

Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене *MORC2*

Е.А. Николаева^{1, 2}, Г.В. Дживанширян^{1, 2}, О.Н. Комарова¹, С.В. Боченков¹, А.Ю. Никольская², Д.Ю. Токарева², В.Ю. Воинова¹

¹ОСП «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;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Developmental disorder and facial dysmorphism syndrome caused by a mutation in the *MORC2* gene

Е.А. Nikolaeva^{1,2}, G.V. Dzhivanshirian^{1,2}, O.N. Komarova¹, S.V. Bochenkov¹, A.Yu. Nikolskaya², D.Yu. Tokareva², V.Yu. Voinova¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Патогенные нуклеотидные варианты в гене *MORC2* недавно были связаны с аксональной периферической нейропатией (болезнь Шарко—Мари—Тута, аксональным типом 2Z) и синдромом нарушений развития и роста, дизморфий лица и аксональной нейропатии (DIGFAN). Для синдрома DIGFAN характерны ранний дебют и полисистемность симптоматики, включающей, в частности, поражение органов зрения и слуха. Примерно у 30% пациентов в качестве начального возможного диагноза фигурирует митохондриальная энцефаломиопатия. У наблюдаемой нами девочки с гетерозиготной мутацией гена *MORC2* подтверждено наличие синдрома DIGFAN. Клинический статус характеризовался сочетанием нарушений двигательного, психоречевого и физического развития со снижением зрения и слуха, периферической нейропатией, лицевой дисморфией, Ли-подобными изменениями при магнитно-резонансной томографии и умеренной лактацидемией. В результате использования энерготропных препаратов, а также комплекса реабилитационных мероприятий отмечены некоторое улучшение состояния девочки и нормализация уровня лактата в крови. Подчеркнуто, что ранняя диагностика обосновывает ранее начало метаболической терапии, проведение лечебных мероприятий под наблюдением врачей-специалистов. Верификация диагноза имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников.

Ключевые слова: дети, синдром DIGFAN, болезнь Шарко—Мари—Тута, ген *MORC2*, митохондриальные нарушения.

Для цитирования: Николаева Е.А., Дживанширян Г.В., Комарова О.Н., Боченков С.В., Никольская А.Ю., Токарева Д.Ю., Воинова В.Ю. Синдром нарушения развития и лицевой дисморфии, обусловленный мутацией в гене *MORC2*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 91–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-91-96

Pathogenic nucleotide variants in the *MORC2* gene have recently been linked to axonal peripheral neuropathy (Charcot—Marie—Tooth disease, axonal type 2Z) and the syndrome of developmental and growth disorders, facial dysmorphism, and axonal neuropathy (DIGFAN syndrome). DIGFAN syndrome is marked by early onset and multisystem symptoms, particularly affecting the visual and auditory organs. In approximately 30% of cases, mitochondrial encephalomyopathy is initially considered a possible diagnosis. In a girl with a heterozygous *MORC2* gene mutation, the presence of DIGFAN syndrome was confirmed. Her clinical profile included motor, speech, and physical developmental delays, along with visual and auditory impairments, peripheral neuropathy, facial dysmorphism, Lee-like changes on MRI, and moderate lactic acidemia. Following metabolic therapy targeting intracellular energy exchange processes, alongside a rehabilitation program, some improvement in her condition and normalization of blood lactate levels were observed. The importance of early diagnosis is highlighted, as it supports the timely initiation of metabolic therapy and other therapeutic interventions under specialist supervision. Confirming the diagnosis is critical for anticipating disease progression and providing genetic counseling for the proband and their family.

Key words: children, DIGFAN syndrome, Charcot—Marie—Tooth disease, *MORC2* gene, mitochondrial disorders.

For citation: Nikolaeva E.A., Dzhivanshirian G.V., Komarova O.N., Bochenkov S.V., Nikolskaya A.Yu., Tokareva D.Yu., Voinova V.Yu. Developmental disorder and facial dysmorphism syndrome caused by a mutation in the *MORC2* gene. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 91–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-91-96

Широкое использование в клинической практике методов секвенирования ДНК приводит к идентификации новых форм генетически детерминированной патологии у пациентов с поражением нервной системы. В 2016 г. впервые выявлены патогенные нуклеотидные варианты в гене *MORC2* (ген белка цинкового пальца 2 CW-типа семейства микрорхидий) у больных с проявлениями аксональной перифериче-

ской нейропатии и детей с отставанием психомоторного развития и роста. В первом случае заболевание получило наименование «болезнь Шарко—Мари—Тута, аксональный тип 2Z», во втором — «синдром нарушения развития и роста, дизморфии лица и аксональной нейропатии» (DIGFAN) [1, 2]. Оба фенотипических варианта, связанных с мутациями гена *MORC2*, наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Белок MORC2

Микрорхидии (microorchidia — MORC) представляют собой высококонсервативное суперсемейство ядерных белков, тесно связанных с сигнально-зависимым ремоделированием хроматина и эпигенетической регуляцией [3]. У человека выявлено 5 членов семейства MORC с широким спектром биологических функций. Кодирование белка MORC2 (белок цинкового пальца 2 семейства MORC CW-типа) осуществляет ген *MORC2*, локализованный на хромосоме 22, в регионе 22q12.2.

Белок MORC2 входит в число АТФаз, играющих фундаментальную роль в ремоделировании хроматина, репарации ДНК и регуляции транскрипции [4]. MORC2 представляет собой ДНК-зависимую АТФазу, экспрессирующуюся во всех тканях и накапливающуюся главным образом в головном мозге [3]. Белок состоит из каталитического домена АТФазы, трех спиральных доменов, обеспечивающих димеризацию или взаимодействие белковых комплексов, домена CW с цинковым пальцем, обеспечивающего взаимодействие с ДНК, и CHROMO-подобного домена (CHROMatin Organization Modifier).

В ответ на повреждение ДНК фосфорилированный MORC2 регулирует свою ДНК-зависимую АТФазную

активность, способствуя ремоделированию хроматина и восстановлению двухцепочечных разрывов ДНК. Клетки, экспрессирующие мутацию гена *MORC2*, демонстрируют снижение эффективности репарации ДНК и гиперчувствительность к повреждающему ДНК агенту, что подчеркивает значение MORC2 для обеспечения динамики хроматина и поддержания целостности генома. Дисфункция MORC2 связана с развитием нескольких типов рака человека [5].

Установлено, что MORC2 участвует в эпигенетическом процессе регуляции экспрессии генов путем сайленсинга за счет взаимодействия с комплексом HUSH (human silencing hub — центр молчания человека) [6]. Белок экспрессируется в нервной ткани преимущественно на ранних стадиях онтогенеза, создавая потенциальный субстрат для нарушений развития нервной системы [6, 7]. Кроме того, показано, что MORC2 связывает АТФ-цитратлиазу — фермент, который катализирует образование цитозольного ацетил-КоА, важнейшего строительного блока для нескольких путей биосинтеза, что указывает на возможный механизм возникновения митохондриальных дисфункций [8].

Клинические фенотипы, обусловленные мутациями гена *MORC2*

Установлено, что гетерозиготные мутации гена *MORC2* ассоциированы со спектром заболеваний, преимущественно поражающих нервную систему — болезнью Шарко—Мари—Тута, аксонального типа 2Z (MIM 616688) и синдромом DIGFAN (Developmental delay, Impaired Growth, dysmorphic Facies, and Axonal Neuropathy — нарушение развития и роста, дизморфия лица и аксональная нейропатия; MIM 619090) [4].

Редкая форма болезни Шарко—Мари—Тута с ауто-сомно-доминантным типом наследования, связанная с мутацией в гене *MORC2*, была впервые идентифицирована в испанской семье [1]. У этих пациентов начальными признаками были мышечные спазмы/кramпи в нижних конечностях в детском или раннем взрослом возрасте (от 10 до 20 лет). Симптоматика перерастала в классические проявления болезни Шарко—Мари—Тута, такие как гипотония нижних конечностей, за которой следовали слабость рук, потеря чувствительности, отсутствие сухожильных рефлексов и формирование полой стопы, что приводило к тяжелой инвалидности у взрослых. После публикации первых описаний заболевания были предприняты исследования в генетически не обследованных когортах пациентов с болезнью Шарко—Мари—Тута и выявлены новые случаи. У некоторых пациентов наблюдались дополнительные клинические признаки, такие как потеря слуха, слабость мышц шеи, судороги, пирамидные знаки.

В этот же период появились сообщения о рано манифестирующей и более тяжелой форме болезни,

© Коллектив авторов, 2024

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

Дживанширян Гоар Владимировна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1105-9679

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., врач гастроэнтеролог, диетолог клинко-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3741-8545

Боченков Сергей Владимирович — 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

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зав. отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8491-0228
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Никольская Анна Юрьевна — врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Токарева Дарья Юрьевна — врач-ординатор кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1

проявляющейся как генерализованная мышечная слабость и гипотония, сразу после рождения или с первых недель жизни, мышечная атрофия, аксональная нейропатия, отставание психомоторного развития, микроцефалия и умственная отсталость, низкорослость, дизморфии лица, снижение слуха и ретинопатия. В неврологическом статусе отмечались нарушения походки, тремор и атаксия, вплоть до отсутствия возможности самостоятельного передвижения, сенсомоторная периферическая нейропатия, гипо- и арефлексия, реже гиперрефлексия и спастичность мышц [2, 9].

На основании клинических наблюдений был выделен новый наследуемый по аутосомно-доминантному типу синдром, также обусловленный мутациями гена *MORC2* и получивший название DIGFAN. Всего в мире описаны 26 пациентов с данным синдромом. При этом отмечена высокая вариабельность клинической картины. Обращено внимание на сходство у отдельных пациентов клинических проявлений заболевания со спинальной мышечной атрофией и митохондриальным синдромом Ли (Leigh) [4].

Особенности лица при синдроме DIGFAN включают вытянутое лицо, узкую челюсть, глубоко посаженные глаза, косоглазие, птоз верхнего века, широкий кончик носа, тонкую верхнюю губу, высокое небо, скученность зубов. Для больных характерно формирование сколиоза, кифоза, контрактур верхних и нижних конечностей, когтеобразных кистей рук, поллой стопы. Часто отмечают брахидактилию, клинодактилию, молоткообразные пальцы ног [2]. У большинства пациентов диагностируют пигментный ретинит и тугоухость. Среди редких признаков — преждевременное половое созревание и гипотиреоз. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга у больных выявляют церебральную и мозжечковую атрофию, расширение желудочков, гипомиелинизацию, Ли-подобное поражение базальных ганглиев и ствола мозга [4, 9].

Нами наблюдался ребенок, у которого на основании клинического и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз синдрома DIGFAN.

Клинический случай. Девочка Ю. впервые поступила под наблюдение отделения клинической генетики Института Вельтищева в возрасте 4 лет 9 мес. Родители предъявляли жалобы на задержку психоречевого и моторного развития, плохой аппетит, низкую прибавку массы тела, эпизоды слабости/утомляемости (преимущественно на фоне островоспалительных заболеваний и/или после физической активности), нарушение зрения, беспокойный сон. При анализе родословной установлено, что брак неродственный, сходные с пробандом случаи заболевания у членов семьи не зарегистрированы, сибсы пробанда здоровы.

Девочка родилась от третьей беременности. Два ее брата 21 и 9 лет здоровы. Беременность протекала на фоне гестационного сахарного диабета

в III триместре, проводилась коррекция диеты. На 34-й неделе гестации отмечена задержка развития плода (отставание на 3 нед). Ребенок родился путем кесарева сечения на 38-й неделе гестации, закричал сразу. Масса при рождении 3730 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/9. Неонатальный биохимический и аудиоскрининг нарушений не выявил. До 1 мес жизни наблюдалась неонатальная желтуха с максимальным уровнем билирубина 256 мкмоль/л. С момента рождения обращали внимание на слабый сосательный рефлекс и мышечную гипотонию.

Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову держит с 2 мес, сидеть начала только с 11 мес, стоять и ходить с поддержкой — с 15 мес, стоит и ходит самостоятельно с 4 лет 2 мес, слоги появились после 2 лет, фразовая речь не была сформирована. После 3 мес жизни отмечалось отставание по массе и росту.

Ребенок наблюдался неврологом по месту жительства. В связи с задержкой психомоторного развития, мышечной гипотонией в возрасте 1 года 8 мес проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, по данным которой выявлены перивентрикулярная лейкопатия, очаговые симметричные изменения в ножках головного мозга, вокруг III желудочка, в периакведуктальном сером веществе и продолговатом мозге. Было предложено проводить дифференциальный диагноз между митохондриальной болезнью (синдром Ли?) и дисметаболическими изменениями. По данным электронейромиографии выявлены признаки аксонального поражения сенсорных волокон нервов нижних конечностей. В спектре аминокислот и ацилкарнитинов крови и органических кислот мочи нарушения не обнаружены. Наблюдалось повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови до 381 ед/л (норма до 248 ед/л).

В возрасте 1,5–2 лет у девочки начали наблюдаться приступы по типу энцефалитических — тошнота, рвота, резкая слабость и утомляемость, апатия. В условиях стационара ребенок получал энерготропную терапию препаратами цитофлавина, убидекаренона и левокарнитина. На фоне метаболической терапии мама отмечала положительную динамику в виде улучшения аппетита, улучшения двигательной активности, повышения выносливости. Для установления природы заболевания в возрасте 3 лет было назначено молекулярно-генетическое исследование.

По результатам секвенирования генома (лаборатория Genetico) была выявлена ранее описанная патогенная/вероятно, патогенная мутация в 7-м экзоне гена *MORC2* (chr22:31342360G>A, rs1064795559), приводящая к замене аминокислоты в 70-й позиции белка (p.Arg70Cys, NM_014941.1). Мутация идентифицирована в гетерозиготном состоянии в статусе *de novo*, у родителей пробанда изменений нуклеотидной последовательности в гене *MORC2* не обнаружено. Известно, что гетерозиготные мутации гена

MORC2 ассоциированы с болезнью Шарко–Мари–Тута, аксональный тип 2Z и с синдромом DIGFAN.

В возрасте ребенка 4 лет 9 мес, после обращения родителей за генетической консультацией в Институт Вельтишева девочка была госпитализирована в клинику врожденных и наследственных заболеваний для уточнения диагноза. При обследовании обращено внимание на отставание в физическом и психоречевом развитии. Массо-ростовые показатели ниже 3-го перцентиля. Определялись микроцефалия, нарушение осанки по типу сколиоза, сгибательная установка голеней, эквинусно-варусная и эквинусно-вальгусная установка правой и левой стоп. В нервно-психическом статусе отмечены несформированность экспрессивной речи, нарушение походки с элементами атаксии, появление мелкого тремора при целенаправленных движениях верхних конечностей, мышечная гипотония, живые и симметричные сухожильные рефлексы с рук и ног. Обращенную речь ребенок понимал частично, выполнял простые инструкции. Наблюдались особенности лицевого фенотипа (рисунок): мягкие светлые волосы, умеренно выраженные надбровные дуги, гипертелоризм глаз, глубоко посаженные глаза, широкий кончик носа, опущенные уголки рта, широкая улыбка, множественный кариес зубов, гиперэластичные оттопыренные низкорасположенные ушные раковины. При физикальном осмотре изменений внутренних органов не обнаружено, отмечены снижение аппетита ребенка и частые запоры.

По данным биохимического анализа крови показатели белкового, жирового, углеводного обменов, а также уровень лимфоцитов в периферической крови соответствовали референсным значениям. Однако выявлено повышение уровня молочной кислоты в крови натощак до 2,19 ммоль/л и через 1 ч после завтрака до 3,6 ммоль/л (норма до 2,0 ммоль/л).

По результатам электронейромиографии обнаружено увеличение латентности М-ответов, снижение скорости проведения импульса, что может соответствовать аксональной форме мотосенсорной нейропатии. Окулистом были диагностированы расходящееся косоглазие и пигментная дистрофия сетчатки (на глазном дне по всей сетчатке обнаружены разнокалиберные пигментированные очажки). Рекомендованы электростимуляция зрительного нерва, компьютерная плеоптика, цветоимпульсная терапия с кратностью лечения 2 раза в год. Сурдологом выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 3-й степени и назначено дообследование с целью подбора слухового аппарата.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости визуализировано увеличение желчного пузыря. Гастроэнтерологом диагностирован функциональный субкомпенсированный запор.

Ребенок консультирован врачом-диетологом. Отмечались жалобы матери на отсутствие прибавок в массе тела у девочки в течение последних 3 лет жизни, избирательный аппетит — отказ от употре-

бления яйца и рыбы. Кроме того, ребенок не получал молочные продукты на основе белков коровьего молока, со слов матери, из-за запоров у девочки. На фоне исключения молочных продуктов сохранялась периодическая задержка стула до 2 дней фрагментированным калом. Ребенок отказывался жевать плотную пищу, консистенция получаемой им пищи — протертая или мелкоизмельченная.

Врачом-диетологом была проведена оценка нутритивного статуса девочки — параметров физического развития, состава мышечной и жировой массы тела, анализ фактического питания и лабораторных показателей. Оценка физического развития проведена по WHO Child Growth Standards — программе WHO Anthro, получены следующие значения: индекс массы тела (ИМТ) 12,1; Z-score ИМТ/возраст $-2,31$ SD; Z-score масса/рост $-2,57$ SD, Z-score масса/возраст $-3,47$ SD, Z-score рост/возраст $-2,91$ SD. В результате диагностировано патологически низкое, негармоничное физическое развитие ребенка — низкорослость, недостаточность питания среднетяжелой степени.

Оценка состава тела проведена окружностным методом и методом калиперометрии. У ребенка диагностирован выраженный дефицит мышечной массы тела (менее 5-го перцентиля) при сохранной жировой массе (10–25-й перцентиль). Дефицит мышечной массы тела может указывать на дефицит белка в рационе или на индивидуальные особенности усвоения белка.

Анализ фактического питания выявил сниженную энергетическую ценность рациона (снижение на 1/3 от расчетных потребностей по методу Schofield + ситуационные коэффициенты), выраженный дефицит белка животного происхождения (менее 50% от должествующих значений) [10]. В фактическом рационе преобладали безмолочные каши, хлебобулочные изделия.

Таким образом, у ребенка диагностирована хроническая белково-калорийная недостаточность питания среднетяжелой степени смешанного генеза. Составлен рацион с включением в каждый основной прием пищи блюд, содержащих качественные животные белки (мясо, рыба, яйца, субпродукты или молочные продукты — сыр, творог — по переносимости), качественные жиры (растительное, сливочное масло, сметана, сливки), сложные (крупы, хлеб, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, сладости, варенье, мед) углеводы. С учетом избирательности в приеме пищи, необходимости применения пюрированной пищи и диагностированной недостаточности питания было рекомендовано дополнительное лечебное питание гиперкалорийными смесями на основе белков коровьего молока методом сипинга.

Ортопедом констатированы нарушение осанки по типу сколиоза, эквинусная установка стопы, сгибательные установки голеней. Для компенсации двигательной сферы и улучшения качества жизни ребенка проведен подбор технических средств реабилитации.

На основании результатов клинического обследования с учетом данных секвенирования генома ребенку был установлен диагноз: синдром DIGFAN. Клинический статус характеризовался сочетанием нарушения двигательного, психоречевого и физического развития со снижением зрения и слуха, периферической нейропатией, лицевой дисморфией, Ли-подобными изменениями магнитно-резонансной томографии и умеренной лактатацидемией.

В отделении девочка получала лечение энерготропными препаратами: убидекаренон, левокарнитин, янтарная кислота+инозин+никотинамид+рибофлавин (цитофлавин), а также курс электростимуляции мышц. Было рекомендовано продолжить проведение энерготропной терапии по месту жительства.

Повторно ребенок поступил в клинику врожденных и наследственных заболеваний в возрасте 6 лет (см. рисунок). Отмечалась незначительная прибавка массы тела (+1,6 кг) и роста на 6 см. Несмотря на то что основные параметры физического и нервно-психического развития, показатели клинического статуса остались без существенных изменений, наблюдалась умеренная положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, снижения утомляемости, повышения физической активности, что сочеталось с нормализацией уровня лактата в крови натощак и после еды: 1,74 и 1,64 мМоль/л соответственно. На фоне коррекции слуха родители пробанда отметили улучшения в коммуникативной сфере и импрессивной речи. В то же время рекомендации диетолога не были выполнены в полном объеме, лечебное питание девочка получала нерегулярно и в малых количествах. Были сформулированы рекомендации по обязательной дотации лечебного питания ребенку в расчетных объемах к фактическому рациону с ежемесячным контролем массы тела и последующей оценкой нутритивного статуса в динамике.

Обсуждение и заключение

Синдром DIGFAN представляет собой тяжелое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся задержкой двигательного и психоречевого развития, нарушением физического развития, особенностями лицевого фенотипа и аксональной нейропатией. От другой аллельной формы патологии — аксонального типа 2Z болезни Шарко—Мари—Тута, также связанной с мутацией гена *MORC2*, — синдром DIGFAN отличается ранним дебютом и более выраженным системным поражением, включающим, в частности, органы зрения и слуха. Общими признаками этих заболеваний служат двигательные расстройства и периферическая нейропатия.

Согласно сообщению M. Guillen Sacoto и соавт. [4] митохондриальное заболевание было первоначально предположено более чем у 1/3 (у 7 из 20) пациентов с синдромом DIGFAN, что давало основание



Рисунок. Лицевой фенотип ребенка Ю. Пояснения в тексте.
Figure. The facial phenotype of the child Yu. Explanations in the text.

для назначения «митохондриального коктейля»: коэнзим Q10, идебенон, левокарнитин, аргинин, витамины B₁ и B₂ [5]. На митохондриальную природу болезни могли указывать такие признаки, как пигментная ретинопатия, нейросенсорная тугоухость, гиперлактатацидемия, поражение базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Сходство клинических проявлений синдрома DIGFAN с митохондриальными энцефаломиопатиями, вероятно, связано с тем, что ген *MORC2* кодирует одну из форм АТФазы.

У представленной нами пациентки также наблюдались клинические признаки, свойственные митохондриальным энцефаломиопатиям, нерезко выраженная гиперлактатацидемия и Ли-подобные изменения по данным магнитно-резонансной томографии. В результате использования энерготропных препаратов, а также комплекса реабилитационных мероприятий отмечено некоторое улучшение состояния девочки и нормализация уровня лактата в крови.

В заключение следует подчеркнуть, что ранняя диагностика и верификация диагноза обуславливают ранее начало метаболической терапии, проведение лечебных мероприятий под наблюдением врачей-специалистов (невролога, ортопеда, диетолога, сурдолога, офтальмолога), своевременное обеспечение ребенка техническими средствами реабилитации и предотвращение и/или уменьшение выраженности возможных осложнений. Установление окончательного диагноза имеет большое значение для прогнозирования течения болезни и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sevilla T., Lupo V., Martínez-Rubio D., Sancho P., Sivera R., Chumillas M. J. *et al.* Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2016; 139(Pt 1): 62–72. DOI: 10.1093/brain/awv311
2. Hyun Y.S., Hong Y.B., Choi B.O., Chung K.W. Clinico-genetics in Korean Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z with MORC2 mutations. *Brain* 2016; 139 (Pt 7): e40. DOI: 10.1093/brain/aww082
3. Li D.Q., Nair S.S., Kumar R. The MORC family: new epigenetic regulators of transcription and DNA damage response. *Epigenetics* 2013; 8(7): 685–693. DOI: 10.4161/epi.24976
4. Guillen Sacoto M.J., Tchasovnikarova I.A., Torti E., Forster C., Andrew E.H., Anselm I. *et al.* De Novo Variants in the ATPase Module of MORC2 Cause a Neurodevelopmental Disorder with Growth Retardation and Variable Craniofacial Dysmorphism. *Am J Hum Genet* 2020; 107(2): 352–363. DOI: 10.1016/j.ajhg.2020.06.013
5. Zhang F.L., Yang S.Y., Liao L., Deng L., Haung M.Y., Hu S.-Y. *et al.* Dynamic SUMOylation of MORC2 orchestrates chromatin remodelling and DNA repair in response to DNA damage and drives chemoresistance in breast cancer. *Theranostics* 2023; 13(3): 973–990. DOI: 10.7150/thno.79688
6. Tchasovnikarova I.A., Timms R.T., Douse C.H., Roberts R.C., Dougan G., Kingston R.E. *et al.* Hyperactivation of HUSH complex function by Charcot-Marie-Tooth disease mutation in MORC2. *Nat Genet* 2017; 49(7): 1035–1044. DOI: 10.1038/ng.3878
7. Sancho P., Bartesaghi L., Miossec O., Siddell A., Hedlund E., Åkesson E. *et al.* Characterization of molecular mechanisms underlying the axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by MORC2 mutations. *Hum Mol Genet* 2019; 28(10): 1629–1644. DOI: 10.1093/hmg/ddz006
8. Sánchez-Solana B., Li D.Q., Kumar R. Cytosolic functions of MORC2 in lipogenesis and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(2): 316–326. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.11.012
9. Ando M., Okamoto Y., Yoshimura A., Yuan J.-H., Hiramatsu Y., Higuchi Y. *et al.* Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *Eur J Neurol* 2017; 24(10): 1274–1282. DOI: 10.1111/ene.13360
10. Schofield C. An annotated bibliography of source material for basal metabolic rate data. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 1): 42–91.

Поступила: 12.09.2024

Received on: 2024.09.12

Авторы благодарят семью больного ребенка за содействие в подготовке статьи.

The authors thank the family of the sick child for their assistance in preparing the article

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.