

X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа

О. Ч. Мазур¹, С. В. Байко², А. В. Кильчевский¹, Е. П. Михаленко¹, С. Л. Морозов^{3,4},
Ю. С. Станкевич¹, Т. С. Курсова³, Ю. А. Полещук⁵

¹Институт генетики и цитологии Национальной академии наук, Минск, Беларусь;

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;

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

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵УЗ «2-я городская детская клиническая больница», Минск, Беларусь

X-linked frontometaphyseal dysplasia 1

O. Ch. Mazur¹, S. V. Baiko², A. V. Kilchevsky¹, E. P. Mikhailenko¹, S. L. Morozov^{3,4},
Yu. S. Stankevich¹, T. S. Kursova³, Yu. A. Poleshchuk⁵

¹The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

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

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵2nd City Pediatric Clinical Hospital, Minsk, Belarus

X-сцепленные филаминопатии представляют собой разнообразную группу редких (орфанных) заболеваний, вызванных мутациями гена *FLNA*, кодирующего активсвязывающий белок цитоскелета филамин А. Патогенные варианты этого гена вызывают широкий спектр генетических синдромов с признаками поражения органов и систем: костные дисплазии, аномалии сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей. К группе X-сцепленных филаминопатий относится фронтометафизарная дисплазия 1-го типа (ОММ 305620). Представлен клинический случай мальчика 15 лет с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей: клапаны задней уретры, двусторонний мегауретер, нейрогенный мочевой пузырь. Кроме того, у пациента имелся врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, а также вторичный хронический рубцово-зернистый стеноз гортани. Фенотипические отклонения проявлялись аномалиями скелета, которые включали лицевой дисморфизм — выступающие надбровные дуги, широкую переносицу, орбитальный гипертелоризм, маленький заостренный подбородок; сколиоз высокой степени; вальгусную деформацию нижних конечностей; контрактуры различных суставов. У ребенка отмечалась низкорослость и имелись множественные врожденные особенности развития. Полноэкзомное секвенирование нового поколения (Illumina, NextSeq 550) позволило обнаружить несинимичный гемизиготный вариант гена *FLNA*: с.3557G>A (p.S1186L, rs137853312). Выявленная мутация подтверждена секвенированием по Сэнгеру. Проведено генетическое тестирование родителей, и у матери пациента обнаружена гемизиготная мутация с.3557G>A. Использование секвенирования нового поколения позволяет выявить редкие наследственные синдромы и поставить точный диагноз, что очень важно для выбора правильной тактики ведения больного.

Ключевые слова: дети, фронтометафизарная дисплазия 1-го типа, лицевой дисморфизм, врожденные аномалии мочевых путей и почек, врожденный порок сердца, костная дисплазия, полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Мазур О. Ч., Байко С. В., Кильчевский А. В., Михаленко Е. П., Морозов С. Л., Станкевич Ю. С., Курсова Т. С., Полещук Ю. А. X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(3): 110–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-110-117

X-linked filaminopathies are a diverse group of orphan diseases caused by mutations in the *FLNA* gene which encodes the cytoskeletal actin-binding protein filamin A. Pathogenic variants in this gene cause a wide range of genetic syndromes with signs of organ and tissue damage — skeletal dysplasia, cardiovascular and renal abnormalities. One of a group X-linked filaminopathies is frontometaphyseal dysplasia 1 (OMIM 305620). A clinical case of a 15-year-old boy with congenital anomalies of the kidney and urinary tract: posterior urethral valves, bilateral megaureter, neurogenic bladder was presented. In addition, the patient had congenital heart disease: atrial septal defect, valvular pulmonary artery stenosis and secondary chronic cicatricial-granular stenosis of the larynx. Phenotypic deviations were manifested by skeletal abnormalities that included facial dysmorphism — prominent brow ridges, wide bridge of the nose, orbital hypertelorism, small pointed chin; high-degree scoliosis; valgus deformity of the lower extremities; contractures of various joints. The child was short stature and had multiple congenital developmental features. New-generation whole-exome sequencing (Illumina, NextSeq 550) made it possible to detect a non-synonymous hemizygous variant of the *FLNA* gene: c.3557G>A (p.S1186L, rs137853312). The identified mutation was confirmed by Sanger sequencing. Genetic testing of the parents was carried out and the c.3557G>A hemizygous mutation was found in the patient's mother. The use of NGS makes it possible to identify rare hereditary syndromes and make an accurate diagnosis, which is very important for choosing the right management of patient.

Key words: children, frontometaphyseal dysplasia type 1, facial dysmorphism, congenital anomalies of the urinary tract and kidneys, congenital heart disease, bone dysplasia, whole exome sequencing.

For citation: Mazur O. Ch., Baiko S. V., Kilchevsky A. V., Mikhailenko E. P., Morozov S. L., Stankevich Y. S., Kursova T. S., Poleshchuk Yu. A. X-linked frontometaphyseal dysplasia 1. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(3): 110–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-3-110-117

В 1969 г. ученые из города Миннеаполис (США) Роберт Горлин и Михаэль Кохен (R. Gorlin и M. Cohen) опубликовали статью под названием: «Фронтометафизарная дисплазия. Новый синдром», в которой описали нигде ранее не упомянутое сочетание симптомов: заметно выступающие надбровные дуги, нейросенсорная тугоухость, деформация скелета с множественными контрактурами и врожденный порок сердца [1]. Заболевание выявили у 19-летнего юноши, в семье которого никто подобных симптомов не имел. Помимо упомянутых признаков, отмечалось недоразвитие наружных половых органов и крипторхизм, арахнодактилия, гипотрофия скелетных мышц и характерные челюстно-лицевые проявления (неправильный прикус, агенезия постоянных зубов и сохраненные молочные зубы). Интеллект оставался в пределах нормы, и мальчик обучался в школе бизнеса. На основании ключевых отличительных черт (выступающие надбровные дуги лобной кости и истончение метафизов на рентгенограммах) исследователи назвали данный синдром фронтометафизарной дисплазией.

Фронтометафизарная дисплазия 1-го типа относится к X-сцепленным филаминопатиям, которые развиваются вследствие мутаций в гене филамина A *FLNA*. Дефекты этого гена служат причиной ряда синдромов, в том числе перивентрикулярных

узловых гетеротопий (periventricular nodular heterotopia type 1 и 4), X-сцепленной дисплазии клапанов сердца, отопалатодигитальных синдромов (otopalatodigital syndrome, type 1 и 2), фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, синдрома Мельника–Нидлса (Melnick–Needles syndrome), кожно-пальцевой дисплазии (digitocutaneous dysplasia, ранее называвшейся терминальной костной дисплазией), врожденного синдрома короткой кишки, также называемого X-сцепленной врожденной идиопатической кишечной псевдообструкцией [2–5]. В связи с локализацией гена на X-хромосоме и ее асимметричной инактивацией у женщин наблюдается широкая фенотипическая вариабельность, в то время как у большинства мужчин мутации часто являются летальными внутриутробно или в младенчестве либо представляют собой очень редкие жизнеспособные фенотипы [3, 6].

С 1969 г. и по сей день в литературе описано чуть более 100 клинических случаев филаминопатий, среди которых не более 15 с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа [7–11]. Целью настоящей работы было обобщение данных литературы по фенотипическим проявлениям и особенностям генетической диагностики фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, а также представление клинического случая ребенка с этим заболеванием и врожденными аномалиями мочевых путей и почек.

Этиопатогенез фронтометафизарной дисплазии

Фронтометафизарная дисплазия — гетерогенная группа заболеваний, обусловленная мутациями в генах *FLNA*, *MAP3K7* и *TAB2* [12, 13]. Заболевание представлено тремя вариантами (1, 2 и 3), отличающимися типом наследования и геном, в котором произошла мутация. Мутации гена *MAP3K7* приводят к развитию фронтометафизарной дисплазии 2-го типа, а гена *TAB2* — фронтометафизарной дисплазии 3-го типа. Фронтометафизарные дисплазии 2-го и 3-го типов имеют аутосомно-доминантный тип наследования [14]. Фронтометафизарная дисплазия 1-го типа относится к ухо-небно-пальцевому спектру расстройств (X-otopalatodigital spectrum disorders), включающему также отопалатодигитальные синдромы, синдром Мельника–Нидлса, кожно-пальцевую дисплазию, которые имеют общие клинические проявления: нарушения слуха ввиду пороков развития слуховых косточек и аномалии строения скелета [15].

Ген *FLNA* расположен на хромосоме Xq28 и состоит из 47 экзонов с двумя транскриптами. Оба транскрипта кодируют образование филамина А (рис. 1), который является белком цитоскелета и участвует в регуляции адгезии и миграции клеток во время эмбриогенеза, развитии сердечно-сосудистой системы и поддержании целостности соединительной ткани. Филамин А в соединении с активном образует разветвленную сеть волокон, которая составляет основу цитоскелета [16–18].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Байко Сергей Валерьевич — д.м.н., проф. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5860–856X
e-mail: baiko@yandex.ru

220016 Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83

Мазур Оксана Чеславовна — науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0000–0002–6093–4548

Кильчевский Александр Владимирович — д.б.н., акад. Национальной академии наук Беларуси, зам. председателя Президиума НАН Беларуси, ORCID: 0000–0002–0175–9786.

Михаленко Елена Петровна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0000–0003–4543–2862

Станкевич Юлия Сергеевна — мл. науч. сотр. лаборатории экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси, ORCID: 0009–0004–1675–3987

220072 Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им профессора М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–0942–0103

Тел.: +7 (903) 1387732, e-mail: mser@list.ru

Курсова Татьяна Сергеевна — лаборант-исследователь отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–2059–8121

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Полещук Юлия Анатольевна — врач 2-й городской детской клинической больницы Минска, ORCID: 0009–0002–2279–9979

220020 Беларусь, Минск, ул. Нарочанская, д. 17

Мутации в гене *FLNA* с развитием фронтометафизарной дисплазии I-го типа приводят к усилению активности филамина А и приобретению несвойственных для белка функций («мутации приобретения функции») с возникновением множественных изменений структуры и функции тканей, включая костную [4, 7, 14, 17, 18]. Белок *FLNA* состоит из двух субъединиц (см. рис. 1), каждая из которых содержит N-концевой актинсвязывающий домен (ABD), за которым следуют 24 повторяющихся иммуноглобулиновых (Ig) домена, каждый из которых включает около 96 аминокислот [18]. Между доменами 15 и 16, а также 23 и 24 имеются два коротких участка с уникальной последовательностью, которые разделяют каждую субъединицу белка на сегменты ROD1 (домены 1–15) и ROD2 (домены 16–23), а также на С-концевой повтор (24-й) — сайт димеризации субъединиц [16–18].

Благодаря своей V-образной гибкой структуре основная функция *FLNA* заключается в сшивании актиновых нитей для обеспечения целостности мембраны, защиты клеток от механического стресса и поддержания формы клеток. Кроме того, филамин А соединяет трансмембранные каналы и рецепторы с подкорковым актиновым цитоскелетом. Способность *FLNA* связываться с несколькими внутриклеточными белками придает ему способность работать в качестве каркаса для различных сигнальных путей: участвовать в регуляции и интеграции множества процессов в клетках, включая миграцию, адгезию, дифференцировку, пролиферацию и транскрипцию [16–18].

Мутации *FLNA*, вызывающие фронтометафизарную дисплазию I-го типа, в отличие от других отопалато-дигитальных синдромов, широко распространены по всему гену и обуславливают белковые изменения в кластерах ABD, ROD-1 (домены 3, 9, 10, 14, 15) и ROD-2 (21, 22 и 23; см. рис. 1) [18].

Клинические проявления и диагностика фронтометафизарной дисплазии

Фронтометафизарная дисплазия I-го типа характеризуется системной дисплазией костной ткани, глухотой и пороками развития органов мочеполовой системы [19]. Симптомы поражения различных органов и систем у мужчин с указанным заболеванием обычно более выражены, чем у женщин [20–22]. Это подтверждает клинический случай описания рождения 3 детей, унаследовавших от матери фронтометафизарную дисплазию I-го типа: у девочки отмечались лишь выступающие надбровные дуги, а два младших близнеца мужского пола, помимо характерных скелетных нарушений, имели несовместимые с жизнью пороки развития сердца и почек [21]. Кроме того, у лиц мужского пола чаще проявляются пороки развития мочевой системы (уретральная и/или мочеточниковая обструкция, чаще в области пузырно-

мочеточникового соединения), врожденные пороки сердца и тугоухость (сенсоневральная, кондуктивная или смешанная) [23].

Нарушение слуха, исходя из описания нескольких клинических случаев, манифестирует в более позднем возрасте, чем иные проявления [1, 24]. Из патологии опорно-двигательного аппарата выделяют множественные контрактуры крупных и мелких суставов, арахнодактилию и гипотрофию скелетных мышц [1, 24]. Клинически значимым проявлением фронтометафизарной дисплазии I-го типа могут быть искривления позвоночника в виде быстро прогрессирующего кифосколиоза, торсионного грудно-поясничного сколиоза, которые требуют оперативной коррекции уже через 4–5 лет от появления первых изменений [24, 25].

Описан случай ошибочной диагностики синдрома Марфана у пациента с фронтометафизарной дисплазией I-го типа ввиду наличия арахнодактилии,

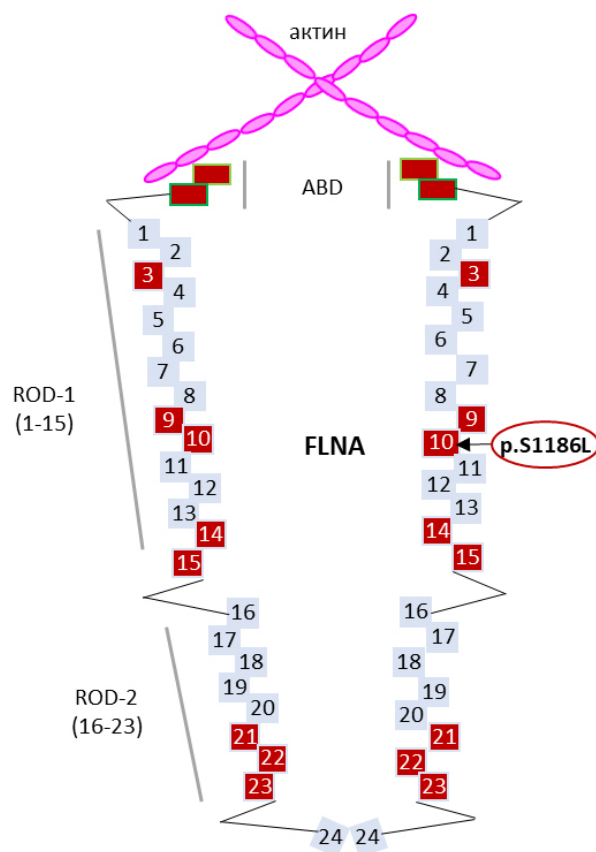


Рис. 1. Строение белка филамина А (FLNA).

Красным цветом выделены домены, наиболее часто изменяющиеся при мутации гена *FLNA* с развитием фронтометафизарной дисплазии I-го типа (адаптировано по [16, 18]).

Fig. 1. Filamin A structure (FLNA).

The domains that most often change during mutation of the *FLNA* gene with the development of frontometaphyseal dysplasia type 1 are highlighted in red (adapted from [16, 18]).

изменений опорно-двигательного аппарата и пролапса митрального клапана [24]. Некоторые исследователи считают патогномоничным для заболевания симптом длинных I и II пальцев на ступнях [23].

Для этого синдрома нехарактерны проявления нарушений центральной нервной системы (ЦНС), в том числе ментальные нарушения, однако описан случай с поражением ЦНС в виде краниосиностоза и мальформации Арнольда—Киари 1-го типа в сочетании с сирингомиелией [26]. Т. Kanemura и соавт. [27] считают отличительной особенностью фронтометафизарной дисплазии 1-го типа увеличение переднезаднего размера основания черепа и уменьшение поперечного размера верхней челюсти по данным рентгенографии.

Кроме того, к очень частым проявлениям фронтометафизарной дисплазии 1-го типа, по мнению R.B. Glass и K.N. Rosenbaum [21], можно отнести особенности отхождения ребер от позвоночного столба в виде «вешалки» при рентгенологическом исследовании [19]. Для черепов пациентов с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа, по данным рентгенологических исследований, характерен выраженный гиперостоз надбровных дуг и области черепных швов, а также склерозирование области основания черепа [22]. R.B. Glass и K.N. Rosenbaum [21] также считают, что наличие костной шпоры на подбородке по данным рентгенографии костей черепа служит патогномоничным признаком заболевания. Авторы также считают характерным признаком фронтометафизарной дисплазией 1-го типа у новорожденных увеличение плотности костной ткани.

Лечение

Лечение данного синдрома только симптоматическое и заключается в коррекции соответствующих пороков развития систем и органов с целью достижения максимально возможного качества жизни.

Клинический случай. Пациент К. (рис. 2; см. таблицу), 15 лет (07.2007 г.р.) с рождения наблюдается во 2-й городской детской клинической больнице Минска (2 ГДКБ) с диагнозом на момент последней госпитализации: врожденные аномалии мочевых путей (клапаны задней уретры, двусторонний мегауретер, нейрогенный мочевой пузырь), вторичный пиелонефрит, рецидивирующее течение. Хроническая болезнь почек С3аА2 (расчетная скорость клубочковой фильтрации — рСКФ_{ш-л} 40,7 мл/мин/1,73 м²). Состояние после множества реконструктивных операций на мочевых путях: трансуретральное рассечение клапанов задней уретры, антирефлюксная операция по Леадбеттера—Политано, илеоцистоаугментация, аппендикозикостомия по Митрофанову. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки, клапанный стеноз легочной артерии, состояние после оперативного лечения. Вторичный хронический

Таблица. Сравнение фенотипов фронтометафизарной дисплазией 1-го типа в ОММ и у пациента К.

Table. Comparison of frontometaphyseal dysplasia I phenotypes in OMIM and in patient K.

Клинический синописис ОММ	Фенотип
Лицо	
грубые черты лица	Да
выдающиеся надглазничные гребни	Да
гипертелоризм	Да
широкая переносица	Да
маленький заостренный подбородок	Да
Зубы	
селективная агенезия	Да
задержка прорезывания зубов	Да
сохранение молочных зубов	Да
неправильный прикус	Да
Скелет	
сколиоз	Да
крыловидные лопатки	Да
вальгусная деформация нижних конечностей	Да
большой размер стопы (39-й размер при росте 150 см)	Да
частичное сращение предплюсны	Да
локтевые контрактуры	Да
нарушение супинации/пронации	Да
арахнодактилия	Да
широкие и удлинненные фаланги	Да
прогрессирующая контрактура пальцев	Да
частичное сращение запястных костей	Да
Сердце	
пролапс митрального клапана	Да
ДМПП (хирургическое лечение)	Да
Дыхательные пути	
сужение подскладочного отдела трахеи	Да
Почки	
клапаны задней уретры (хирургическое лечение)	Да
мегауретер	Да
Мышцы	
атрофия мышц, чаще нижних и верхних конечностей	Нет
Слух	
прогрессирующая тугоухость	Нет
Неврология	
умственная отсталость	Нет

рубцово-гранулярный стеноз гортани, состояние после восстановления просвета гортани и трахеи. Врожденные аномалии развития грудного и поясничного отделов позвоночника с нарушением формы и сегментации. Правосторонняя сколиотическая деформация позвоночника (основная дуга L_1 70°) 4-й степени с кифотической деформацией нижнегруднопоясничного отдела позвоночника (60°) 4-й степени. Прогрессирующая нестабильная форма. Вальгусная деформация левого и правого коленного суставов, состояние после оперативного лечения. Начальные дистрофические изменения (остеохондроз) в двигательном сегменте L_1-L_{II} . Выраженная низкорослость смешанного генеза. Множественные врожденные особенности развития.

Из анамнеза жизни известно, что беременность у матери ребенка протекала с некоторыми особенностями: на сроке 13 нед проведено удаление кисты правого яичника из-за ее больших размеров и давления на плод, на сроке 14–15 нед мать перенесла грипп. Мальчик родился в срок путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3480 г, длина 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении у ребенка отмечался лицевой дисморфизм: верхняя челюсть заметно выступала вперед.

На 35-й день жизни появилось прерывистое, болезненное мочеиспускание и пациент был госпитализирован во 2 ГКБ с диагнозом: двусторонний мегауретер, гидронефроз, вторичный пиелонефрит. Ребенку неоднократно выполнялись операции на мочевых путях: двусторонняя нефростомия (10.2007, 04.2008), антирефлюксная операция по Леадбеттера–Политано (05.2008), лазерное рассечение клапанов задней уретры (9.2008). Травматическое повреждение гортани при проведении интубации трахеи (10.2007) привело к хроническому рубцово-гранулярному стенозу и потребовало наложения трахеостомы, которую удалось закрыть только через 2,8 года (6.2010). В 2-летнем возрасте ребенку была выполнена коррекция дефекта межпредсердной перегородки и клапанного стеноза легочной артерии.

С 6 лет родители стали отмечать вальгусную деформацию левого коленного сустава, детским ортопедом рекомендовано проведение корригирующей остеотомии. После коррекции непродолжительное время сохранялась положительная динамика, однако через 6 мес деформация появилась уже с обеих сторон, после чего было проведено повторное хирургическое вмешательство — установление титановых пластин в зоны роста. Последняя операция оказалась



Рис. 2. Фенотипические проявления фронтметафизарной дисплазии 1-го типа у ребенка К.

а, б — заметно выступающие надбровные дуги, микрогнатия; в — нарушение прикуса, деформация молочных зубов; г — тяжелый сколиоз, крыловидные лопатки; д — вальгусная деформация нижних конечностей; е, ж — длинные вторые пальцы стоп, частичная синдактилия II и III пальца стоп; з, и — арахнодактилия, двусторонние контрактуры проксимальных межфаланговых суставов V пальцев кистей (получено письменное разрешение от родителей ребенка на демонстрацию фото ребенка, включая лицо).

Fig. 2. Frontometaphyseal dysplasia type 1 phenotype in child K.:

а, б — noticeably protruding brow ridges, micrognathia; в — malocclusion, deformation of baby teeth; г — severe scoliosis, pterygoid blades; д — valgus deformity of the lower extremities; е, ж — long second toes, partial syndactyly of the second and third toes; з, и — arachnodactyly, bilateral contractures of the proximal interphalangeal joints of the fifth fingers (written permission has been received from the child's parents to display a photo of the child, including the face).

успешной, и деформация нижних конечностей визуально практически не определялась и в дальнейшем не прогрессировала (см. рис. 2, д).

В 8-летнем возрасте ребенку проведены реконструктивные операции на мочевых путях: илеоцистоаугментация и аппендикovesикостомия по Митрофанову. Несмотря на это, скорость клубочковой фильтрации прогрессивно снижалась.

С возраста 9 лет стала отмечаться деформация позвоночника, диагностированы грудной кифоз, поясничный гиперлордоз, выраженная S-образная сколиотическая деформация (см. рис. 2, г). С этого же возраста пациент стал отставать в росте от сверстников, диагностирована выраженная низкорослость смешанного генеза. В возрасте 13 лет выявлена частичная адентия постоянных зубов, нарушение соотношения зубных дуг, прикуса и положения зубов (см. рис. 2, в).

При осмотре подростка обращают внимание проявления лицевого дисморфизма: выступающие надбровные дуги, широкая переносица, признаки орбитального гипертелоризма, маленький заостренный подбородок (см. рис. 2, а, б). У пациента отсутствуют постоянные и сохранены молочные зубы, отмечается выраженная деформация грудной клетки и позвоночника (см. рис. 2, г), левый и правый коленные суставы имеют признаки вальгусной деформации (см. рис. 2, д), II и III пальцы на стопе удлинены и сращены (см. рис. 2, е, ж). Отмечаются нарушение пронации локтевых суставов (определяются контрактуры), удлиненные и широкие фаланги пальцев

рук, есть признаки арахнодактилии и контрактуры V пальца правой руки (см. рис. 2, з, и).

Патология слуха у ребенка не выявлена, интеллектуальное развитие соответствует возрасту (см. таблицу). Масса тела 38 кг (SDS= -2,43), рост 150 см. (SDS= -2,48), размер ноги при относительно невысоком росте 39.

В 2022 г. с учетом наличия множественных врожденных особенностей развития, системности поражения различных органов (пороки развития мочевой системы и сердца, тяжелые изменения костной системы, низкорослость) было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования. После получения информированного согласия законных представителей ребенку проведено полноэкзомное секвенирование по протоколу Exome sequencing Nextera plus IDT на платформе NextSeq 550 (Illumina). Биоинформатическая обработка полученных fastQ-файлов была проведена в облачном сервере BaseSpace, в приложении Dragene (Illumina) — пайплайн Dragene Enrichment версии 4.0.3. Аннотирование полученных данных осуществлялось в онлайн-сервисе Wannovar. Полученные vcf-файлы фильтровались согласно разработанному алгоритму, включавшему анализ 101 гена, ассоциированного с врожденными аномалиями мочевых путей и почек, согласно рекомендациям NHS GMS Panel Resource (<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/234>). Поскольку поиск патогенных вариантов в данном фильтре не дал положительных результатов, был

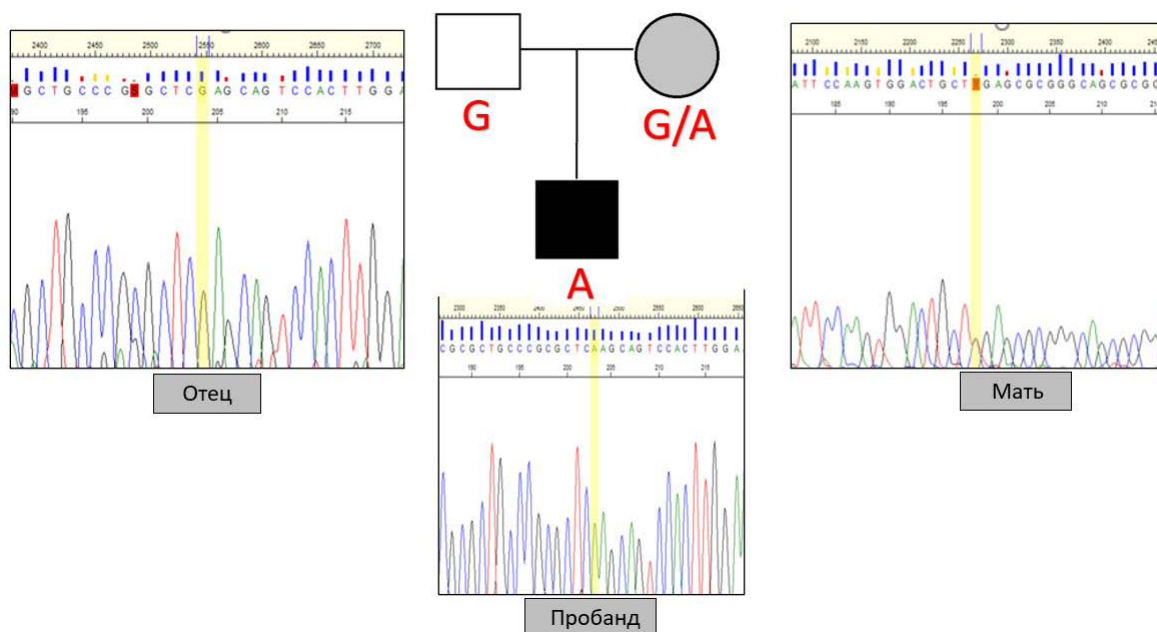


Рис. 3. Секвенирование гена FLNA по Сэнгеру: электрофореграммы семьи пациента с фронтметафизарной дисплазией 1-го типа. G — здоровый аллель, A — мутантный аллель.

Fig. 3. Sanger sequencing of the FLNA gene: electropherograms of the family of a patient with frontometaphyseal dysplasia type 1. G — healthy allele, A — mutant allele.

проведен поиск патогенных вариантов в полном vcf-файле. Секвенирование по Сэнгеру в гене *FLNA* проводилось с использованием генетического анализатора ABI PRISM 3500 Applied Biosystems (Thermo Fisher).

В результате генетического исследования у пациента был выявлен несинонимичный гомизиготный вариант в 22-м экзоне гена *FLNA* (см. рис. 1): с.3557G>A (p.S1186L) с частотой в популяции 0,000009%. Выявленная мутация подтверждена прямым секвенированием по Сэнгеру у ребенка и его матери (рис. 3). Фенотипически у матери ребенка имеются проявления лицевого дисморфизма в виде выраженных надбровных валиков и гипертелоризма. При устном опросе мать отрицала наличие существенных проблем со здоровьем.

Обнаруженный вариант нуклеотидной замены в гене *FLNA* — известный патогенный вариант, зафиксированный в базе данных ClinVar и относящийся к группе X-сцепленных филаминопатий [12, 23, 28, 29]. Согласно базе данных Varsome известно о 311 патогенных и вероятно патогенных вариантах в гене *FLNA* (включая варианты, смоделированные *in silico*). Патогенный вариант с. 3557G>A,

вызывающий фронтометафизарную дисплазию 1-го типа, относится к мутации с усилением функции гена и упоминается только в 7 источниках литературы [3, 6, 21, 28–31].

На основании клинических и генетических результатов обследования ребенку был выставлен окончательный диагноз «X-сцепленная фронтометафизарная дисплазия 1-го типа» (MIM 305620).

Заключение

В связи с широкой фенотипической разнородностью и очень редкой встречаемостью фронтометафизарной дисплазии 1-го типа постановка точного диагноза без таких дополнительных диагностических инструментов, как NGS, бывает затруднительна. Возможность применения современных генетических методов позволяет выявить причинный ген при наследственных синдромах, поставить точный диагноз, оценить прогноз заболевания и возможные лечебные мероприятия. Полученные нами данные о фенотипе пациента с фронтометафизарной дисплазией 1-го типа пополняют информацию о клинической характеристике данной патологии и вносят вклад в разработку алгоритма диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Gorlin R.J., Cohen M.M. Jr. Frontometaphyseal dysplasia. A Onev syndrome. *Am J Dis Child* 1969; 118(3): 487–494. DOI: 10.1001/archpedi.1969.02100040489014
- Robertson S.P., Jenkins Z.A., Morgan T., Adès L., Aftimos S., Boute O. et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in *FLNA* and phenotypic diversity. *Am J Med Genet A* 2006; 140(16): 1726–1736. DOI: 10.1002/ajmg.a.31322
- Wade E.M., Jenkins Z.A., Morgan T., Gimenez G., Gibson H., Peng H. et al. Exon skip-inducing variants in *FLNA* in an attenuated form of frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2021; 185(12): 3675–3682. DOI: 10.1002/ajmg.a.62424.
- FLNA* filamin A. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2316/> / Ссылка активна на 08.01.2024 г.
- Wade E.M., Halliday B.J., Jenkins Z.A., O'Neill A.C., Robertson S.P. The X-linked filaminopathies: Synergistic insights from clinical and molecular analysis. *Hum Mutat* 2020; 41(5): 865–883. DOI: 10.1002/humu.24002
- Iqbal N.S., Jascur T.A., Harrison S.M., Edwards A.B., Smith L.T., Choi E.S. et al. Prune belly syndrome in surviving males can be caused by Hemizygous missense mutations in the X-linked Filamin A gene. *BMC Med Genet* 2020; 21(1): 38. DOI: 10.1186/s12881-020-0973-x
- Robertson S.P. Otopalatodigital syndrome spectrum disorders: otopalatodigital syndrome types 1 and 2, frontometaphyseal dysplasia and Melnick-Needles syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(1): 3–9. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201654
- Kim J., Lee D.W., Jang D.H. Case Report: Pansynostosis, Chiari I Malformation and Syringomyelia in a Child With Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 574402. DOI: 10.3389/fped.2021.574402
- Ye Q., Zhao J., Chang G., Wang Y., Ding Y., Li J. et al. [Frontometaphyseal dysplasia 1 caused by variant of *FLNA* gene in a case]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021; 38(4): 355–358. (Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20200523-00374
- Kim J., Lee D.W., Jang J.H., Kim M., Yim J., Jang D.H. Case Report: Co-occurrence of Duchenne Muscular Dystrophy and Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 628190. DOI: 10.3389/fped.2021.628190
- Yapjajakis C., Vylliotis A., Angelopoulou A., Adamopoulou M., Chrousos G.P., Voumvourakis C. Phenotype and Genotype Study in a Case of Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1339: 319–323. DOI: 10.1007/978-3-030-78787-5_38
- Robertson S.P., Twigg S.R., Sutherland-Smith A.J., Biancalana V., Gorlin R.J., Horn D. et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003; 33(4): 487–491. DOI: 10.1038/ng1119
- Wade E.M., Daniel P.B., Jenkins Z.A., McInerney-Leo A., Leo P., Morgan T. et al. Mutations in *MAP3K7* that alter the activity of the TAK1 signaling complex cause frontometaphyseal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 392–406. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.024
- Frontometaphyseal dysplasia. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/frontometaphyseal-dysplasia/#inheritance/> / Ссылка активна на 08.01.2024 г.
- Robertson S. X-Linked Otopalatodigital Spectrum Disorders. 2005 Nov 30 [Updated 2019 Oct 3]. In: M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzazadeh et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1393>.
- Nakamura F., Stossel T.P., Hartwig J.H. The filamins: organizers of cell structure and function. *Cell Adh Migr* 2011; 5(2): 160–169. DOI: 10.4161/cam.5.2.14401
- Baldassarre M., Razinia Z., Burande C.F., Lamsoul I., Lutz P.G., Calderwood D.A. Filamins regulate cell spreading and initiation of cell migration. *PLoS One* 2009; 4(11): e7830. DOI: 10.1371/journal.pone.0007830

18. Zhou J., Kang X., An H., Lv Y., Liu X. The function and pathogenic mechanism of filamin A. *Gene* 2021; 784: 145575. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145575
19. Frontometaphyseal dysplasia 1; FMD1. <https://www.omim.org/entry/305620?search=FMD1&highlight=fmd1> / Ссылка активна на 31.01.2024 г.
20. Gorlin R.J., Winter R.B. Frontometaphyseal dysplasia — evidence for X-linked inheritance. *Am J Med Genet* 1980; 5(1): 81–84. DOI: 10.1002/ajmg.1320050111
21. Glass R.B., Rosenbaum K.N. Frontometaphyseal dysplasia: neonatal radiographic diagnosis. *Am J Med Genet* 1995; 57(1): 1–5. DOI: 10.1002/ajmg.1320570102
22. Morava E., Illés T., Weisenbach J., Kárteszi J., Kosztolányi G. Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet A* 2003; 116A(3): 272–277. DOI: 10.1002/ajmg.a.10831
23. Dissanayake R., Senanayake M.P., Fernando J., Robertson S.P., Dissanayake V.H.W., Sirisena N.D. Frontometaphyseal dysplasia 1 in a patient from Sri Lanka. *Am J Med Genet A* 2021; 185(4): 1317–1320. DOI: 10.1002/ajmg.a.62058
24. Morava E., Illés T., Weisenbach J., Kárteszi J., Kosztolányi G. Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet A* 2003; 116A(3): 272–277. DOI: 10.1002/ajmg.a.10831
25. Medlar R.C., Crawford A.H. Frontometaphyseal dysplasia presenting as scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(3): 392–394.
26. Kim J., Lee D.W., Jang D.H. Case Report: Pansynostosis, Chiari I Malformation and Syringomyelia in a Child With Frontometaphyseal Dysplasia 1. *Front Pediatr* 2021; 9: 574402. DOI: 10.3389/fped.2021.574402
27. Kanemura T., Orii T., Ohtani M. Frontometaphyseal dysplasia with congenital urinary tract malformations. *Clin Genet* 1979; 16(6): 399–404. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1979.tb01348.x
28. Giuliano F., Collignon P., Paquis-Flucklinger V., Bardot J., Philip N. A new three-generational family with frontometaphyseal dysplasia, male-to-female transmission, and a previously reported FLNA mutation. *Am J Med Genet A* 2005; 132A(2): 222. DOI: 10.1002/ajmg.a.30396
29. Zenker M., Nährlich L., Sticht H., Reis A., Horn D. Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet A* 2006; 140(10): 1069–1073. DOI: 10.1002/ajmg.a.31213
30. Narang A., Uppilli B., Vivekanand A., Naushin S., Yadav A., Singhal K. et al. Frequency spectrum of rare and clinically relevant markers in multiethnic Indian populations (ClinIndb): A resource for genomic medicine in India. *Hum Mutat* 2020; 41(11): 1833–1847. DOI: 10.1002/humu.24102
31. Ehrenstein T., Mäurer J., Liokumowitsch M., Mack M., Felix R., Bier J. CT and MR findings in frontometaphyseal dysplasia. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(2): 218–220. DOI: 10.1097/00004728-199703000-00009

Поступила: 13.02.24

Received on: 2024.02.13

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.