

## Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Кондакова О.Б.<sup>1</sup>, Кузенкова Л.М.<sup>1</sup>, Лялина А.А.<sup>1</sup>, Нежелская А.А.<sup>1</sup>, Давыдова Ю.И.<sup>1</sup>, Гребенкин Д.И.<sup>1</sup>, Жанин И.С.<sup>1</sup>, Алексеева Е.А.<sup>2</sup>, Канивец И.В.<sup>1</sup>, Пушков А.А.<sup>1</sup>

### Клинический случай синдрома Викакера–Вольфа у девочки 5 лет

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115552, Москва, Россия

Синдром Викакера–Вольфа (OMIM 314580, 301041; СВВ) — это редкое, медленно прогрессирующее наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования. Заболевание характеризуется акинезией плода, приводящей к множественному врождённому артрогрипозу, спастичностью, задержкой моторного и психоречевого развития. СВВ обусловлен наличием точковых мутаций или протяжённых делеций в гене *ZC4H2*, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq11.2). В настоящее время в мире описаны около 100 случаев СВВ.

В статье приведено описание клинического случая СВВ у девочки 5 лет. Диагноз подтверждён полноэкзомным секвенированием и валидирован методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Исследование неслучайной инактивации X-хромосомы выполнено методом количественной флуоресцентной метилчувствительной полимеразной цепной реакции GAAA-повтора CpG-островок промотора гена *RP2*.

Основными клиническими симптомами в нашем случае являются тугоподвижность крупных и мелких суставов, эквиноварусная деформация стоп, специфические лицевые дизморфии, спастичность и отсутствие самостоятельной ходьбы. Мы выявили *de novo* вариант с.22\_23delAT (p.Met8fs) в гене *ZC4H2* в гетерозиготном состоянии. Выявлена неслучайная инактивация X-хромосомы (XCI = 96,1%).

**Заключение.** Клиническая картина заболевания, характер выявленной мутации и данные литературы указывают на наличие X-сцепленного доминантного типа наследования СВВ у нашей пациентки. Описанный нами случай относится к группе *ZC4H2*-ассоциированных редких расстройств.

**Ключевые слова:** синдром Викакера–Вольфа; ген *ZC4H2*; неслучайная инактивация X-хромосомы; множественный врождённый артрогрипоз; *ZC4H2*-ассоциированное редкое расстройство; X-сцепленный доминантный тип наследования

**Для цитирования:** Кондакова О.Б., Кузенкова Л.М., Лялина А.А., Нежелская А.А., Давыдова Ю.И., Гребенкин Д.И., Жанин И.С., Алексеева Е.А., Канивец И.В., Пушков А.А. Клинический случай синдрома Викакера–Вольфа у девочки 5 лет. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(2): 97–103. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-97-103> <https://elibrary.ru/goyull>

**Для корреспонденции:** Кондакова Ольга Борисовна, канд. мед. наук, зав. отделением медицинской генетики МГЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, 119331, Москва. E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

#### Участие авторов:

Кондакова О.Б. концепция, написание текста, редактирование текста;  
Кузенкова Л.М. концепция, редактирование текста;  
Лялина А.А. написание текста, редактирование текста;  
Нежелская А.А. написание текста, редактирование текста;  
Давыдова Ю.И. оформление демонстрационных материалов, написание текста;  
Гребенкин Д.И. оформление демонстрационных материалов, написание текста;  
Жанин И.С. написание текста, редактирование текста;  
Алексеева Е.А. проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, редактирование текста;  
Канивец И.В. проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, редактирование текста;  
Пушков А.А. написание текста, редактирование текста.  
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.04.2023

Принята к печати 22.05.2023

Опубликована 30.06.2023

Olga B. Kondakova<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1</sup>, Anastasia A. Lyalina<sup>1</sup>, Alexandra A. Nezhelskaya<sup>1</sup>, Yulia I. Davydova<sup>1</sup>, Dmitry I. Grebenkin<sup>1</sup>, Ilya S. Zhanin<sup>1</sup>, Ekaterina A. Alekseeva<sup>2</sup>, Ilya V. Kanivets<sup>1</sup>, Alexander A. Pushkov<sup>1</sup>

### Clinical case of Wieacker–Wolff syndrome in a 5-year girl

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115552, Russian Federation

Wieacker–Wolff syndrome (WWS) (OMIM 314580, 301041) is rare, slowly progressive, X-linked hereditary disorder. It is characterized by fetal akinesia, which results in congenital multiplex arthrogyriposis, spasticity, and development delay. WWS is caused by the point mutations or extended deletions in the *ZC4H2* gene, located on the long arm of the X chromosome (Xq11.2). Currently, about 100 cases have been described. We present the case of WWS 5-year girl. DNA diagnostic was performed using full exome sequencing and confirmed by Sanger sequencing. Determination of non-random X-chromosome inactivation was performed by methyl-sensitive PCR of GAAA-repeat *RP2* gene.

The main clinical symptoms in our case are stiffness of large and small joints, specific facial phenotype, spasticity and lack of independent walking. We revealed heterozygous mutation c.22\_23delAT (p.Met8fs) in *ZC4H2* gene. Non-random inactivation of the X chromosome was detected (XCI = 96.1%). **Conclusions.** Clinical symptoms of the disease, the nature of the detected mutation and the literature data indicate to the presence of an X-linked dominant pattern of inheritance of WWS in our patient. We described the case referred to the group of *ZC4H2*-associated rare disorders.

**Keywords:** Wieacker–Wolff syndrome; *ZC4H2* gene; non-random X-chromosome inactivation; multiple congenital arthrogryposis; *ZC4H2*-Associated Rare Disorder (ZARD); X-linked dominant inheritance pattern

**For citation:** Kondakova O.B., Kuzenkova L.M., Lyalina A.A., Nezhelskaya A.A., Davydova Yu.I., Grebenkin D.I., Zhanin I.S., Alekseeva E.A., Kanivets I.V., Pushkov A.A. Clinical case of Wieacker–Wolff syndrome in a 5-year girl. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana* (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2023; 4(2): 97–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-97-103> <https://elibrary.ru/goyull>

**For correspondence:** Olga B. Kondakova, MD, PhD, head of the Department of Meical Genetic, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: kondakova.ob@nczd.ru

**Contribution:**

Kondakova O.B. concept, writing text, editing text;  
Kuzenkova L.M. concept, editing text;  
Lyalina A.A. writing text; editing text;  
Nezhelskaya A.A. writing text; editing text;  
Davydova Yu.I. design of demonstrating materials, writing text;  
Grebenkin D.I. design of demonstrating materials, writing text;  
Zhanin I.S. writing text, editing text;  
Alekseeva E.A. conducting laboratory molecular genetic diagnostics, editing text;  
Kanivets I.V. conducting laboratory molecular genetic diagnostics, editing text;  
Pushkov A.A. writing text, editing text.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: April 15, 2023

Accepted: May 22, 2023

Published: June 30, 2023

## Введение

Синдром Веккера–Вольфа (синдром Майлза–Карпентера, OMIM 314580, 301041) — очень редкое, медленно прогрессирующее наследственное заболевание с X-сцепленным типом наследования, характеризующееся акинезией плода, приводящей к множественному врождённому артрогрипозу, спастичностью, задержкой моторного, психоречевого развития и специфическими лицевыми дизморфиями [1–4].

Первое описание синдрома было сделано в 1985 г. Петером Веккером и Герхардом Вольфом, описавшими семью с поражёнными мужчинами, имевшими множественные врождённые контрактуры нижних конечностей, деформацию стоп, медленно прогрессирующую дистальную мышечную атрофию, нарушения движения глаз и лёгкую умственную отсталость [5–7].

Точная частота синдрома неизвестна, предполагаемая частота — менее 1 : 1 000 000 человек [7, 8]. В настоящее время в литературе описаны около 100 пациентов [6]. При анализе соотношения полов преобладают девочки — 1,2 : 1 [3].

СВВ обусловлен наличием патогенных вариантов в гене *ZC4H2*, расположенном на длинном плече X-хромосомы (Xq11.2) [2, 4, 5, 8]. Ген *ZC4H2* экспрессируется в различных тканях человека, особенно в синапсах нервной системы, и играет важную роль во время эмбрионального развития центральной и периферической нервной системы [4]. Ген кодирует белок цинкового пальца и играет роль в дифференцировке нейронов, образовании и ветвлении аксонов и дендритов, формировании синапсов, в комплексе с дру-

гими генами может модулировать факторы транскрипции [5, 9]. В настоящее время патогенез СВВ остаётся до конца неясным [1, 5, 8].

Патогенные варианты в гене *ZC4H2* являются причиной группы заболеваний, называемых *ZC4H2*-ассоциированными редкими расстройствами (ZARD). В эту группу входят СВВ с X-сцепленным рецессивным типом наследования и СВВ у женщин с X-сцепленным доминантным типом наследования [3, 8, 10, 11].

Пациенты мужского пола при СВВ, как правило, имеют более тяжёлые симптомы, чем пациенты женского пола [8, 9]. Клинические проявления заболевания у мужчин могут варьировать от форм с преимущественно неврологическими проявлениями, представленными ДЦП без контрактур, до вариантов течения, сопровождающимися тяжёлым множественным врождённым артрогрипозом (МВА) [1]. Первоначально заболевание было описано как X-сцепленное рецессивное [5]. СВВ имеет широкий клинический полиморфизм, характерный для других заболеваний не только моногенной, но и мультифакториальной природы [12]. Клинические проявления СВВ широко варьируют от тяжёлых форм у мужчин, иногда с летальным исходом, до практически бессимптомных форм у женщин [8, 13]. Варианты течения заболевания у женщин представлены различными фенотипами, при которых тяжесть проявлений меняется от минимальной до выраженной [6, 7, 9]. При этом клинические симптомы перекрываются с теми, которые наблюдаются у поражённых мужчин [6]. И если в ранних исследованиях, по мнению ряда авторов [9], тяжесть проявлений СВВ у женщин была обусловлена наличием сдвига X-инак-

тивации, то в более поздних работах [8] было высказано предположение о её связи с характером мутаций и их влиянием на функцию белка. Это привело к выводу о том, что в большинстве случаев СВВ наследуется согласно X-сцепленному доминантному типу наследования [8]. На протяжении последних лет увеличивается количество описаний женщин с СВВ, имеющих тяжёлый фенотип [8].

Клинические признаки СВВ отражают поражение как центральной (интеллектуальная недостаточность, судороги, поражение белого вещества), так и периферической (мышечная слабость, артрогрипоз) нервной системы. СВВ представляет собой прогрессирующее расстройство, характеризующееся артрогрипозом нейрогенного происхождения с вторичной миопатической дегенерацией дистальных мышц [6].

В пренатальном периоде отмечаются снижение двигательной активности плода вплоть до акинезии, многоводие. Клиническая картина поражения костно-суставной системы включает множественные врождённые контрактуры крупных и мелких суставов, сколиоз, кифоз, эквиноварусную деформацию стоп, камптодактилию, ульнарную/радиальную девиацию пальцев, контрактуры метакарпофалангеальных суставов. У пациентов отмечаются задержка моторного и психоречевого развития, снижение интеллекта, мышечная гипотония, гиперрефлексия, прогрессирующая спастичность, нейрогенная мышечная слабость и атрофия, лицевая и бульбарная слабость, в ряде случаев отсутствие самостоятельной ходьбы, судороги [8]. Характерна задержка интеллектуального развития различной степени, у некоторых больных речь полностью отсутствует. Для пациентов с СВВ характерны трудности вскармливания, дисфагия, респираторный дистресс при рождении, апноэ, гипогликемия [4, 8]. Описаны низкий рост, короткая шея, расщелина неба, узкая грудная клетка, гипогенитализм [7–9]. Специфические лицевые дизморфии включают микроцефалию, высокий лоб, монголоидный разрез глаз, глубокопосаженные глаза, нос с открытыми вперед ноздрями, карпий рот, микрогнатию, длинный фильтр, низкорасположенные, ротированные назад ушные раковины [6, 14]. Со стороны органа зрения отмечают гиперметропию, косоглазие, чаще расходящееся, синдром Дуэйна, окуломоторную дисфункцию [11]. По данным Т. Comlekoglu и соавт., у 56% больных с СВВ имеются глазодвигательные нарушения в виде птоза, страбизма и окуломоторной апраксии [15]. По данным МРТ головного мозга отмечаются вентрикуломегалия, задержка миелинизации, атрофия мозга, дезорганизация извилин [14].

Диагностика СВВ, как и многих других моногенных заболеваний, проводится с использованием современных методов молекулярно-генетической диагностики [16]. Так, в случае данного заболевания алгоритм постановки диагноза основан на оценке клинической картины и дальнейшем проведении мо-

лекулярно-генетической диагностики — поиске патогенных нуклеотидных вариантов в гене *ZC4H2*, а также внутригенных делеций и хромосомных аномалий, затрагивающих локус Xq13-q21 на X-хромосоме.

Лечение в настоящий момент является симптоматическим и оперативным, направленным на коррекцию врождённых деформаций, профилактику вторичных ортопедических изменений, снижение мышечного тонуса, а также реабилитацию и социальную адаптацию пациента и его семьи. Часто дети с СВВ нуждаются в организации специализированных условий обучения, питания с использованием назогастрального зонда или гастростомы, обеспечении техническими средствами индивидуальной мобильности в связи с различным по тяжести двигательным дефицитом. Часть пациентов никогда не формируют навыка самостоятельной ходьбы и речи, нуждаются в посторонней помощи на протяжении всей жизни.

### Описание клинического случая

Пациентка М. в возрасте 4 лет 5 мес впервые поступила в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с жалобами на нарушение походки, патологическую установку стоп.

Из анамнеза: ребёнок от 3-й беременности (1-я, 2-я беременности — дети здоровы), во время беременности отмечалось слабое шевеление плода, от 3-х родов путём планового кесарева сечения на 39-й неделе в тазовом предлежании, крупный плод. Масса при рождении 4250 г, длина 56 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Выписаны из роддома на 4-е сутки жизни с диагнозом: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неонатальная желтуха, токсическая эритема».

Задержка моторного развития отмечалась с рождения: голову держит с 2 мес, сидит с 9 мес, ползает с 11 мес, стоит у опоры с 1 г 3 мес, ходит с опорой с 1 года 5 мес. Уже в раннем возрасте родители обратили внимание на тугоподвижность в крупных суставах конечностей: с трудом разгибались ноги, не поднимала руки вверх над головой, в положении сидя опиралась на полусогнутые в локтевых суставах руки. С 1 года 9 мес наблюдается неврологом с диагнозом: «Детский церебральный паралич: спастическая диплегия, GMFCS III. Задержка психомоторного развития». Проходила систематические курсы реабилитации и ботулинотерапии по месту жительства — без эффекта.

Наблюдалась ортопедами в ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера МЗ РФ с 1 года 11 мес с диагнозом «Артрогрипоз дистальный» в ходе молекулярно-генетического исследования (частые мутации в гене *MUN3*): патологии не выявлено. При проведении энзимодиагностики лизосомных болезней накопления (мукополисахаридоз II, IIIB, IVA и V, VI, VII типов, нейрональный цероидный липофузиноз 2-го типа) изменений не выявлено.

На момент поступления в ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера МЗ РФ ребёнок самостоятельно не ходил, передвигался при поддержке за руки с выраженной эквино-варусной деформацией стоп, спастической походкой, сгибанием в коленных суставах и приведением в тазобедренных суставах, преимущественно при ходьбе нагружая передний свод стоп. С целью коррекции мышечного тонуса и деформации нижних конечностей проведена ботулинотерапия в спастичные мышцы ног (суммарно 500 ЕД «Диспорт» в приводящие мышцы бедра и трицепс голени) и наложены короткие циркулярные гипсовые повязки на голень и стопы с двух сторон в коррекции эквинусного положения. После снятия гипсовой повязки мышечный тонус без динамики, однако девочка стала опираться на передний свод стопы и утратила навык ходьбы.

До поступления в ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ пациентке проведено полноэкзомное секвенирование: в гене *ZC4H2* (ENST00000374839, NM\_018684.4) выявлен патогенный вариант *c.22\_23delAT* (hg38, chrX:64976354CAT>C, *rs1555945816*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания р.(Met8Valfs\*7). Этот нуклеотидный вариант был валидирован у пробанда при помощи метода прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру (рис. 1). С использованием этого же метода было определено отсутствие этой делеции у родителей пробанда, что позволяет считать эту мутацию *de novo*.

Данный нуклеотидный вариант отсутствует в популяционных базах данных (EXAC, GNOMAD, GENOMED), однако описан в базе данных ClinVar. Патогенные нуклеотидные варианты в гене *ZC4H2* описаны у пациентов с СВВ (OMIM 301041), имеющих X-сцепленный рецессивный тип наследования,

а также у женщин с СВВ (OMIM 301041), наследуемым по X-сцепленному доминантному типу. Нуклеотидный вариант *rs1555945816* ранее был обнаружен у 3 пациентов с СВВ [17]. При этом как минимум один из этих случаев был *de novo*, как и в описанном нами случае.

Учитывая X-сцепленный тип наследования, наличие выраженных клинических проявлений у девочки и описанные в литературе случаи с выраженным сдвигом X-инактивации, было проведено исследование инактивации X-хромосомы. В лаборатории молекулярно-генетической диагностики № 2 Медико-генетического научного центра проведено исследование методом количественной флуоресцентной метилчувствительной полимеразной цепной реакции GAAA-повтора CpG-островка промотора гена *RP* — выявлена случайная инактивация X-хромосомы (XCI = 96,1%).

Ребёнок повторно консультирован генетиком, установлен диагноз: Синдром Векера–Вольфа.

При поступлении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ при осмотре обращают на себя внимание поражение крупных суставов, отсутствие самостоятельной ходьбы, специфический лицевой фенотип, выраженная спастичность в нижних конечностях. Общее состояние пациентки средней степени тяжести по основному заболеванию, стабильное. Вес 20 кг. Рост стоя 102 см. Состояние питания повышено. Костная система: контрактуры голеностопных суставов, тугоподвижность локтевых, лучезапястных, коленных суставов, эквино-варусная деформация стоп. Со стороны органа зрения: сложный гиперметропический астигматизм. В остальном в соматическом статусе — без особенностей.

При осмотре отмечают следующие черепно-лицевые дизморфии (рис. 2): удлинённое лицо, гипомимия лица, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез

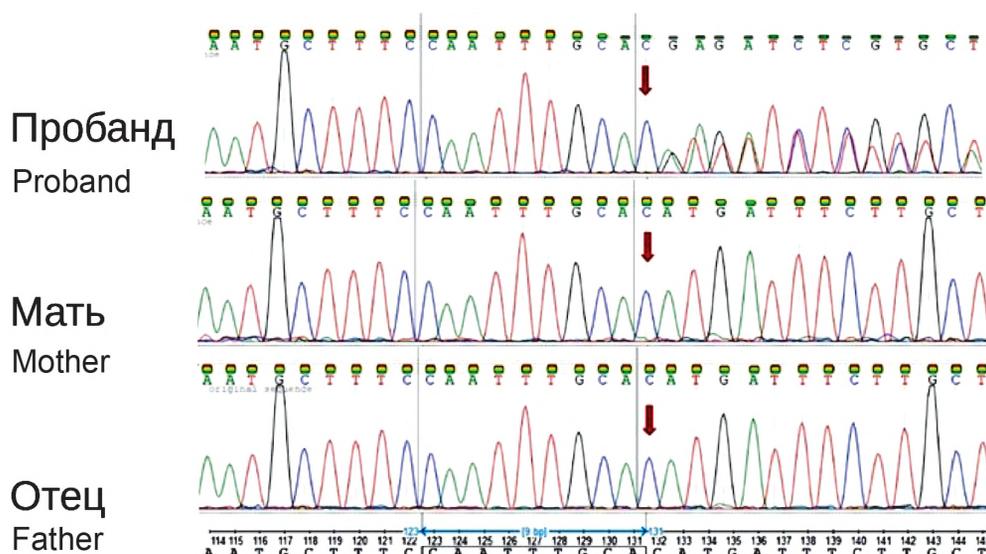


Рис. 1. Сиквенограмма участка гена *ZC4H2*, содержащего нуклеотидный вариант *rs1555945816* у пробанда и его родителей. Стрелкой указано место начала делеции у пробанда.

Fig. 1. Sequenogram of the target region of *ZC4H2* gene containing the nucleotide variant *rs1555945816* in the proband and her parents. The arrow points to the beginning of the deletion.

глазных щелей, сглаженные надбровные дуги, широкий кончик носа, длинный глубокий фильтр, тонкие губы, низкорасположенные ротированные ушные раковины, макроотия. Обращали на себя внимание брахидактилия, клинодактилия V на кистях, нарушение дерматоглифики, отсутствие дистальных сгибательных складок на пальцах кистей, нарушение пальцевого ряда стоп, депигментное пятно на коже правой нижней конечности, гиперпигментное пятно на левой стороне живота.

В неврологическом статусе при осмотре: общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Ребёнок в сознании, на осмотр реагирует адекватно, в контакт вступает охотно. Внимание привлекается. На вопросы отвечает, команды выполняет. Экспрессивная речь — предложениями, дизартричная. Черепные нервы: глазные щели симметричные, движения глазных яблок в полном объёме, нистагма нет, сходящийся страбизм. Зрачки округлой формы, OD = OS, реакция зрачков на свет прямая и содружественная живая. Тригеминальные точки при пальпации безболезненные. Лицо симметричное, гипомимично. Слух сохранён. Uvula, язык по средней линии. Нёбный и глоточный рефлексы живые. Двигательная сфера: голову держит, пытается вставать на четвереньки, сидит самостоятельно, стоит у опоры с поддержкой. Объём активных движений ограничен за счёт повышенного тонуса в нижних конечностях. Мышечный тонус в верхних конечностях гипотоничен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные в верхних и нижних конечностях. Неловкость мелкой моторики. Тазовые функции: не нарушены. Навыки опрятности сформированы. Чувствительность не нарушена.

В отделении проведён ряд исследований: видео-ЭЭГ-мониторинг, исследование слуховых и зрительных вызванных потенциалов, МРТ головного (рис. 3) и спинного мозга, не выявившие патологических изменений.

В период госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ с антиспастической целью в спастичные мышцы нижних конечностей проведена ботулинотерапия препаратом ботулинического токсина типа А Диспорт в суммарной дозе 720 ЕД (доза 36 ЕД/кг массы тела). Пациентка процедуру перенесла удовлетворительно, побочных эффектов не отмечалось. Проведен консилиум врачей в составе неврологов и ортопедов: в связи с выраженными деформациями, спастичностью и утратой навыка самостоятельной ходьбы принято решение о плановом оперативном вмешательстве по коррекции эквинусной деформации стоп. На амбулаторном этапе по месту жительства продолжена восстановительная терапия.

## Обсуждение

ZARD демонстрирует широкий фенотипический спектр, вызванный мутациями в гене *ZC4H2* [7, 8]. Тяжёлые симптомы и даже летальные фенотипы могут проявляться как у мужчин, так и у женщин, в то время



Рис. 2. Особенности фенотипа пациентки в возрасте 4,5 года.

Fig. 2. Phenotypic features of the patient at the age of 4.5 years.

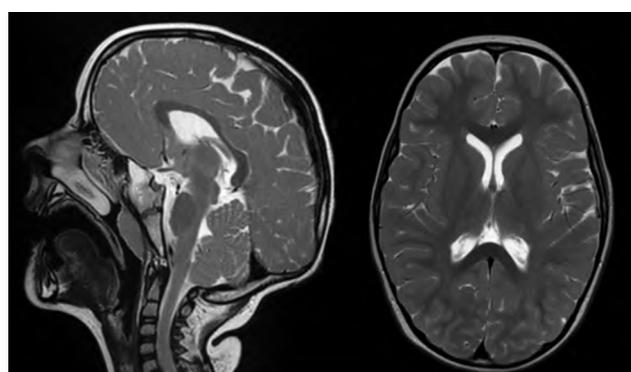


Рис. 3. МРТ головного мозга пациентки в возрасте 2 лет.

Патологических изменений со стороны вещества головного и спинного мозга не выявлено.

Fig. 3. Brain MRI of a patient at the age of 2 years.

No pathological changes from the side of the brain substance brain were revealed.

как лёгкие симптомы или отсутствие симптомов обычно наблюдаются только у женщин.

В нашем примере пациентка имела классическую картину синдрома Виккера—Вольфа: пренатальную гипокинезию, артрогрипоз, изменения мышечного тонуса по спастическому типу в нижних конечностях, специфические лицевые дизморфии. В патологический процесс были вовлечены практически все крупные суставы, но изменения в них, за исключением голеностопных, были выражены умеренно. Отмечалось увеличение объёма движения в некоторых суставах с возрастом. При описании фенотипа отмечались классические лицевые дизморфии, наблюдаемые при СВВ: высокий лоб, высокая граница роста волос на

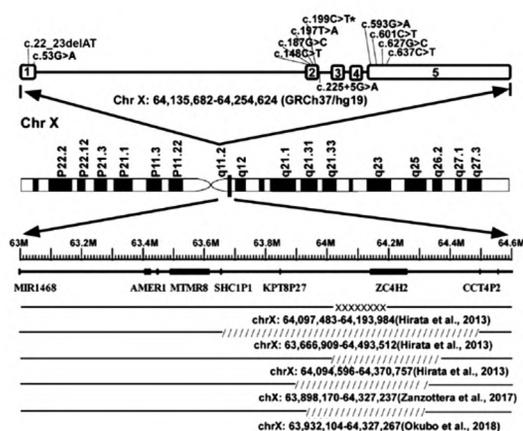


Рис. 4. Схема гена *ZC4H2* с описанными в литературе мутациями.

Модифицировано из работы [5].

Fig. 4. Schematic diagram of *ZC4H2* with mutations described in the literature.

Modified from [5].

лбу, монголоидный разрез глазных щелей, глубоко расположенные глаза, длинный уплощённый фильтр, низко расположенные ротированные ушные раковины. Со стороны костно-суставной системы отмечались эквинуварусная деформация голеностопных суставов, тугоподвижность в локтевых, коленных, лучезапястных суставах. Речевое развитие у нашей пациентки соответствовало возрасту, экспрессивная речь была представлена развёрнутой фразой. В то же время у неё отмечалась значительная задержка моторного развития, а в последние годы — регресс моторных навыков. Потеря ходьбы у нашей пациентки доказывает прогрессирующий характер расстройства.

Клиническая картина заболевания, характер выявленной мутации и данные литературы указывают на наличие X-сцепленного доминантного типа наследования СВВ у нашей пациентки. Описанный нами случай относится к группе ZARD.

МВА является гетерогенным состоянием и встречается при наследственных заболеваниях костной и нервной систем, пороках развития, заболеваниях соединительной ткани, хромосомных болезнях [9]. При МВА следует проводить дифференциальный диагноз с различными наследственными формами артрогрипоза, в первую очередь, с нейрогенным типом множественного врождённого артрогрипоза (OMIM 208100), синдромом артрогрипоза—почечной дисфункции—холестаза (OMIM 208085), различными вариантами синдрома летальных врождённых контрактур.

Наиболее распространённым вариантом артрогрипоза является нейрогенный артрогрипоз. Причинами этой формы заболевания могут быть врождённые пороки развития, дистальные формы спинальной мышечной атрофии, моногенные синдромы с вовлечением костно-суставной системы. Мышечный тип

артрогрипоза является относительно редким. Как правило, этот тип встречается при мышечных дистрофиях, врождённых миопатиях, митохондриальных болезнях [9]. Множественные контрактуры при рождении в ряде случаев могут быть обусловлены внешнесредовыми факторами (например, сосудистыми причинами или маловодием).

Наличие нижнего спастического парализа у пациента обуславливает необходимость проведения дифференциальной диагностики с группой наследственных спастических параплегий с ранним возрастом дебюта, последствиями структурного повреждения головного мозга, детским церебральным параличом и прогрессирующими нейродегенеративными заболеваниями, поражающими белое вещество головного мозга, в том числе лейкодистрофиями.

В базе данных ClinVar описаны более 20 точковых нуклеотидных вариантов, ассоциированных с СВВ: 13 миссенс-мутаций, 3 нонсенс-мутации, 2 мутации сайта сплайсинга, 2 делеции без сдвига рамки считывания и 1 делеция со сдвигом рамки считывания. Большинство мутаций, идентифицированных на сегодняшний день, находятся в С-концевой области белка *ZC4H2*, включая как домены ZNF, так и NLS [8]. На рис. 4 изображены патогенные варианты в гене *ZC4H2*, включая протяжённые делеции. Нуклеотидный вариант, выявленный у нашей пациентки, приведён в левой верхней части схемы.

Спектр патологических вариантов в гене *ZC4H2* включает мутации *de novo* и, в основном, унаследованные миссенс-мутации у поражённых мужчин, а также возникшие *de novo* мутации сайта сплайсинга, сдвига рамки считывания, нонсенс-мутации и делеции у поражённых женщин [6, 8].

## Заключение

СВВ относится одновременно к группе синдромов с МВА и X-сцепленной умственной отсталостью. Варибельный фенотип затрудняет проведение дифференциальной диагностики.

В нашем клиническом случае у пациентки с СВВ в гене *ZC4H2* был идентифицирован патогенный вариант, приводящий к сдвигу рамки считывания *c.22\_23delAT* (*p.Met8fs*) в гетерозиготном состоянии. Подобная мутация будет приводить к потере функции гена *ZC4H2*.

Клиническая картина заболевания, характер выявленной мутации и данные литературы указывают на наличие X-сцепленного доминантного типа наследования СВВ у нашей пациентки. Описанный нами случай относится к группе ZARD.

Описание новых случаев заболевания позволит более полно изучить клинические проявления СВВ, более чётко провести границу между нозологическими единицами, входящими в ZARD, уточнить вклад X-инактивации в клиническую картину СВВ и фенотипические корреляции при этом редком заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zanzottera C., Milani D., Alfei E., Rizzo A., D'Arrigo S., Esposito S., et al. ZC4H2 deletions can cause severe phenotype in female carriers. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(5): 1358–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38155>
2. Piccolo G., d'Annunzio G., Amadori E., Riva A., Borgia P., Tortora D., et al. Neuromuscular and neuroendocrinological features associated with ZC4H2-related arthrogryposis multiplex congenita in a Sicilian family: A case report. *Front. Neurol.* 2021; 12: 704747. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.704747>
3. May M., Hwang K.S., Miles J., Williams C., Niranjan T., Kahler S.G., et al. ZC4H2, an XLID gene, is required for the generation of a specific subset of CNS interneurons. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24(17): 4848–61. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv208>
4. Kondo D., Noguchi A., Takahashi I., Kubota H., Yano T., Sato Y., et al. A novel ZC4H2 gene mutation, K209N, in Japanese siblings with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability: characterization of the K209N mutation and clinical findings. *Brain Dev.* 2018; 40(9): 760–7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.05.003>
5. Wang D., Hu D., Guo Z., Hu R., Wang Q., Liu Y., et al. A novel de novo nonsense mutation in ZC4H2 causes Wieacker–Wolff Syndrome. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020; 8(2): e1100. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1100>
6. Frints S.G.M., Hennig F., Colombo R., Jacquemont S., Terhal P., Zimmerman H.H., et al. Deleterious de novo variants of X-linked ZC4H2 in females cause a variable phenotype with neurogenic arthrogryposis multiplex congenita. *Hum. Mutat.* 2019; 40(12): 2270–85. <https://doi.org/10.1002/humu.23841>
7. Godfrey N.D., Dowlatshahi S., Martin M.M., Rothkopf D.M. Wieacker–Wolff syndrome with associated cleft palate in a female case. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(1): 167–70. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38527>
8. Sun J.J., Cai Q., Xu M., Liu Y.N., Li W.R., Li J., et al. Loss of protein function causing severe phenotypes of female-restricted Wieacker–Wolff syndrome due to a novel nonsense mutation in the ZC4H2 gene. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1558. <https://doi.org/10.3390/genes13091558>
9. Hirata H., Nanda I., van Riesen A., McMichael G., Hu H., Hambrock M., et al. ZC4H2 mutations are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(5): 681–95. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.03.021>
10. Nagara S., Fukaya S., Muramatsu Y., Kaname T., Tanaka T. A case report of rare ZC4H2-associated disorders associated with three large hernias. *Pediatr. Int.* 2020; 62(8): 985–6. <https://doi.org/10.1111/ped.14211>
11. Godfrey D., Torres A., Heidary G., Zahoor H., Lee A., Berry G., et al. A 7-year old female with arthrogryposis multiplex congenita, Duane retraction syndrome, and Marcus Gunn phenomenon due to a ZC4H2 gene mutation: a clinical presentation of the Wieacker–Wolff syndrome. *Ophthalmic. Genet.* 2021; 42(5): 612–4. <https://doi.org/10.1080/13816810.2021.1923040>
12. Чистяков Д.А., Савостьянов К.В., Туракулов Р.И., Щербачева Л.Н., Мамаева Г.Г., Балаболкин М.И. и др. Гены антиоксидантной защиты и предрасположенность к сахарному диабету. *Сахарный диабет.* 2000; (3): 2–7. <https://www.elibrary.ru/qilnjh>
13. Okubo Y., Endo W., Inui T., Suzuki-Muromoto S., Miyabayashi T., Togashi N., et al. A severe female case of arthrogryposis multiplex congenita with brain atrophy, spastic quadriplegia and intellectual disability caused by ZC4H2 mutation. *Brain Dev.* 2018; 40(4): 334–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.11.011>
14. Online Mendelian Inheritance in Man. Wieacker–Wolff syndrome, female-restricted; WRWFFR. Available in: <https://www.omim.org/entry/301041?search=ZC4H2&highlight=zc4h2>
15. Comlekoglu T., Kumar V., King K., Al Saif H., Li R., Couser N. Ophthalmic abnormalities in Wieacker–Wolff syndrome. *J. AAPOS.* 2022; 26(2): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.10.010>
16. Савостьянов К.В. *Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов.* М.: Полиграфист и издатель; 2022.
17. Brunet T., Jech R., Brugger M., Kovacs R., Alhaddad B., Leszinski G., et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders-experiences from a tertiary care center. *Clin. Genet.* 2021; 100(1): 14–28. <https://doi.org/10.1111/cge.13946>

REFERENCES

1. Zanzottera C., Milani D., Alfei E., Rizzo A., D'Arrigo S., Esposito S., et al. ZC4H2 deletions can cause severe phenotype in female carriers. *Am. J. Med. Genet. A.* 2017; 173(5): 1358–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38155>
2. Piccolo G., d'Annunzio G., Amadori E., Riva A., Borgia P., Tortora D., et al. Neuromuscular and neuroendocrinological features associated with ZC4H2-related arthrogryposis multiplex congenita in a Sicilian family: A case report. *Front. Neurol.* 2021; 12: 704747. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.704747>
3. May M., Hwang K.S., Miles J., Williams C., Niranjan T., Kahler S.G., et al. ZC4H2, an XLID gene, is required for the generation of a specific subset of CNS interneurons. *Hum. Mol. Genet.* 2015; 24(17): 4848–61. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv208>
4. Kondo D., Noguchi A., Takahashi I., Kubota H., Yano T., Sato Y., et al. A novel ZC4H2 gene mutation, K209N, in Japanese siblings with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability: characterization of the K209N mutation and clinical findings. *Brain Dev.* 2018; 40(9): 760–7. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.05.003>
5. Wang D., Hu D., Guo Z., Hu R., Wang Q., Liu Y., et al. A novel de novo nonsense mutation in ZC4H2 causes Wieacker–Wolff Syndrome. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2020; 8(2): e1100. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1100>
6. Frints S.G.M., Hennig F., Colombo R., Jacquemont S., Terhal P., Zimmerman H.H., et al. Deleterious de novo variants of X-linked ZC4H2 in females cause a variable phenotype with neurogenic arthrogryposis multiplex congenita. *Hum. Mutat.* 2019; 40(12): 2270–85. <https://doi.org/10.1002/humu.23841>
7. Godfrey N.D., Dowlatshahi S., Martin M.M., Rothkopf D.M. Wieacker–Wolff syndrome with associated cleft palate in a female case. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176(1): 167–70. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38527>
8. Sun J.J., Cai Q., Xu M., Liu Y.N., Li W.R., Li J., et al. Loss of protein function causing severe phenotypes of female-restricted Wieacker–Wolff syndrome due to a novel nonsense mutation in the ZC4H2 gene. *Genes (Basel).* 2022; 13(9): 1558. <https://doi.org/10.3390/genes13091558>
9. Hirata H., Nanda I., van Riesen A., McMichael G., Hu H., Hambrock M., et al. ZC4H2 mutations are associated with arthrogryposis multiplex congenita and intellectual disability through impairment of central and peripheral synaptic plasticity. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(5): 681–95. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.03.021>
10. Nagara S., Fukaya S., Muramatsu Y., Kaname T., Tanaka T. A case report of rare ZC4H2-associated disorders associated with three large hernias. *Pediatr. Int.* 2020; 62(8): 985–6. <https://doi.org/10.1111/ped.14211>
11. Godfrey D., Torres A., Heidary G., Zahoor H., Lee A., Berry G., et al. A 7-year old female with arthrogryposis multiplex congenita, Duane retraction syndrome, and Marcus Gunn phenomenon due to a ZC4H2 gene mutation: a clinical presentation of the Wieacker–Wolff syndrome. *Ophthalmic. Genet.* 2021; 42(5): 612–4. <https://doi.org/10.1080/13816810.2021.1923040>
12. Chistyakov D.A., Savost'yanov K.V., Turakulov R.I., Shcherbacheva L.N., Mamaeva G.G., Balabolkin M.I., et al. Antioxidant protection genes and predisposition to diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet.* 2000; (3): 2–7. <https://www.elibrary.ru/qilnjh> (in Russian)
13. Okubo Y., Endo W., Inui T., Suzuki-Muromoto S., Miyabayashi T., Togashi N., et al. A severe female case of arthrogryposis multiplex congenita with brain atrophy, spastic quadriplegia and intellectual disability caused by ZC4H2 mutation. *Brain Dev.* 2018; 40(4): 334–8. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.11.011>
14. Online Mendelian Inheritance in Man. Wieacker–Wolff syndrome, female-restricted; WRWFFR. Available in: <https://www.omim.org/entry/301041?search=ZC4H2&highlight=zc4h2>
15. Comlekoglu T., Kumar V., King K., Al Saif H., Li R., Couser N. Ophthalmic abnormalities in Wieacker–Wolff syndrome. *J. AAPOS.* 2022; 26(2): 91–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.10.010>
16. Savost'yanov K.V. *Modern Algorithms of Genetic Diagnosis of Rare Hereditary Diseases in Russian Patients [Sovremennyye algoritmy geneticheskoy diagnostiki redkikh nasledstvennykh bolezney u rossiysskikh patients].* Moscow: Poligrafist i izdatel'; 2022. (in Russian)
17. Brunet T., Jech R., Brugger M., Kovacs R., Alhaddad B., Leszinski G., et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders-experiences from a tertiary care center. *Clin. Genet.* 2021; 100(1): 14–28. <https://doi.org/10.1111/cge.13946>