Т. В. Кожанова[1, 2], С. С. Жилина[1, 2], Т. И. Мещерякова[1], Н. П. Прокопьева[1], А. Г. Притыко[1, 2]

ДИСТАЛЬНЫЙ АРТРОГРИПОЗ (СИНДРОМ ФРИМЕНА – ШЕЛДОНА) ВСЛЕДСТВИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ 46,XX,T(9;20)(Q33.3Q34.3;P13)

[1] ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38
[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

T. V. Kozhanova[1, 2], S. S. Zhilina[1, 2], T. I. Mescheryakova[1], N. P. Prokopyeva[1], A. G. Prityko[1, 2]

DISTAL ARTHROGRYPOSIS (FREEMAN – SHELDON SYNDROME) DUE TO UNBALANCED TRANSLOCATION 46,XX,T(9;20)(Q33.3Q34.3;P13)

[1] V. F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children. 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с врожденными контрактурами мышц нижних и верхних конечностей и лица, синдромом двигательных нарушений и задержкой психомоторного развития. У пробанда с синдромом Фримена – Шелдона отсутствовали мутации в генах, ассоциированных с дистальным артрогрипозом. При проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена терминальная дупликация участка длинного плеча хромосомы 9 и терминальная микроделеция участка короткого плеча хромосомы 20 – 46,XX.arr[hg38]9q33.3q34.3(127016168_138124666)x3,20p13(259113_1003183)x1. Родители не являются носителями выявленных микроперестроек в хромосомах. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность использования инновационных молекулярно-цитогенетических технологий в поиске генетических причин заболевания в случае отсутствия выявления мутаций при полноэкзомном секвенировании.

Abstract

The clinical case is presented in patient with congenital contractures of the lower and upper limb, face, motor disorders and psychomotor development delay. The proband with Freeman – Sheldon syndrome has no mutations in genes associated with distal arthrogryposis. Chromosomal microarray analysis revealed terminal duplication of the long arm of chromosome 9 and terminal microdeletions of the short arm of chromosome 20 – 46,XX.arr[hg38]9q33.3q34.3(127016168_138124666)x3,20p13 (259113_1003183)x1. Parents are not carriers of the detected chromosomal rearrangements. This clinical observation demonstrates the possibility of using innovative molecular cytogenetic technologies in the search for genetic causes of the disease in the absence of mutations detected by whole exome sequencing.

Ключевые слова: *дистальный артрогрипоз, синдром Фримена – Шелдона, молекулярное кариотипирование.*

Для цитирования: *Кожанова Т. В., Жилина С. С., Мещерякова Т. И., Прокопьева Н. П., Притыко А. Г. Дистальный артрогрипоз (синдром Фримена – Шелдона) вследствие несбалансированной транслокации 46,xx,t(9;20)(q33.3q34.3;p13) // Quantum Satis. 2022; 1–2 (5): 64–70.*

Keywords: *distal arthrogryposis, Freeman – Sheldon syndrome, molecular karyotyping.*

For citation: *Kozhanova T. V., Zhilina S. S., Mescheryakova T. I., Prokopyeva N. P., Prityko A. G. Distal arthrogryposis (Freeman – Sheldon syndrome) due to unbalanced translocation 46,xx,t(9;20)(q33.3q34.3;p13) // Quantum Satis. 2022; 1–2 (5): 64–70.*

Артрогрипоз – это тяжелое врожденное заболевание опорно-двигательного аппарата, характеризующееся врожденными контрактурами двух и более суставов несмежных областей в сочетании с мышечной гипотрофией или атрофией [1]. Дистальный артрогрипоз (ДА) – группа заболеваний с поражением кистей и стоп в сочетании с аномалиями лицевого скелета или без них [1]. Типичными клиническими признаками ДА являются выраженные деформации верхних и нижних конечностей, а также аномалии лицевого скелета.

Выделяют три наиболее распространенных формы ДА:

- ДА1 (MIM #108120);
- ДА2А – синдром Фримена – Шелдона (MIM #193700);
- ДА2В – синдром Шелдона – Холла (MIM # 601680).

К развитию ДА1 и ДА2В приводят варианты нуклеотидной последовательности в генах *TPM2*, *TNNT3*, *TNNI2* и *MYH3*, тогда как причиной ДА2А являются мутации в гене *MYH3*, которые к тому же обнаруживаются более чем у 90% пациентов, соответствующих диагностическим критериям ДА2А [2].

Синдром Фримена – Шелдона (дистальный артрогрипоз, тип 2А, краниокарпотарзальная дисплазия; MIM # 193700) впервые был описан британскими врачами E. A. Freeman (1900–1975) и J. H. Sheldon (1920–1964) в 1938 г. [3]. Для синдрома Фримена – Шелдона характерна ульнарная девиация кистей, камптодактилия и маскообразное лицо с гипомимией и ограничением подвижности нижней челюсти, малый размер ротовой полости (микростомия) и специфическая ямочка над подбородком в форме буквы H или Y. Это и послужило основой для исторического названия синдрома – «синдром свистящего лица» [4, 5].

Кроме того, симптомы синдрома Фримена – Шелдона включают полуптоз, косоглазие, низко посаженные ушные раковины, сужение и отеки наружного слухового прохода, постепенную потерю слуха, сколиоз и трудности при ходьбе. Гастроэзофагеальный рефлюкс отмечается в младенчестве, но обычно его симптомы облегчаются с возрастом. Язык уменьшен в размере. Ограничение подвижности мягкого нёба приводит к носовому оттенку голоса (ринолалия). Эпидемиологические данные о распространенности синдрома Фримена – Шелдона отсутствуют. По данным научной литературы к настоящему времени описано не менее 100 подобных случаев [5].

Представляем клинический пример наблюдения пациента с врожденными контрактурами нижних и верхних конечностей и лица, синдромом двигательных нарушений и задержкой психомоторного развития.

Клинический случай

Пробанд, девочка, 2007 года рождения (14 лет), наблюдается с синдромом двигательных нарушений, задержкой психомоторного развития, врожденными контрактурами нижних и верхних конечностей и лица.

Анамнез. Ребенок от первой беременности, первых срочных родов. Вес при рождении – 2500 г, рост – 49 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Раннее моторное развитие с задержкой: сидит с семи месяцев, ходит с трех лет и трех месяцев, произносит единичные слова.

При рождении у пробанда выявлены множественные стигмы дизэмбриогенеза – дисплазия ушных раковин, микрогения, низкое нёбо, арахнодактилия. Консультирована профессором Е. Л. Дадали, установлен диагноз: «синдром Фримена – Шелдона».

Ранее проведенные генетические исследования: нормальный женский кариотип (46, XX), по результатам тандемной масс-спектрометрии не выявлено данных за наследственные аминоацидопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления.

В 1 год 8 месяцев у ребенка наблюдался однократный судорожный приступ. В 9 лет появились приступы с потерей сознания, при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлена эпилептиформная активность, в терапию введен противосудорожный препарат леветирацетам. На фоне его приема произошел

генерализованный судорожный приступ, в связи с чем леветирацетам отменили. Ребенок получал вальпроевую кислоту и оксакарбазепин. В настоящее время принимает оксакарбазепин (200 мг в сутки). По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) патологии не выявлено.

В возрасте 11 лет находилась на лечении в центре имени Г. А. Илизарова с диагнозом «Эквино-варусная приведенная деформация правой стопы, варусно-приведенная деформация левой стопы, разгибательная контрактура левого голеностопного сустава». Проведено оперативное лечение: пластическая операция на костях обеих стоп, апоневротомия икроножных мышц, медиальная релиз-капсулотомия таранно-ладьевидного сустава, двусторонний гемитрансфер передней большеберцовой мышцы на кубовидную кость, гипсовая иммобилизация обеих нижних конечностей.

Наблюдается кардиологом по поводу дилатации корня аорты.

Фенотипические особенности в 14 лет. Осмысленный контакт затруднен. Речи нет. Навыки самообслуживания частично привиты. Знает алфавит. Пишет печатными буквами. Считает в пределах десяти. Узкое лицо. Большие оттопыренные диспластичные ушные раковины. Высокий лоб. Гипотелоризм. Узкий нос с заостренным кончиком. Микростомия. Гипоплазия подбородка. Аномальный прикус, кариозные зубы. Мышечная масса развита слабо. Нарушение осанки. Ограничение подвижности во всех крупных и мелких суставах. Ульнарная девиация кистей. Камптодактилия. Пальцы тонкие, конусовидные. Стопы маленькие. Послеоперационные шрамы. Ограничение подвижности в голеностопном суставе. Укорочение и аномальный рост 4-го пальца стопы. Походка атактико-гемипаретическая с отсутствием физиологических синкинезий (рис. 1, 2). Множественные экхимозы. В настоящее время девочка учится в коррекционной школе.

Принимая во внимание фенотипические особенности ребенка и задержку развития, при информированном согласии родителей было проведено полноэкзомное секвенирование. Необходимость в нем объяснялась генетической гетерогенностью синдрома Фримена – Шелдона. У пробанда провели поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями нервной системы, синдромальными формами множественных пороков развития, артрогрипозом, наследственными заболеваниями скелетно-мышечной системы и соединительной ткани, а также другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. В результате проведенного генетического исследования в кодирующих последовательностях и сайтах сплайсинга генома не выявлено мутаций, имеющих известную или ожидаемую связь с клиническими проявлениями и фенотипом пациента.

Дальнейший поиск причины заболевания был направлен на исключение микроперестроек на хромосомах. С информированного согласия родителей проведено молекулярное кариотипирование, в результате которого установлен следующий кариотип (в соответствии с ISCN 2016): 46,XX.arr[hg38] 9q33.3q34.3(127016168_138124666)x3,20p13(259113_1003183)x1.

1. Имеется дупликация участка длинного плеча (q) хромосомы 9 с позиции 127016168 до позиции 138124666, захватывающая регионы 9q33.3-q34.3. Размер: 11108499 п. н.

2. Имеется микроделеция участка короткого плеча (p) хромосомы 20 с позиции 259113 до позиции 1003183, захватывающая регион 20p13. Размер: 744071 п. н.

Учитывая сочетание терминальной дупликации участка длинного плеча хромосомы 9 и терминальной микроделеции участка короткого плеча хромосомы 20, у девочки с высокой вероятностью имеется несбалансированная транслокация между указанными хромосомами. При анализе происхождения выявленного хромосомного дисбаланса методом FISH-исследования с субтеломерными зондами на 9-й и 20-й хромосомах установлено, что родители не являются носителями выявленных перестроек.

Обсуждение

В настоящей статье представлен клинический случай синдрома Фримена – Шелдона у девочки при отсутствии выявленной мутации в гене *MYH3* и наличии несбалансированной транслокации между хромосомами 9 и 20 – 46,XX,t(9;20)(q33.3q34.3;p13). Выявленная хромосомная аномалия у пациентки с артрогрипозом, эпилепсией, задержкой физического и психомоторного развития представляется уникальным случаем с учетом точек разрыва, формирующих сегменты хромосом.

Диагноз врожденного множественного артрогрипоза ставится на основании:

- клинической картины заболевания (врожденные множественные контрактуры суставов);
- данных электрофизиологических исследований (электромиография, ЭМГ; электронейрография, ЭНМГ);
- заключения невролога и генетика;
- исключения других системных заболеваний [1].

Различают следующие типы артрогрипоза:

- генерализованный;
- с поражением нижних конечностей;
- с поражением верхних конечностей;
- дистальный.

При генерализованном артрогрипозе в тяжелых случаях отмечается поражение плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных суставов, деформации кистей и стоп, лицевого скелета. При дистальном типе преимущественно наблюдаются де-

Рис. 1. Внешний вид девочки в 14 лет

Рис. 2. Контрактуры нижних и верхних конечностей у девочки в 14 лет

формации кистей и стоп, которые в некоторых случаях сочетаются с патологией крупных суставов конечностей, а также с аномалиями лица и черепа [1].

Синдром Фримена – Шелдона – редкий, морфологически четко выраженный генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования (MIM #193700) и характерными лицевыми аномалиями – микростомией, микроглоссией, коротким носом, длинным желобком, Н-образной ямкой на подбородке и запавшими глазами. Типичны костные аномалии, сколиоз, аномалии рук и контрактуры суставов в сочетании с характерными фациями [6]. Интеллект обычно в норме, хотя в некоторых случаях описаны интеллектуальные нарушения разной степени выраженности [7, 8].

В марте 2006 г. Stevenson et al. [4] опубликовали диагностические критерии ДА2А. Antley et al. [9] также установили определенные диагностические критерии синдрома Фримена – Шелдона. Однако необходимо отметить, что не у всех детей с артрогрипозом диагностируется синдром Фримена – Шелдона. Точно так же у пациентов с подтвержденным синдромом Фримена – Шелдона может отсутствовать артрогрипоз. Toydemir et al. [10] описали единственный до настоящего времени в литературе случай ребенка с фенотипом свистящего лица без аномалий конечностей.

Причиной развития синдрома Фримена – Шелдона являются мутации в гене *MYH3*. Ген *MYH3* экспрессирует особый белок – так называемую тяжелую цепь миозина эмбриональных скелетных мышц 3 [2]. Миозин и другой белок, именуемый актином, являются основными компонентами мышечных волокон и важны для сокращения мышц. Тяжелая цепь миозина эмбриональных скелетных мышц 3 является частью белкового комплекса миозина, который функционирует внутриутробно и необходим для нормального развития мышц [2]. В ряде случае у пациентов с фенотипическими признаками синдрома Фримена – Шелдона отсутствуют мутации в гене *MYH3*. В таких ситуациях, принимая во внимание характерные пороки развития, необходимо исключать хромосомный дисбаланс.

Хромосомные заболевания — наследственные болезни, обусловленные изменением числа или структуры хромосом (геномными или хромосомными мутация-

ми соответственно) и проявляющиеся множественными врожденными пороками развития, задержкой физического и умственного развития, трудностями в обучении и поведении. Клинические проявления хромосомных заболеваний в значительной степени зависят от специфики и размера участвующего в перестройке хромосомного сегмента [11]. В настоящее время для диагностики хромосомных заболеваний используется методика классического кариотипирования с применением методов дифференциального окрашивания хромосом, которая позволяет выявлять хромосомный дисбаланс размером 10 Мб. Для обнаружения субмикроскопических нарушений применяются современные высокоразрешающие молекулярно-цитогенетические методы исследования (флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence *in situ* Hybridization, FISH), сравнительная геномная гибридизация на ДНК-биочипах (array Comparative Genomic Hybridization, array-CGH) и/или хромосомный микроматричный анализ [11, 12].

Хромосомный микроматричный анализ является основным методом диагностики генетической причины множественных врожденных пороков [12]. Данный метод позволяет идентифицировать редкие микроделеционные и микродупликационные аномалии. Случаи одновременного наличия в кариотипе двух хромосомных перестроек единичны и имеют, как правило, уникальные клинические проявления, как и в представленном нами клиническом примере синдрома Фримана – Шелдона с выявленными терминальной дупликацией участка длинного плеча хромосомы 9 и терминальной микроделецией участка короткого плеча хромосомы 20.

Пациенты с установленным синдромом Фримена – Шелдона должны получить раннюю консультацию черепно-лицевого хирурга и хирурга-ортопеда для дальнейшей коррекции черепно-лицевых аномалий и пороков конечностей с целью улучшения их функции и/или эстетики [5]. Оперативные вмешательства следует проводить осторожно, избегая радикальных мер и учитывая особенности измененной физиологии мышц, характерной для синдрома Фримена – Шелдона [5].

Пациенты с синдромом Фримена – Шелдона также имеют повышенный риск развития тяжелой реакции на некоторые лекарственные препараты, такие как мышечные релаксанты и анестетики, используемые во время операции. Самой тяжелой из таких реакций является так называемая злокачественная гипертермия. Ранее развитие злокачественной гипертермии и ригидности мышц после анестезии были описаны у трех детей с синдромом Фримена – Шелдона [13].

Заключение

Аутосомно-доминантный синдром Фримена – Шелдона, обусловленный в большинстве случаев гетерозиготными мутациями в гене *MYH3* и характеризующийся сочетанием дистального артрогрипоза с мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития, необходимо дифференцировать с другими генетическими вариантами артрогрипозов. При наличии у пробанда специфических фенотипических проявлений диагностику данного синдрома необходимо начинать с поиска мутаций в гене *MYH3* и других генах, ассоциированных с развитием дистального артрогрипоза. При отсутствии мутаций для поиска этиологического фактора заболевания необходимо проведение молекулярного кариотипирования. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность использования инновационных молекулярно-цитогенетических технологий в поиске генетических причин заболевания в случае отсутствия мутаций по результатам полноэкзомного секвенирования.

Литература

1. *Zlotolow D. A.* Arthrogryposis. In: Pediatric Hand Therapy. Abzug J. M., Kozin S. H., Neiduski R., eds. Elsevier, 2020. Pp. 133–146. DOI: 10.1016/B978-0-323-53091-0.00010-5.
2. *Kimber E., Tajsharghi H., Kroksmark A. K., Oldfors A., Tulinius M.* Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings // Acta Paediatr. 2012; 101 (8): 877–887. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2012.02708.x.
3. *Freeman E. A., Sheldon J. H.* Cranio-carpo-tarsal dystrophy: undescribed congenital malformation // Arch. Dis. Child. 1938; 13: 277–283.
4. *Stevenson D. A., Carey J. C., Palumbos J., Rutherford A., Dolcourt J., Bamshad M. J.* Clinical characteristics and natural history of Freeman – Sheldon syndrome // Pediatrics. 2006; 117 (3): 754–762. DOI: 10.1542/peds.2005–1219.
5. *Gurjar V., Parushetti A., Gurjar M.* Freeman – Sheldon syndrome presenting with microstomia: a case report and literature review // J. Maxillofac. Oral Surg. 2013; 12 (4): 395–399. DOI: 10.1007/s12663-012-0392-4.
6. *James W., Elston D., Treat J., Rosenbach M., Micheletti R.* Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology, thirteenth edition. Philadelphia, eds. Elsevier, 2019. P. 992.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). https://omim.org/entry/160720?search=MYH3&highlight=myh3 (дата обращения: 30.11.2021).
8. *Bamshad M. J.* Clinical characteristics and natural history of Freeman – Sheldon syndrome // Pediatrics. 2006; 117 (3): 754–762. DOI: 10.1542/peds.2005–1219.
9. *Antley R. M., Uga N., Burzynski N.J., Baum R.S., Bixler D.* Diagnostic criteria for the whistling face syndrome // Birth Defects. Orig. Artic. Ser. 1975; 11: 161–168.
10. *Toydemir P. B., Toydemir R., Bokesoy I.* Whistling face phenotype without limb abnormalities. (Letter) // Am. J. Med. Genet. 1999; 86: 86–87.
11. *Shaffer L. G., Lupski J. R.* Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans // Annu. Rev. Genet. 2000; 34 (1): 297–329. DOI: 10.1146/annurev.genet.34.1.297.
12. *Batzir N. A., Shohat M., Maya I.* Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2015; 13 (1): 448–454.
13. *Namiki M., Kawamata T, Yamakage M, Matsuno A, Namiki A.* Anesthetic management of a patient with Freeman – Sheldon syndrome (in Japanese) // Masui. 2000; 49 (8): 901–902.

Авторы

КОЖАНОВА *Татьяна Викторовна*	Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, лабораторный генетик ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0001-9101-5213. E-mail: vkozhanov@bk.ru
ЖИЛИНА *Светлана Сергеевна*	Кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, генетик ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0002-2400-0748. E-mail: szhylina@mail.ru

МЕЩЕРЯКОВА Татьяна Ивановна	Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник генетической группы научного отдела, генетик ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0002-5970-565X. E-mail: ivanovna-76@mail.ru
ПРОКОПЬЕВА Наталья Павловна	Кандидат медицинских наук, заведующая психоневрологическим отделением № 2, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0003-3172-8400. E-mail: nprokopieva-25@yandex.ru
ПРИТЫКО Андрей Георгиевич	Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: 0000-0001-8899-4107. E-mail: npcprakt@mail.ru