. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-22-30
14. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Забродина А.Р., Дживанширян Г.В., Боченков С.В. Клинические проявления и дифференциальная диагностика редкой формы наследственной дисплазии соединительной ткани — синдрома вялой кожи (Cutis laxa). *Педиатрия Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2023; 102(6): 181–187. [Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Zabolodina A.R., Dzhiban-shiryan G.V., Bochenkov S.V. Clinical manifestations and differential diagnosis of a rare form of hereditary connective tissue dysplasia — Cutis laxa syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2023; 102(6): 181–187. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-181-187. (in Russ.)]
15. Grelet M., Blanck V., Sigaudy S., Philip N., Giuliano F., Khachnaoui K. et al. Outcomes of 4 years of molecular genetic diagnosis on a panel of genes involved in premature aging syndromes, including laminopathies and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 288. DOI: 10.1186/s13023-019-1189-z

Авторы статьи выражают благодарность Благотворительному фонду медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», при поддержке которого выполнено полное секвенирование генома.

Поступила: 17.12.23

Received on: 2023.12.17

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.