

Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2</sup>, М.Г. Сумина<sup>3</sup>, О.А. Щагина<sup>1</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>, Е.В. Мельченко<sup>2</sup>, Е.Б. Николаева<sup>3</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова Министерства образования науки России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Российская Федерация

# Клинико-генетические характеристики метафизарной хондродисплазии Мак-Кьюсика (гипоплазии хряща и волос), обусловленной мутациями в гене *RMRP*, в детском возрасте: собственные наблюдения и обзор литературы

5

## Автор, ответственный за переписку:

Кенис Владимир Маркович, доктор медицинских наук, врач травматолог-ортопед Консультативно-диагностического центра на Лахтинской улице ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, д. 12, лит. А, 8 (812) 465-28-57, kenis@mail.ru

## Аннотация

**Введение.** Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика (МХДМ) (OMIM: #250250) (гипоплазия хряща и волос) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются непропорциональный нанизм, истончение волос и гипотрихоз. У части пациентов отмечается клеточный и гуморальный иммунодефицит, бронхоэктазы и болезнь Гиршпрунга. Больные имеют повышенный риск возникновения злокачественных новообразований и гипопластической анемии. МХДМ — одно из редких моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в гене *RMRP*, кодирующем не белок, а нетранслируемую РНК. К настоящему времени описано 123 патогенных варианта. Обнаружение клинико-генетических корреляций у больных с различными типами и локализацией мутаций в гене будет способствовать совершенствованию представлений о патогенетических механизмах заболевания и позволит прогнозировать спектр и тяжесть клинических симптомов у отдельных больных. **Материалы и методы исследования.** Нами представлено первое описание клинико-генетических характеристик двух российских больных с МХДМ, обусловленной мутациями в гене *RMRP*, и проведено их сопоставление с литературными данными. Диагноз в обоих случаях был подтвержден при анализе гена *RMRP* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. **Результаты.** Анализ особенностей клинических проявлений наблюдаемых нами больных и пациентов, описанных в литературе, показал наличие типичных скелетных и внескелетных проявлений, позволяющих заподозрить наличие МХДМ при клиническом осмотре. У наблюдаемых нами российских больных обнаружена мажорная мутация в популяциях амишей и финнов, п.71A>G, в компунд-гетерозиготном состоянии с двумя другими: у одного больного с ранее описанной мутацией п.80G>A, а у другого — с вновь выявленной мутацией п.76C>T. Все обнаруженные мутации были локализованы в высококонсервативной области первого домена, которому принадлежит основная роль в функционировании эндорибонуклеазного комплекса. **Выводы.** Учитывая малые размеры гена и наличие специфических признаков МХДМ, самым точным и дешевым способом молекулярно-генетической диагностики является определение мутаций в гене *RMRP* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. Своевременная диагностика МХДМ позволяет выбрать правильную тактику наблюдения пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика, гипоплазия хряща и волос, болезнь Гиршпрунга, ген *RMRP*, мутации

**Для цитирования:** Маркова Т.В., Кенис В.М., Сумина М.Г., Щагина О.А., Нагорнова Т.С., Мельченко Е.В., Николаева Е.Б., Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики метафизарной хондродисплазии Мак-Кьюсика (гипоплазии хряща и волос), обусловленной мутациями в гене *RMRP*, в детском возрасте: собственные наблюдения и обзор литературы. *Российский педиатрический журнал*. 2021;2(1):5–12. doi: 10.15690/rpj.v2i1.2191

## ВВЕДЕНИЕ

Метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика (МХДМ) (OMIM: #250250) (гипоплазия хряща и волос) —

редкое аутосомно-рецессивное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются непропорциональный нанизм, истончение волос и гипо-

трихоз. У части пациентов отмечается также клеточный и гуморальный иммунодефицит, бронхоэктазы и болезнь Гиршпрунга. Больные имеют повышенный риск возникновения злокачественных новообразований и гипопластической анемии [1–7].

Заболевание впервые описано V.A. McKusick и соавт. в 1965 г. на основании анализа больных из 53 семей в инбредной популяции амишей в штате Пенсильвания. Проведенный генеалогический анализ позволил авторам высказать предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования и предложить название «гипоплазия хряща и волос» [1]. Несколько лет спустя больных со сходными клиническими проявлениями обнаружили в других популяциях и заболевание стали обозначать как «метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика». Наибольшее количество случаев МХДМ зарегистрировано среди амишей Старого Ордена (распространенность 1 : 1000 человек) и в Финляндии (распространенность от 1 : 18 000 до 1 : 23 000 человек) [8, 9].

В 2001 г. M. Ridanpää и соавт. показали, что возникновение МХДМ связано с геном *RMRP*, локализованным на хромосоме 9p21-p12 [3]. Его продуктом является нетранслируемая РНК, состоящая из 268 пар нуклеотидов. Она входит в состав эндорибонуклеазного комплекса, осуществляющего процессинг митохондриальной

и рибосомальной РНК и репликацию митохондриальной ДНК, разрушая связь между РНК-затравкой и вновь синтезированной молекулой [10, 11]. Таким образом, МХДМ — одно из редких моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в гене, кодирующем не белок, а нетранслируемую РНК. Выделяют три клинических фенотипа скелетных дисплазий, обусловленных мутациями в гене *RMRP*: классический фенотип МХДМ (гипоплазии хряща и волос), мягкий фенотип метафизарной дисплазии без гипотрихоза и спондилоэпиметафизарную дисплазию, характеризующуюся очень низким ростом и легкой степенью интеллектуального дефицита, которая иногда обозначается как анаукзетическая дисплазия 1-го типа (от греч. *anauxetic* — «не растущий») [12–14]. Наряду с этим показано существование выраженного внутрисемейного и межсемейного полиморфизма клинических проявлений отдельных нозологических форм, что значительно затрудняет постановку диагноза, особенно у детей раннего возраста [2].

К настоящему времени описано 123 патогенных варианта в гене *RMRP*. Показано существование двух типов мутаций в гене — инсерции и дупликации, локализованных между ТАТА-боксом и участком инициации транскрипции, приводящих к прекращению синтеза молекулы РНК, и однонуклеотидных замен в других участках гена.

Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2</sup>, Maria G. Sumina<sup>3</sup>, Olga A. Shchagina<sup>1</sup>, Tatiana S. Nagornova<sup>1</sup>, Evgenii V. Melchenko<sup>2</sup>, Elena B. Nikolaeva<sup>3</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. P. Bochkov Research Center for Medical Genetics, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical Diagnostic Center “Mother and Child Healthcare”, Yekaterinburg, Russian Federation

## Clinical genetic characteristics of metaphyseal chondrodysplasia, McKusick type (cartilage-hair hypoplasia) in children caused by mutations in the *RMRP* gene: authors' observations and literature review

### Abstract

**Introduction.** Metaphyseal chondrodysplasia, McKusick type (MCD) (OMIM: #250250) (cartilage-hair hypoplasia) is a rare, autosomal recessive disorder with main clinical manifestations including disproportionate short stature, hair thinning and hypotrichosis. Some patients with MCD develop cellular and humoral immunodeficiency, bronchiectases and Hirschsprung disease. Such patients have an increased risk of developing malignant tumors and hypoplastic anemia. MCD is one of the rare monogenic disorders caused by mutations in the *RMRP* gene encoding a non-coding RNA instead of a protein. So far, 123 pathogenic *RMRP* variants have been described. The evidence of clinical genetic correlations in patients with different types and localization of gene mutations will facilitate further understanding of pathogenetic mechanisms of the disorder and enable to predict the spectrum and severity of clinical symptoms in individual patients. **Materials and methods.** We present the first description of clinical genetic characteristics of two Russian patients with MCD caused by mutations in the *RMRP* gene, along with the comparison of our results with literature data. In both cases the diagnosis was confirmed by analyzing the *RMRP* gene sequence using the direct Sanger sequencing technique. **Results.** Analysis of specific clinical signs observed during clinical examination of our patients in comparison with those reported in literature has shown the presence of typical skeletal and extraskeletal manifestations suggestive of MCD. In Russian patients we found the major mutation previously described in the Amish and Finnish populations, n.71A>G, present in compound heterozygous state, along with two other mutations: in one patient with an earlier described n.80G>A mutation, and in the other — a newly detected n.76C>T mutation. All detected mutations were mapped to a highly conserved region of the first domain that plays a major role in the functioning of the endoribonuclease complex. **Conclusions.** Considering the small size of the *RMRP* gene and presence of specific signs of MCD, the most accurate and inexpensive method of molecular genetic analysis is the detection of mutations in the *RMRP* gene using direct automated Sanger sequencing. Timely diagnosis of MCD enables to choose the correct follow-up strategy for patients with this disorder.

**Keywords:** McKusick type metaphyseal chondrodysplasia, cartilage-hair hypoplasia, Hirschsprung disease, *RMRP* gene, mutations

**For citation:** Markova Tatiana V., Kenis Vladimir M., Sumina Maria G., Shchagina Olga A., Nagornova Tatiana S., Melchenko Evgenii V., Nikolaeva Elena B., Dadali Elena L. Clinical genetic characteristics of metaphyseal chondrodysplasia, McKusick type (cartilage-hair hypoplasia) in children caused by mutations in the *RMRP* gene: authors' observations and literature review. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal — Russian Pediatric Journal*. 2021;2(1):5–12. doi: 10.15690/rpj.v2i1.2191

Обнаруженная мажорная мутация п.71A>G, которая является причиной болезни у 100% больных амишей, у 92% финских больных и 48% больных с МХДМ из ряда европейских популяций, Индии и США, не выявлена в выборках больных с МХДМ из Японии и Бразилии, где обнаружены другие мажорные мутации [15–18].

На сегодняшний день не выявлено четких корреляций между типом, локализацией мутаций и особенностью клинических проявлений. Вместе с тем обнаружение таких корреляций будет способствовать совершенствованию представлений о патогенетических механизмах заболевания и позволит прогнозировать спектр и тяжесть клинических симптомов у отдельных больных.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик двух российских больных с МХДМ, обусловленной компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *RMRP*.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование двух детей из неродственных семей — девочки в возрасте 7 лет и мальчика 6 лет — с фенотипическими признаками скелетной дисплазии. Для уточнения диагноза использовались генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография, поиск мутаций в гене *RMRP* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. Полимеразная цепная реакция и секвенирование проводились с праймеров, фланкирующих последовательность гена *RMRP* (NR\_003051.3). **Для данного гена используется транскрипт с аббревиатурой NR, ввиду того что ген является белок-некодирующим.**

От родителей пробандов были получены письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА БОЛЬНЫХ

Пробанд 1 — девочка, обследованная в возрасте 7 лет по поводу жалоб родителей на низкий рост. Родители ребенка здоровы и не состоят в кровном родстве, рост матери 168 см, отца — 176 см. В семье есть еще здоровые дети: сестра, 23 лет, старший брат, 22 лет и младший брат, 5 лет. Акушерский анамнез отягощен двумя неразвивающимися беременностями на сроке 12 нед. Родилась от 5-й беременности (во время которой на сроке 22 нед при проведении УЗИ плода диагностировано укорочение бедренных костей) с массой 3090 г, длиной тела 46 см, окружностью головы 34 см, груди — 33 см, оценкой по APGAR 9/10 баллов. С рождения заподозрено наличие скелетной дисплазии. При проведении ДНК-анализа не обнаружено мутаций в гене *FGFR3*, ответственном за возникновение ахондроплазии. При цитогенетическом исследовании выявлен нормальный женский кариотип — 46, XX. Ранее моторное и психоречевое развитие ребенка протекало по возрасту. С рождения у ребенка выявлена гипермобильность во всех суставах, кроме локтевых, в которых отмечалась тугоподвижность, а также отмечался плохой рост волос (до семилетнего возраста ребенка ни разу не подстригали).

При осмотре ребенка в возрасте 7 лет диагностирован диспропорциональный нанизм с укорочением верхних и нижних конечностей (рис. 1А), брахидактилия (рис. 2А), груднопоясничный сколиоз, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника и умеренно выра-

женная варусная деформация голеней, гипермобильность в межфаланговых суставах в сочетании с тугоподвижностью в локтевых суставах. Рост ребенка составлял 93 см (–5,2 SD), масса тела — 18 кг (+2,0 SD), окружность головы — 48 см, груди — 54 см. Обращали на себя внимание очень светлые, тонкие, редкие, ломкие, плохо растущие волосы (рис. 1Б).

На рентгенограммах кистей отмечены укорочение пястных костей и фаланг пальцев с «пулеобразным» расширением средних фаланг по сравнению с дистальными, чашеобразные деформации метафизов пястных костей и фаланг пальцев, деформации эпифизов основных фаланг в виде полумесяца (рис. 2В).

На рентгенограмме грудного отдела позвоночника в прямой проекции отмечены широкая грудная клетка, расширение дистальных отделов ребер, нормальные соотношения высоты и ширины тел позвонков, правосторонний грудной сколиоз (рис. 3А).

На рентгенограмме тазобедренных суставов в прямой проекции выявлены нормальные соотношения в тазобедренных суставах, характерные рентгенологические изменения в метафизах в виде фестончатости с сохранением и уплотнением замыкательных пластин (рис. 4А).

На рентгенограмме нижних конечностей (стоя) в прямой проекции обращают на себя внимание варусное отклонение механических осей нижних конечностей, рентгенологические изменения в дистальных метафизах бедренных костей, проксимальных и дистальных метафизах большеберцовых и малоберцовых костей — фестончатые, «кружевные» края метафизов с сохранением и уплотнением замыкательных пластин (рис. 5А).

На основании клинико-рентгенологических данных предположено наличие у пробанда 1 МХДМ. Диагноз был подтвержден при анализе гена *RMRP* методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру, в результате которого выявлены описанные ранее патогенные варианты п.71A>G и п.80G>A в компаунд-гетерозиготном состоянии. У родителей варианты обнаружены в гетерозиготном состоянии (у матери — п.70A>G, у отца — п.80G>A).

Пробанд 2 — мальчик, проконсультированный в возрасте 6 лет по поводу жалоб родителей на низкий рост и неустойчивый стул. Родители ребенка здоровы и не состоят в кровном родстве, рост матери 168 см, отца — 185 см. Ребенок родился от 3-й беременности, во время которой на сроке 23 и 31 нед при проведении УЗИ обнаружено укорочение верхних и нижних конечностей. Масса тела при рождении составляла 3640 г, длина — 51 см. На 2-е сут жизни у ребенка диагностирована врожденная кишечная непроходимость, болезнь Гиршпрунга, по поводу которой неоднократно проводилось оперативное лечение. С раннего возраста наблюдался гематологом по поводу анемии легкой степени, а также ортопедом и эндокринологом в связи с задержкой физического развития и подозрением на скелетную дисплазию. До 3-летнего возраста отмечались рецидивирующие острые респираторные заболевания до 8–10 раз в год. В возрасте 4 лет 10 мес диагностирован инфекционный мононуклеоз. На протяжении всей жизни отмечались функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, в анализе кала выявлены признаки мальдигестии.

При осмотре ребенка в возрасте 6 лет рост составлял 99 см (–3,5 SD), масса тела — 19,5 кг (+2,0 SD), на передней брюшной стенке — послеоперационный рубец (рис. 1В). Отмечались укорочение верхних и нижних конечностей, сколиоз в груднопоясничном отделе позвоночника, поясничный гиперлордоз, деформация грудной клетки, гипермобильность в межфаланговых

**Рис. 1.** Основные клинические проявления у двух пациентов с МХДМ

А — внешний вид пробанда 1 (девочка, 7 лет): отмечаются диспропорциональный нанизм, укорочение конечностей, сгибательная контрактура в локтевых суставах, варусная деформация голени.

Б — пробанд 1: характерные редкие тонкие светлые волосы.

В — внешний вид пробанда 2 (мальчик, 6 лет): низкий рост, укорочение конечностей, ограничение разгибания в локтевых суставах, характерные светлые тонкие мягкие волосы на голове, послеоперационный рубец на передней брюшной стенке.

**Fig. 1.** Main clinical manifestations in two patients with MCD

А — appearance of proband 1 (girl, 7 years old): disproportionate short stature, short limbs, elbow flexion contracture and varus deformity of the tibia.

Б — proband 1: typical fine, sparse, light-colored hair.

В — appearance of proband 2 (boy, 6 years old): short stature, short limbs, limited elbow extension, typical light-colored, fine, soft hair and post-operative scar on the anterior abdominal wall.



А



Б



В

**Рис. 2.** Клинические и рентгенологические проявления со стороны кистей рук у двух пациентов с МХДМ

А — внешний вид кистей пробанда 1 — короткие широкие кисти.

Б — внешний вид кистей пробанда 2 — короткие широкие кисти, короткие и широкие ногтевые пластины первых пальцев.

В — рентгенограмма правой кисти пробанда 1 в прямой проекции: отмечаются укорочение пястных костей и фаланг пальцев с «пулеобразным» расширением средних фаланг по сравнению с дистальными (отмечено белыми стрелками); чашеобразные деформации метафизов пястных костей (отмечено черными стрелками); деформации эпифизов основных фаланг в виде полумесяца (отмечено красными стрелками).

**Fig. 2.** Clinical and radiological findings in the hands of two patients with MCD

А — appearance of hands of proband 1 — short, wide hands.

Б — appearance of hands of proband 2 — short, wide hands, short and broad nail plates of the thumbs.

В — frontal radiograph of the right hand of proband 1: note shortening of the metacarpal bones and phalanges with bullet-shaped middle phalanges as compared to distal ones (white arrows), cup-like metaphyseal deformity of metacarpal bones (black arrows), crescent-shaped epiphyseal deformity of the main phalanges (red arrows).



А



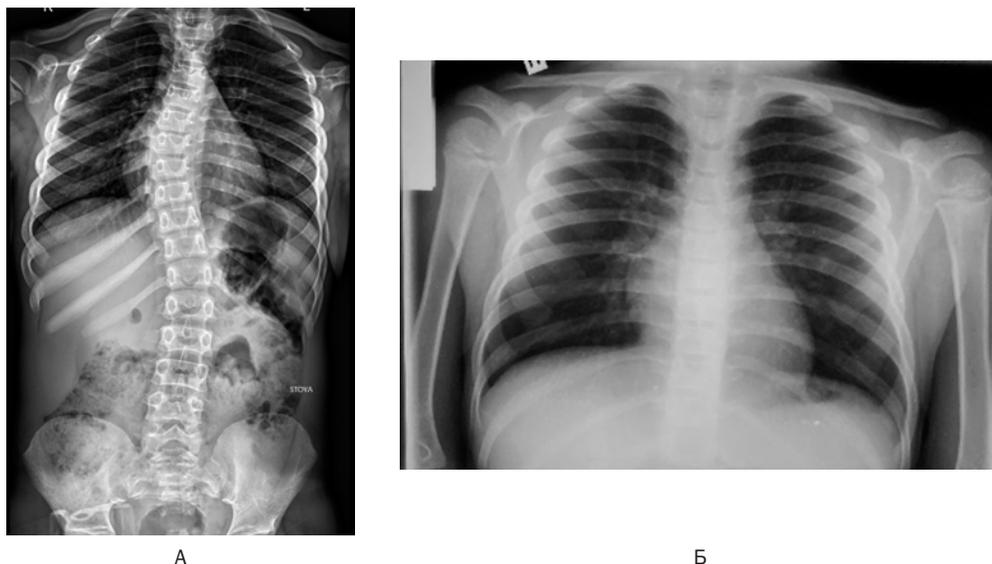
Б



В

**Рис. 3.** Рентгенограммы грудного отдела позвоночника в прямой проекции пробандов 1 (А) и 2 (Б): широкая грудная клетка, расширение дистальных отделов ребер, нормальные соотношения высоты и ширины тел позвонков у пробандов 1 и 2, правосторонний грудной сколиоз у пробанда 1

**Fig. 3.** Frontal radiographs of thoracic spine of probands 1 (A) and 2 (B): broad chest, expansion of the distal ribs, normal height-width ratio of the vertebral bodies in probands 1 and 2, right-sided thoracic scoliosis in proband 1



**Рис. 4.** Рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции пробандов 1 (А) и 2 (Б): нормальные соотношения в тазобедренных суставах, характерные рентгенологические изменения в метафизах в виде фестончатости с сохранением и уплотнением замыкательных пластин у пробанда 1 (отмечено белыми стрелками) и чашеобразной деформацией у пробанда 2 (отмечено черными стрелками)

**Fig. 4.** Frontal radiographs of hip joints of probands 1 (A) and 2 (B): normal hip joint ratios, typical radiographic metaphyseal changes (scalloped contour) with preservation and induration of arch laminae in proband 1 (white arrows) and cup-like deformity in proband 2 (black arrows)



суставах, ограничение разгибания в локтевых суставах, легкая варусная деформация голеней и плоско-варусная установка стоп. Волосы на голове были светлые, тонкие, мягкие, однако их рост нарушен не был. Брахидактилия с укорочением и расширением ногтевых пластин, более выраженным на больших пальцах кистей (рис. 2Б).

На рентгенограмме грудного отдела позвоночника в прямой проекции отмечены широкая грудная клетка, расширение дистальных отделов ребер, нормальные соотношения высоты и ширины тел позвонков (рис. 3Б). На рентгенограммах тазобедренных суставов — нормальные соотношения в тазобедренных суставах, чашеобразная деформация метафизов (рис. 4Б). На рентгенограммах нижних конечностей в прямой проекции выявлено варусное отклонение механических осей

нижних конечностей, изменения характеризуются чашеобразными деформациями метафизов (рис. 5Б).

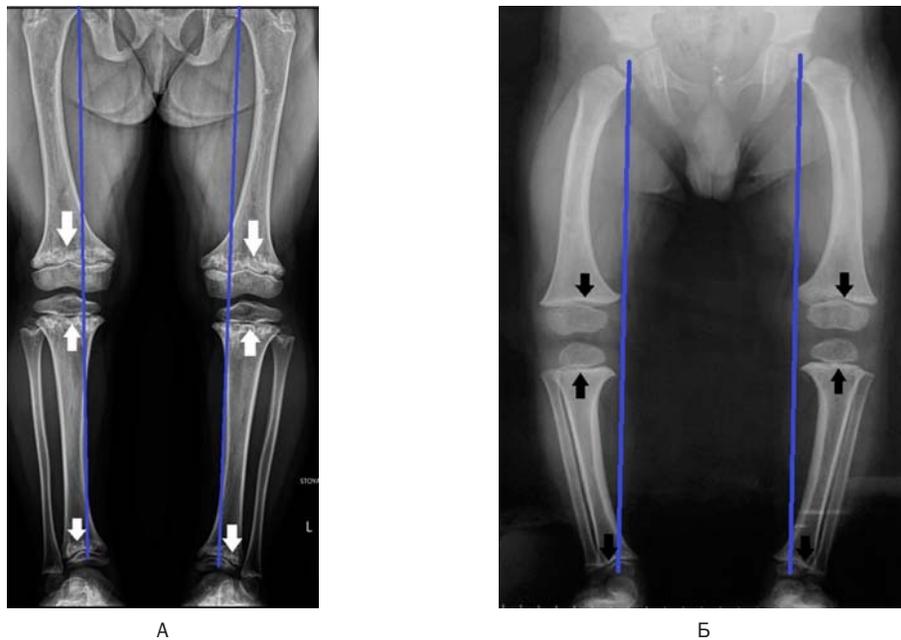
Диагноз МХДМ был уточнен на основе использования метода прямого автоматического секвенирования по Сенгеру гена *RMRP*. Обнаружены описанная ранее как патогенная мутация  $p.71A>G$  и не описанный ранее вариант  $p.76C>T$  в компаунд-гетерозиготном состоянии (родители — гетерозиготные носители: мать —  $p.71A>G$ , отец —  $p.76C>T$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

МХДМ — редкая нозологическая форма скелетных дисплазий, распространенность которой остается неизвестной, за исключением популяций амишей и финнов. Заболевание обусловлено мутациями в гене *RMRP*, кодирующем РНК-компонент митохондриального эндорибо-

**Рис. 5.** Рентгенограммы нижних конечностей (стоя) в прямой проекции пробандов 1 (А) и 2 (Б): варусное отклонение механических осей нижних конечностей, более выраженное у пробанда 2, рентгенологические изменения в дистальных метафизах бедренных костей, проксимальных и дистальных метафизах большеберцовых и малоберцовых костей (фестончатые, «кружевные» края метафизов с сохранением и уплотнением замыкательных пластин), более выраженные у пробанда 1 (отмечено белыми стрелками), и чашеобразные деформации метафизов, более выраженные у пробанда 2 (отмечено черными стрелками)

**Fig. 5.** Frontal standing radiographs of lower extremities of probands 1 (A) and 2 (B): varus deviation of the mechanical axis of lower extremities more pronounced in proband 2, radiographic changes in distal metaphyses of thigh bones, proximal and distal metaphyses of tibia and fibula (scalloped, “lacy” metaphyseal edges with preservation and induration of arch laminae), more pronounced in proband 1 (white arrows), and cup-like deformity of metaphyses more pronounced in proband 2 (black arrows)



нуклеазного комплекса, играющего существенную роль в хондрогенезе в эмбриональном периоде. Считается, что нарушение функционирования этого комплекса приводит к гипертрофии хондроцитов и извращению формирования ростовой пластинки [19]. Основные фенотипические проявления заболевания характеризуются сочетанием диспропорционального нанизма и гипоплазии волос. Первые признаки заболевания в виде укорочения конечностей в большинстве случаев обнаруживаются во время проведения ультразвукового исследования плода во II–III триместре беременности. У 76% больных замедление роста отмечается в неонатальном периоде, а к годовалому возрасту задержка роста становится очевидной у 98% пациентов [20]. Рост взрослых больных варьирует от 104 до 151 см [2]. У пациентов с «классическим» вариантом МХДМ характерным симптомом являются тонкие, редкие, светлые, «шелковистые», ломкие волосы, в которых отсутствуют пигментированные ядра [21]. Более чем у 80% пациентов наблюдаются брахидактилия, гипермобильность межфаланговых суставов кистей в сочетании с тугоподвижностью в локтевых суставах, гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, гуморальный и клеточный иммунодефицит, у 79% — макроцитарная и гипопластическая анемия [2]. Половина больных имеет варусную деформацию голени, а из-за рентгенологических особенностей, сходных с таковыми при рахите, некоторые дети получают витамин D в течение длительного времени [22]. Склонность к рецидивирующим инфекционным заболеваниям в детском возрасте отмечается в 35–65% случаев, при этом в 11% — тяжелое, часто фатальное течение ветряной оспы [14]. У 29% больных возникают

бронхоэктазы [23]. У 18% больных диагностируется синдром мальабсорбции и у 7–8% — болезнь Гиршпрунга [2, 20]. Одним из характерных симптомов является легкая макроцитарная анемия детского возраста, лишь у 6% отмечается выраженный дефицит эритропоэза, требующий переливания крови или трансплантации костного мозга [4, 5]. Больные имеют повышенный риск возникновения лейкемии, лимфомы, новообразований кожи, глаз, печени, кожных и висцеральных гранулем. Эта патология отмечена у 6–11% пациентов в различных выборках [2, 7].

Учитывая существование трех фенотипов скелетных дисплазий, обусловленных мутациями в гене *RMRP*, предпринимаются попытки проведения клинко-генетических корреляций, направленных на выявление фенотипических особенностей у больных с различными типами и локализацией мутаций. По мнению M. Ridanpää и соавт., более тяжелое течение отмечается у больных с наличием инсерций и миссенс-мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии [3]. Однако тяжелые клинические проявления описаны также у больных с миссенс-мутациями в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, которые локализованы в высококонсервативных областях гена, осуществляющих распознавание субстратной РНК или являющихся частью каталитического центра ферментного комплекса. Исследования, проведенные N.L. Rider и соавт. в 2009 г. и Y. Faitelson и соавт. в 2015 г., показали наличие значимого клинического полиморфизма (в том числе внутрисемейного) у больных с мажорной мутацией 71A>G в гомозиготном состоянии [24, 25]. Это позволило им сделать заключение о возможном влиянии генетического фона и эпигенетических моди-

фикаторов на формирование фенотипа заболевания. Описаны также различия фенотипа больных с наличием этой мутации с другими нуклеотидными заменами в компаунд-гетерозиготном состоянии. Так, P. Klemetti и соавт. описали четырех финских больных с мутациями п.71A>G и дупликацией TACTGTGTGA в 13-м положении в компаунд-гетерозиготном состоянии, рост которых был снижен незначительно, однако наблюдались прогрессирующие бронхоэктазы и рецидивирующие инфекции, а у одного больного отмечалось агрессивное течение лимфомы, приведшее к летальному исходу [26].

У наблюдаемых нами российских больных мутация п.71A>G обнаружена в компаунд-гетерозиготном состоянии с двумя другими нуклеотидными вариантами: у одного больного с ранее описанной мутацией п.80G>A, а у другого — с вновь выявленной заменой п.76C>T. Все обнаруженные мутации были локализованы в высококонсервативной области LRI-1 элемента центрального ядра первого домена, которому принадлежит основная роль в функционировании эндорибонуклеазного комплекса. Клиническая картина была типичной для классического фенотипа МХДМ и характеризовалась непропорциональным нанизмом и гипоплазией волос. Однако снижение роста до 46 см (–3,81 SD) при рождении было зарегистрировано только у первого пациента. У второго пациента рост при рождении составлял 51 см и на протяжении первых месяцев жизни соответствовал нормальным значениям. Заметное отставание в росте отмечено у него только к 1 году жизни. На момент осмотра в возрасте 6 и 7 лет соответственно оба пациента уже имели значительное отставание в росте. Предположить наличие МХДМ при клиническом осмотре у первого пациента оказалось возможным на основании сочетания признаков метафизарной дисплазии и выраженных изменений структуры, цвета и роста волос. У второго пациента гипоплазия волос была менее выражена, однако, помимо типичных клинико-рентгенологических проявлений метафизарной дисплазии, у него диагностирована болезнь Гиршпрунга, которая является специфичной только для этого фенотипа скелетных дисплазий, а также рецидивирующие инфекционные заболевания в младенческом возрасте. Знание этих особенностей может быть полезным в диагностике МХДМ у детей с резко выраженными признаками поражения волос. Результаты обследования больных с МХДМ в сочетании с болезнью Гиршпрунга, проведенного O. Mäkitie и соавт. в 2002 г., свидетельствуют о том, что рецидивирующие инфекции возникают при сочетании клеточного и гуморального иммунодефицитов [27]. Эти данные подтверждает анализ клинических проявлений у наблюдаемого нами пациента с МХДМ в сочетании с болезнью Гиршпрунга, у которого с возраста 1 года отмечались повторные острые респираторные заболевания, а в возрасте 4 лет диагностирован инфекционный мононуклеоз. Иммунологические исследования пациенту не проводились, но в анализах крови периодически регистрировалась нейтропения и отмечался стойкий моноцитоз. По мнению K. Theil и соавт., наличие иммунодефицита, болезни Гиршпрунга и повышенного риска злокачественных образований характерно только для больных с классическим вариантом МХДМ и не обнаруживается у пациентов с метафизарной дисплазией без поражения волос и анаукзетической дисплазией [28]. Хотя в 2020 г. появились первые результаты долгосрочного наблюдения финских пациентов с метафизарной дисплазией без гипотрихоза, с наличием только скелетных проявлений в детстве, у которых злокачественные новообразования и клинически значимый иммунодефицит развились в старшем школьном и более позднем возрасте [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в гене *RMRP* приводят к формированию трех фенотипов скелетных дисплазий: классический фенотип МХДМ (гипоплазии хряща и волос), мягкий фенотип метафизарной дисплазии без гипотрихоза и спондилоэпифизарная (анаукзетическая) дисплазия. Для всех фенотипов характерны диспропорциональный низкий рост разной степени выраженности с укорочением конечностей и признаки метафизарной дисплазии. На рентгенограммах больных обнаруживаются расширенные, склерозированные метафизы с зазубренными краями. Системный подход к диагностике помогает связать скелетные и внескелетные проявления, специфичные для МХДМ, — гипотрихоз и болезнь Гиршпрунга — и тем самым сузить дифференциальный диагноз. Все пациенты этой группы нуждаются в регулярном тщательном наблюдении в связи с риском развития иммунодефицита и злокачественных новообразований. В настоящее время для диагностики моногенных заболеваний, в том числе редких скелетных дисплазий, все чаще применяется секвенирование генов в составе таргетных панелей или секвенирование экзома и генома. Однако использование этих методов для диагностики метафизарных дисплазий, обусловленных мутациями в гене *RMRP*, оказалось недостаточно эффективным в силу особенности структуры и размера гена. Учитывая малые размеры гена и наличие специфических фенотипических признаков, самым точным и дешевым методом молекулярно-генетической диагностики этих вариантов скелетных дисплазий является определение мутаций в гене *RMRP* методом прямого автоматического секвенирования.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Родители пациентов предоставили информированное согласие на публикацию фотографий и данных обследований.

## INFORMED CONSENT

Patients' parents provided the informed consent for publication of photographs and examination data.

## ВКЛАД АВТОРОВ

Т.В. Маркова, В.М. Кенис — разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание и редактирование текста статьи.

М.Г. Сумина, О.А. Щагина, Е.В. Мельченко — сбор и обработка клинического материала, анализ полученных данных.

Т.С. Нагорнова — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание текста статьи.

Е.Б. Николаева, Е.Л. Дадали — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

Tatiana V. Markova, Vladimir M. Kenis — study design development, literature review, article writing and review.

Maria G. Sumina, Olga A. Shchagina, Evgenii V. Melchenko — clinical data collection and processing, collected data analysis.

Tatiana S. Nagornova — laboratory molecular genetic diagnostics, analysis of laboratory test results and article writing.

Elena B. Nikolaeva, Elena L. Dadali — study concept development, article review.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках текущего государственного финансирования деятельности учреждений,

в которых работают авторы. Дополнительных источников финансирования не привлекалось.

#### SOURCE OF FUNDING

The study was carried out within the framework of State-funded activities of the institutions where the authors are employed. No additional financial support was attracted.

#### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

#### ORCID

**Т.В. Маркова**

<https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- McKusick VA, Eldridge R, Hostetler JA, et al. Dwarfism in the Amish. II. Cartilage-hair hypoplasia. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1965;116:285–326.
- Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia-clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur J Pediatr.* 1993;152(3):211–217. doi: 10.1007/BF01956147
- Ridanpää M, van Eenennaam H, Pelin K, et al. Mutations in the RNA component of RNase MRP cause a pleiotropic human disease, cartilage-hair hypoplasia. *Cell.* 2001;104(2):195–203. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00205-7
- Mäkitie O, Rajantie J, Kaitila I. Anaemia and macrocytosis — unrecognized features in cartilage-hair hypoplasia. *Acta Paediatr.* 1992;81(12):1026–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12168.x
- Williams MS, Ettinger RS, Hermanns P, et al. The natural history of severe anemia in cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A.* 2005;138(1):35–40. doi: 10.1002/ajmg.a.30902
- Mäkitie O, Pukkala E, Teppo L, Kaitila I. Increased incidence of cancer in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Pediatr.* 1999;134(3):315–318. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70456-7
- Taskinen M, Ranki A, Pukkala E, et al. Extended follow-up of the Finnish cartilage-hair hypoplasia cohort confirms high incidence of non-Hodgkin lymphoma and basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(18):2370–2375. doi: 10.1002/ajmg.a.32478
- Kaitila I, Perheentupa J. Cartilage-hair hypoplasia (CHH). In: Eriksson AW, Forsius HR, Nevanlinna HR, eds. *Population Structure and Genetic Disorders.* New York: Academic Press (pub.); 1980. pp. 588–591.
- Mäkitie O. Cartilage-hair hypoplasia in Finland: epidemiological and genetic aspects of 107 patients. *J Med Genet.* 1992;29(9):652–655. doi: 10.1136/jmg.29.9.652
- Hsieh C-L, Donlon TA, Darras BT, et al. The gene for the RNA component of the mitochondrial RNA-processing endoribonuclease is located on human chromosome 9p and on mouse chromosome 4. *Genomics.* 1990; 6(3):540–544. doi: 10.1016/0888-7543(90)90483-b
- Clayton DA. A big development for a small RNA. *Nature.* 2001;410(6824):29–31. doi: 10.1038/35065191
- Bonafe L, Schmitt K, Eich G, et al. *RMRP* gene sequence analysis confirms a cartilage-hair hypoplasia variant with only skeletal manifestations and reveals a high density of single-nucleotide polymorphisms. *Clin Genet.* 2002;61(2):146–151. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610210.x
- Horn D, Rupprecht E, Kunze J, Spranger J. Anauxetic dysplasia, a spondylometaphyseal dysplasia with extreme dwarfism. *J Med Genet.* 2001;38(4):262–5. doi: 10.1136/jmg.38.4.262
- Mäkitie O, Vakkilainen S, Thiel CT. *Cartilage-Hair Hypoplasia — Anauxetic Dysplasia Spectrum Disorders.* March 15, 2012; Last Update: August 6, 2020. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84550>. Accessed on April 5, 2021.
- Ridanpää M, Sistonen P, Rockas S, et al. Worldwide mutation spectrum in cartilage-hair hypoplasia: ancient founder origin of the

**В.М. Кенис**

<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

**М.Г. Сумина**

<https://orcid.org/0000-0002-2883-4029>

**О.А. Шагина**

<https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

**Т.С. Нагорнова**

<https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

**Е.В. Мельченко**

<https://orcid.org/0000-0003-1139-5573>

**Е.Б. Николаева**

<https://orcid.org/0000-0001-7535-2797>

**Е.Л. Дадали**

<https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

- major 70A-G mutation of the untranslated *RMRP*. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(7):439–447. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200824
- Ridanpää M, Jain P, McKusick VA, et al. The major mutation in the *RMRP* gene causing CHH among the Amish is the same as that found in most Finnish cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;121C(1):81–83. doi: 10.1002/ajmg.c.20006
- Nakashima E, Mabuchi A, Kashimada K, et al. *RMRP* mutations in Japanese patients with cartilage-hair hypoplasia. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(3):253–256. doi: 10.1002/ajmg.a.20281
- Gomes ME, Calatrava Paternostro L, Moura VR, et al. Identification of Novel and Recurrent *RMRP* Variants in a Series of Brazilian Patients with Cartilage-Hair Hypoplasia: McKusick Syndrome. *Mol Syndromol.* 2020;10(5):255–263. doi: 10.1159/000501892
- Steinbusch MMF, Caron MMJ, Surtel DAM, et al. Expression of *RMRP* RNA is regulated in chondrocyte hypertrophy and determines chondrogenic differentiation. *Sci Rep.* 2017;7(1):6440. doi: 10.1038/s41598-017-06809-5
- Mäkitie O, Sulisalo T, de la Chapelle A, Kaitila I. Cartilage-hair hypoplasia. *J Med Genet.* 1995;32(1):39–43. doi: 10.1136/jmg.32.1.39
- Coupe RL, Lowry RB. Abnormality of the hair in cartilage-hair hypoplasia. *Dermatologica.* 1970;141(1):329–334. doi: 10.1159/000252497
- Narayanan DL, Shukla A, Siddesh AR, et al. Cartilage hair hypoplasia: two unrelated cases with g.70 A > G mutation in *RMRP* gene. *Indian J Pediatr.* 2016;83(9):1003–1005. doi: 10.1007/s12098-015-1947-4
- Kostjukovits S, Klemetti P, Föhr A, et al. High prevalence of bronchiectasis in patients with cartilage-hair hypoplasia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):375–378. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.023
- Rider NL, Morton DH, Puffenberger E, et al. Immunologic and clinical features of 25 Amish patients with *RMRP* 70 A->G cartilage hair hypoplasia. *Clin Immunol.* 2009;131(1):119–128. doi: 10.1016/j.clim.2008.11.001
- Faitelson Y, Manson D. Cartilage-hair hypoplasia: a spectrum of clinical and radiological findings. *LymphoSign Journal.* 2015;2(3):157–164. doi: 10.14785/lpsn-2015-0009
- Klemetti P, Valta H, Kostjukovits S, et al. Cartilage-hair hypoplasia with normal height in childhood-4 patients with a unique genotype. *Clin Genet.* 2017;92(2):204–207. doi: 10.1111/cge.12969
- Mäkitie O, Heikkinen M, Kaitila I, Rintala R. Hirschsprung's disease in cartilage-hair hypoplasia has poor prognosis. *J Pediatr Surg.* 2002;37(11):1585–1588. doi: 10.1053/jpsu.2002.36189
- Thiel CT, Mortier G, Kaitila I, et al. Type and level of *RMRP* functional impairment predicts phenotype in the cartilage hair hypoplasia-anauxetic dysplasia spectrum. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):519–529. doi: 10.1086/521034
- Vakkilainen S, Costantini A, Taskinen M, et al. Metaphyseal dysplasia without hypotrichosis' can present with late-onset extraskeletal manifestations. *J Med Genet.* 2020;57(1):18–22. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106131

Статья поступила: 24.02.2021, принята к печати: 24.03.2021

The article was submitted: 24.02.2021, accepted for publication: 24.03.2021