

Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика

А.Н. Семячкина¹, Е.А. Близнетц², В.Ю. Воинова¹, С.В. Боченков¹, М.Н. Харабадзе¹,
Е.А. Николаева¹, А.В. Поляков¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention

A.N. Semyachkina¹, E.A. Bliznets², V.Yu. Voinova¹, S.V. Bochenkov¹, M.N. Kharabadze¹,
E.A. Nikolaeva¹, A.V. Polyakov¹

¹Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Статья посвящена редкому моногенному заболеванию соединительной ткани из группы фибриллинотопий с аутосомно-доминантным типом наследования — синдрому Билса, обусловленному мутацией гена FBN2. Обращено внимание на большое фенотипическое сходство этого заболевания и синдрома Марфана (мутация гена FBN1), что связано с почти полной идентичностью двух белков — фибриллина 1 и фибриллина 2.

Представлено клиническое наблюдение ребенка с синдромом Билса с типичными проявлениями болезни: астеническое телосложение, арахнодактилия кистей и стоп, врожденные контрактуры крупных и мелких суставов, деформация грудной клетки, кифосколиоз, плоскостопие, наличие «мятого» уха. Проведен дифференциальный диагноз с другими болезнями соединительной ткани — с синдромом Марфана, Стиклера, Элерса—Данло, гомоцистинурией, артрогрипозом. У пробанда диагноз синдрома Билса подтвержден результатами ДНК-диагностики. В экзоне 28 гена FBN2 обнаружена ранее не описанная миссенс-мутация с.3719G>A, приводящая к аминокислотной замене цистина на тирозин (p.Cys1240Tyr) в структуре белка фибриллина 2. Мутация возникла de novo. Доказана ее патогенность в формировании клинической симптоматики болезни. Обсуждаются проблемы эффективного медико-генетического консультирования в данной семье.

Ключевые слова: дети, синдром Билса, синдром Марфана, ген FBN2, мутация с.3719G>A, белок фибриллин 2, клинические признаки, дифференциальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Близнетц Е.А., Воинова В.Ю., Боченков С.В., Харабадзе М.Н., Николаева Е.А., Поляков А.В. Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 47–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51

The paper deals with a rare monogenic connective tissue disease from a group of fibrillinopathies with autosomal dominant inheritance — Beals syndrome caused by a mutation in the FBN2 gene. Attention is drawn to the high phenotypic similarity of this disease and Marfan syndrome (FBN1 gene mutation), which is associated with the almost complete identity of two proteins: fibrillin 1 and fibrillin 2.

The paper describes a clinical case of a child with Beals syndrome and the typical manifestations of the disease: asthenic constitution, arachnodactyly of the hands and feet, congenital contractures of the large and small joints, chest deformity, kyphoscoliosis, talpes, and crushed ears. The investigators make a differential diagnosis with other connective tissue diseases, such as Marfan syndrome, Stickler syndrome, Ehlers—Danlos syndrome, homocystinuria, and arthrogryposis. DNA diagnosis verified the Beals syndrome in the proband. Exon 28 in the FBN2 gene showed the previously undescribed missense mutation of c.3719G>A, resulting in the amino acid substitution of cysteine for tyrosine (p.Cys1240Tyr) in the structure of the protein fibrillin 2. A de novo mutation occurred. There is evidence for its pathogenicity in the development of the clinical symptoms of the disease. The problems of effective medical genetic counseling in this family are discussed.

Keywords: children, Beals syndrome, Marfan syndrome, FBN2 gene, c.3719G>A mutation, fibrillin 2 protein, clinical signs, differential diagnosis, medical genetic counseling.

For citation: Semyachkina A.N., Bliznets E.A., Voinova V.Yu., Bochenkov S.V., Kharabadze M.N., Nikolaeva E.A., Polyakov A.V. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 47–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–47–51

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл. н. сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний НИКИ педиатрии
Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., вед. н. сотр.
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., и.о. рук. отдела
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением наследственных и врожденных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики
Боченков Сергей Викторович — врач-педиатр отделения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.
Близнетц Елена Александровна — к.м.н., ст. н. сотр. лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ
Поляков Александр Владимирович — д.б.н., проф., зав. лабораторией
115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Моногенные заболевания соединительной ткани довольно часто встречаются в практической деятельности врачей различных специальностей: педиатров, терапевтов, кардиологов, хирургов, окулистов, ортопедов и пр. В этой группе болезней большой удельный вес составляют коллагено- и фибриллинотопии. Среди представителей первой группы наиболее известны такие заболевания, как несовершенный остеогенез, синдромы Элерса—Данло и Стиклера; среди второй — синдромы Марфана и Билса.

Фибриллинопатии характеризуются большим фенотипическим сходством, что нередко приводит к постановке ошибочного диагноза не только врачами, но и исследователями, являющимися корифеями в области патологии соединительной ткани.

Синдром Билса, или врожденная контрактурная арахнодактилия был впервые выделен в самостоятельную нозологическую форму двумя исследователями R. Beals и F. Necht в 1971 г. [1]. Анализ литературы, проведенный этими авторами, позволил им найти сообщения еще об 11 похожих больных, среди которых оказалась и девочка, результаты обследования которой представил A. Marfan в своей первой публикации о заболевании, получившем впоследствии наименование «синдром Марфана». Таким образом, первое описание синдрома Билса сделал французский педиатр A. Marfan в 1896 г.

Частота синдрома Билса в популяции не установлена. Опубликован обзор литературы, в котором сообщается о 40 семейных случаях, насчитывающих 120 больных [2].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, обусловлено мутациями в гене *FBN2*, локализованном на длинном плече хромосомы 5, в локусе 5q23-q31 [3, 4]. Ген *FBN2* кодирует аминокислотную последовательность белка фибриллина 2, состоит из 65 экзонов, его размер 10,7 тыс. п.н.

В настоящее время описана 81 мутация в гене *FBN2*: 55 миссенс-мутаций, 15 мутаций сайта-сплайсинга, остальные — точковые и протяженные делеции, инсерции. Около 75% выявленных мутаций находятся в экзонах 24–36 и обуславливают наиболее тяжелую симптоматику заболевания. Так, из 22 пациентов с миссенс-мутациями в указанных экзонах у 3 была диагностирована дилатация корня аорты.

Обращает внимание фенотипическое сходство двух разных заболеваний — синдромов Марфана и Билса, ассоциированных с дефектами генов *FBN1* и *FBN2* соответственно. Сходство этих фибриллинопатий, приведшее даже такого мэтра французской педиатрии, как A. Marfan, к постановке ошибочного диагноза, обусловлено почти полной идентичностью двух белков — фибриллина 1 и фибриллина 2. Следует заметить, что мутации в экзонах 24–32 гена *FBN1* у больных с синдромом Марфана также характеризуются тяжестью болезни с ранним формированием аневризмы аорты и плохим жизненным прогнозом [5].

Доказано, что и фибриллин 2, и фибриллин 1 имеют существенное значение для правильного формирования внеклеточного матрикса соединительной ткани и влияют на функционирование эластических волокон, при этом фибриллин 2 направляет сборку эластических волокон во время раннего эмбриогенеза. Установлена различная экспрессия фибриллинов 1 и 2 в хряще уха больных с фибриллинопатиями. Наличие фибриллина 2 в хряще уха больных с синдромом Билса обуславливает формирование

патогномоничного для данного заболевания симптома — «мятого» уха. У больных с синдромом Марфана в хряще уха выявлен только белок фибриллин 1, и симптом «мятого» уха у больных с этой патологией не наблюдается [6, 7].

Клиническая симптоматика синдрома Билса характеризуется высоким ростом больного, арахнодактилией кистей и стоп, контрактурами крупных и мелких суставов и измененной формой ушных раковин («мятое» ухо). Все перечисленные признаки формируются пренатально. Нередко контрактуры суставов с возрастом имеют тенденцию к обратному развитию, что становится особенно очевидным при правильном ведении больного — раннем и регулярном использованием физиолечения, курсов массажа и ЛФК. Наряду с перечисленными симптомами, примерно 15–20% больных, по данным литературы, имеют такие типичные для синдрома Марфана признаки, как аневризма аорты, подвывих хрусталиков, миопия различной степени выраженности. Встречаются также врожденные пороки сердца [8–10]. В таких случаях молекулярно-генетическое подтверждение диагноза путем поиска мутаций в гене *FBN2* является особенно актуальным.

В связи с редкостью патологии, плохим знанием этого заболевания врачами, его фенотипическим сходством с другими моногенными заболеваниями соединительной ткани, важностью своевременной диагностики для эффективного диспансерного наблюдения и медико-генетического консультирования приводим клиническое наблюдение, тактику диагностики и лечения синдрома Билса у девочки 3,5 лет.

Пробанд Г., 3,5 года, поступила в клинику психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики впервые с жалобами родителей на деформацию грудной клетки, ограничение объема движений в крупных и мелких суставах, отставание в моторном развитии. При анализе родословной установлено, что брак не родственник, родители здоровы; в семье есть еще двое здоровых младших сибсов. Аналогичных заболеваний у родственников больной не зарегистрировано.

Девочка от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре на фоне анемии и артериальной гипертензии у матери. Роды физиологические. Родилась в срок с массой тела 3600 г и длиной 54 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. На 6-е сутки после родов из-за наличия пареза Эрба ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где впервые было обращено внимание на врожденные аномалии развития: воронкообразную деформацию грудной клетки, кифосколиоз, контрактуры крупных и мелких суставов, арахнодактилию кистей и стоп. Перечисленные изменения скелета были расценены врачами по месту жительства как проявления синдрома Марфана. С этим диагнозом ребенок наблюдался до 10 мес жизни. В течение этого времени

у девочки отмечался гипертонус мышц, умеренное отставание в моторном развитии. Данные нейросонографии свидетельствовали о субэпендимальном кровоизлиянии с двух сторон с формированием компенсаторной вентрикуломегалии.

В возрасте 10 мес с целью окончательного установления диагноза ребенок был направлен в отделение раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева. После консультации ребенка врачом-генетиком диагноз синдрома Марфана был снят и впервые высказано предположение о наличии у девочки синдрома Билса. Для окончательного подтверждения диагноза была рекомендована плановая госпитализация в отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики, которое по ряду семейных причин стала возможной только в возрасте больной 3,5 года.

При поступлении ребенка в клинику его состояние расценивалось как среднетяжелое по основному заболеванию. Показатели физического развития были дисгармоничными: рост соответствовал средним значениям (50–75-й перцентиль), в то время как масса тела оказалась ниже 3-го перцентиля. Обращали на себя внимание выраженные фенотипические особенности: брахицефальная форма черепа со скошенным затылком, воронкообразная деформация грудной клетки II степени, кифосколиоз груднопоясничного отдела позвоночника II степени;



Рис. 1. Фенотип больной с синдромом Билса в возрасте одного года: астеническое телосложение, узкий лицевой скелет, арахнодактилия, врожденные контрактуры мелких суставов, воронкообразная деформация грудной клетки, «мятое» ухо.

контрактуры локтевых, коленных и мелких суставов кистей с наличием арахнодактилии и выраженной Х-образной деформацией голеней. Малые аномалии развития, наряду с долихостеномелией и арахнодактилией, были представлены аномальной формой ушных раковин («мятое» ухо) и «готическим» небом (рис. 1). Психо-речевое развитие ребенка соответствовало возрасту, однако отмечались некоторые особенности моторных навыков в виде «неловкой» походки, сопровождающейся умеренной ротацией голеней внутрь, больше справа.

Обследование сердца с помощью функциональных методов выявило синусовую брадиаритмию, нарушение процесса реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка. На эхокардиограмме признаков пороков сердца не зарегистрировано; размеры полостей в норме; сократительная способность миокарда удовлетворительная. Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек позволило обнаружить реактивные изменения поджелудочной железы; увеличение объема, ротацию и расширение лоханки правой почки.

На электроэнцефалограмме очаговых нарушений биоэлектрической активности головного мозга и эпизодов не зарегистрировано. При магнитно-резонансной томографии головного мозга аномалий развития не обнаружено. Рентгенологическое исследование костей голени констатировало вальгусную деформацию большой и малой берцовых костей.

Осмотр окулиста выявил гиперметропию слабой степени обоих глаз.

Клинические анализы крови и мочи без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, нормальные. Результаты исследования аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи соответствовали нормальным значениям. Уровень гормонов щитовидной железы, тиреотропного, соматотропного гормонов и соматомедина С в сыворотке крови не превышал установленных норм.

Таким образом, анамнестические данные (пренатальное формирование ведущих симптомов болезни), совокупность фенотипических признаков (нормальные показатели роста, низкая масса тела, врожденные контрактуры крупных и мелких суставов, наличие «мятого» уха) и результаты проведенного обследования (отсутствие аневризмы аорты, подвывиха хрусталиков) более всего соответствовали диагнозу синдрома Билса, или врожденной контрактурной арахнодактилии, — заболеванию, относящемуся к группе фибриллинотопий с аутосомно-доминантным типом наследования. Тем не менее требовалось проведение дифференциального диагноза с болезнями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой и идентичным типом наследования.

Наличие у девочки уже при рождении астенического телосложения с диссоциацией массоростовых

параметров, арахнодактилией кистей и стоп, воронкообразной деформацией грудной клетки II степени, кифосколиозом груднопоясничного отдела позвоночника, плоскостопием вполне обоснованно позволило врачам по месту жительства ребенка заподозрить моногенное заболевание соединительной ткани — синдром Марфана. Известно, что эта патология, как и синдром Билса, относится к группе фибриллинотий и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Однако отсутствие у пробанда патогномичных для синдрома Марфана признаков поражения органа зрения и сердечно-сосудистой системы (подвывих хрусталиков и аневризматическое расширение аорты) позволило исключить этот диагноз у ребенка. Наконец, наличие у девочки врожденных контрактур суставов, не свойственных синдрому Марфана, окончательно убеждало в правильности высказанной ранее точки зрения.

Кифосколиоз, воронкообразная деформация грудной клетки, тяжелое плоскостопие, нарушение рефракции (миопия или гиперметропия) типичны для синдрома Элерса–Данло — моногенного заболевания соединительной ткани из группы коллагенопатий. Для этой патологии, наряду с перечисленными симптомами, характерны выраженная гипермобильность и вывихи суставов, повышенная растяжимость кожи, ее легкая ранимость с формированием при заживлении «папиросных» или келоидных рубцов. Нормальная структура кожи и контрактуры суставов у пробанда позволили отвергнуть синдром Элерса–Данло.

Марфаноидный фенотип, изменение суставов с увеличением их объема и тугоподвижностью, аутосомно-доминантный тип наследования свойственны другому заболеванию из группы коллагенопатий — синдрому Стиклера. Однако узкий лицевой скелет у девочки с отсутствием уплощения его средней части, а также миопии высокой степени и тугоухости опровергали синдром Стиклера у ребенка.

Марфаноидный фенотип с долихопластическим типом телосложения, воронкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом характерен для гомоцистинурии — наследственной патологии обмена метионина. Типичными симптомами этого заболевания являются также тяжелая патология глаз (подвывих хрусталиков, осложняющийся развитием вторичной глаукомы) и поражение ЦНС (инсульты в молодом возрасте с формированием очаговой неврологической симптоматики и личностных особенностей; снижение интеллекта). В сыворотке крови и моче больных с гомоцистинурией обнаруживается высокий уровень метионина, снижение уровня цистина и появление гомоцистина — патологического метаболита, в норме не встречающегося в тканях и биологических жидкостях человека. Нормальный интеллект девочки, отсутствие подвывиха хрусталиков и патологических изменений в сыворотке крови и моче позволили исключить гомоцистинурию.

Следует заметить, что при первичном описании синдрома Билса фигурировало наименование — артрогрипоз 9-го типа. В настоящее время термин «артрогрипоз» объединяет гетерогенную группу болезней, характеризующуюся врожденными контрактурами в двух и более суставах. Многие формы данной патологии сопровождаются низким ростом и снижением интеллекта; как правило, не встречаются арахнодактилия и специфическая форма ушных раковин. Отсутствие перечисленных симптомов позволило отклонить диагноз артрогрипоза у ребенка.

Для синдрома Билса типичны: марфаноидный фенотип; наличие врожденных сгибательных контрактур пальцев и крупных суставов; арахнодактилия кистей и стоп; сколиоз; аномальная форма ушных раковин («мятое» ухо). Все перечисленные клинические признаки имелись у пробанда. Однако для подтверждения диагноза было необходимо проведение молекулярного анализа гена *FBN2*, который был осуществлен в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ Минздрава России.

Была исследована геномная ДНК пробанда и его родителей. Выделение геномной ДНК осуществляли из клеток цельной венозной крови с помощью набора реактивов Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Образец ДНК ребенка исследован на наличие мутаций в экзонах 23–34 и прилегающих экзон-интронных областях гена *FBN2* методом прямого секвенирования по Сенгеру. Образцы ДНК родителей исследованы методом секвенирования последовательности экзона 28 гена *FBN2*. Для секвенирования по Сенгеру применяли набор реактивов ABI Dye Terminator, version 1 (Applied Biosystems) с последующим анализом на приборе 3130 ABI genetic analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные хроматограммы анализировали с помощью программы Chromas version 2 (Technelysium).

В результате молекулярно-генетического исследования у ребенка обнаружена миссенс-мутация с.3719G>A в экзоне 28 гена *FBN2* в гетерозиготном состоянии (рис. 2). Данная мутация не описана в литературе и международных базах данных по мутациям и нормальным вариантам последовательности гена.

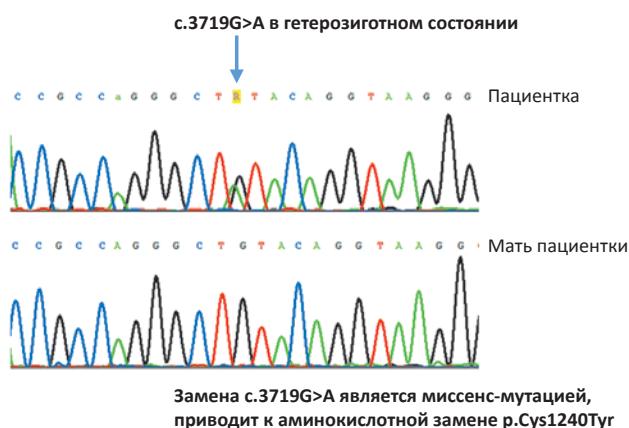


Рис. 2. Результаты секвенирования экзона 28 гена *FBN2*.

Выявленная мутация соответствует международной номенклатуре HGVS. Мутация с.3719G>A проанализирована на наличие в базах данных по мутациям HGMD® Professional 2015.4, dbSNP NCBI и ExAC Browser. Оценку патогенного эффекта мутации с.3719G>A осуществляли с помощью программ прогнозирования PROVEAN, SIFT, Mutation T@ster, PolyPhen-2.

Установлено, что мутация с.3719G>A приводит к аминокислотной замене цистина на тирозин (p.Cys1240Tyr) в белковой последовательности фибриллина 2. Анализ выровненных белковых последовательностей, гомологичных *FBN2* человека, установил, что аминокислотный остаток Cys1240 расположен в эволюционно высококонсервативном участке белковой последовательности, встречается у позвоночных и некоторых насекомых. Прогнозирование эффекта мутации *in silico* показало высокую вероятность того, что мутация с.3719G>A нарушает функцию белка фибриллина 2, является патогенной и приводит к развитию заболевания. У родителей пробанда мутация с.3719G>A не обнаружена, что указывало на ее возникновение у пробанда *de novo*.

Таким образом, совокупность полученных данных позволила подтвердить патогенность впервые обнаруженной мутации с.3719G>A в гене *FBN2*. Указанная мутация обусловила формирование клинической симптоматики болезни и окончательно свидетельствовала о наличии синдрома Билса у ребенка.

За время пребывания в клинике ребенок получал лечение энерготропными препаратами (L-карнитин внутримышечно и перорально), осуществлялась коррекция фосфорно-кальциевого обмена (метаболиты витамина D в сочетании с остеогеноном), использовались витаминотерапия и ноотропы; проведен курс

массажа и физиолечения. Результаты проведенной терапии продемонстрировали ее эффективность. Девочка подлежит диспансерному наблюдению ряда медицинских специалистов (педиатра, ортопеда, окулиста, генетика) по месту жительства и регулярной плановой госпитализации (1 раз в год или 1,5 года) в отделение психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики.

В дальнейшем, при вступлении больной в брак для эффективного медико-генетического консультирования ей будет показано проведение пренатальной диагностики — биопсия хориона на 10–11-й неделе гестации, так как риск появления у нее больного потомства с синдромом Билса очень высокий — 50%. В то время как для ее родителей риск повторного рождения ребенка с синдромом Билса общепопуляционный (не выше 1–4%).

В заключение следует подчеркнуть, что синдром Билса входит в группу фибриллинопатий, которые требуют внимания педиатров, ортопедов, кардиологов и других врачей-специалистов. Основные клинические проявления синдрома достаточно характерные, что дает возможность раннего установления диагноза после проведения дифференциальной диагностики с фенотипически сходными состояниями. На современном этапе развития педиатрии и клинической генетики важное значение имеет подтверждение диагноза генетическими методами. Молекулярное исследование гена *FBN2* и идентификация мутации обеспечивают медико-генетическое консультирование пробанда и его семьи с целью рождения здорового потомства. Дальнейшие исследования помогут пониманию патогенеза синдрома Билса, созданию методов его эффективного лечения и профилактики инвалидизации больных.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Beals R.K., Hecht F. Congenital contractural arachnodactyly: a heritable disorder of connective tissue. *J Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 987–993.
2. Viljoen D., Ramesar R., Behari D. Beals syndrome: clinical and molecular investigations in a kindred of Indian descent. *Clin Genet* 1991; 39: 181–188.
3. Putnam E.A., Milewicz D.M. A mutation in the *FBN2* gene in dermal fibroblasts from a congenital contractural arachnodactyly patient. *Am J Hum Genet* 1995; 57: A225.
4. Wang M., Tsipouras P., Godfrey M. Fibrillin-2 (*FBN2*) mutation in congenital contractural arachnodactyly. *Am J Hum Genet* 1995; 57: A231.
5. Gupta P.A., Putnam E.A., Carmical S.G. et al. Ten novel *FBN2* mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype. *Hum Mutat* 2002; 19: 39–48.
6. Wang M., Clericuzio C.L., Godfrey M. Familial occurrence of typical and severe lethal congenital contractural arachnodactyly caused by missplicing of exon 34 of fibrillin-2. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1027–1034.
7. Zhang H., Hu W., Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1995; 129: 1165–1176.
8. Gruber M.A., Graham T.P., Engel E., Smith C. Marfan syndrome with contractural arachnodactyly and severe mitral regurgitation in a premature infant. *J Pediatr* 1978; 93: 80–82.
9. Viljoen D., Ramesar R., Behari D. Beals syndrome: clinical and molecular investigations in a kindred of Indian descent. *Clin Genet* 1991; 39: 181–188.
10. Mirise R.T., Shear S. Congenital contractural arachnodactyly: description of a new kindred. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 542–546.

Поступила 01.07.2016
Received on 2016.07.01