

Клинико-рентгенологические характеристики двух больных с акромегомелической дисплазией, тип Марото, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *NPR2*

Т.В. Маркова¹, В.М. Кенис², О.Л. Миронович¹, О.А. Щагина¹, Т.С. Нагорнова¹,
Е.В. Мельченко², Е.Л. Дадали¹

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Акромегомелическая дисплазия Марото (АМДМ) — редкий вариант аутосомно-рецессивных скелетных дисплазий. Заболевание обусловлено мутациями в гене *NPR2*, белковый продукт которого является одним из ключевых факторов энхондральной оссификации. К настоящему времени выявлено 49 патогенных мутаций в этом гене, больше половины из которых являются миссенс-заменами. Наличие полиморфизма фенотипических проявлений обуславливает необходимость описания клинико-рентгенологических особенностей заболевания у больных с вновь выявленными мутациями в гене, что будет способствовать оптимизации его диагностики. **Клинические наблюдения.** Представлено описание клинических и рентгенологических характеристик двух sibсов, причиной болезни у которых явился ранее не описанный патогенный вариант с.125_126insTGGCG (p.Trp42CysfsTer12) в гене *NPR2*. Показано существование внутрисемейного полиморфизма клинических проявлений. **Обсуждение.** Изучение особенностей клинических проявлений, рентгенологических данных у двух sibсов с АМДМ, обусловленной новыми мутациями в гене *NPR2*, и анализ литературных данных позволил сделать заключение об отсутствии ассоциации между типом и локализацией мутации в гене и тяжестью клинических проявлений заболевания. Больные, как правило, рождаются с нормальными росто-весовыми показателями, а клинические проявления в виде непропорционального дварфизма формируются в течение первого года жизни. Основными рентгенологическими признаками являются укорочение длинных трубчатых костей, наиболее выраженное в верхних конечностях, и клиновидная деформация тел позвонков. Показано, что большинство идентифицированных к настоящему времени мутаций в гене *NPR2* приводит к нарушению аминокислотной последовательности лиганд-связывающего и гуанилатциклазного домена. **Заключение.** Выраженная генетическая гетерогенность, сходство клинических проявлений отдельных нозологических групп скелетных дисплазий, а также наличие внутри- и межсемейного полиморфизма клинических проявлений позволяют рассматривать секвенирование клинического или полного экзона в качестве оптимального метода диагностики этой группы заболеваний.

Ключевые слова: акромегомелическая дисплазия, ген *NPR2*, секвенирование экзона.

Маркова Т.В., Кенис В.М., Миронович О.Л., Щагина О.А., Нагорнова Т.С., Мельченко Е.В., Дадали Е.Л. Клинико-рентгенологические характеристики двух больных с акромегомелической дисплазией, тип Марото, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *NPR2*. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(3):141-149. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-141-149.

Cite as: Markova T.V., Kenis V.M., Mironovich O.L., Shchagina O.A., Nagornova T.S., Melchenko E.V., Dadali E.L. [Clinical and Radiological Characteristics of Two Patients with Acromesomelic Dysplasia Maroteaux Type with New Mutation in the *NPR2* Gene]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(3):141-149. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-141-149.

✉ Кенис Владимир Маркович / Vladimir M. Kenis; e-mail: kenis@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 21.05.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 19.06.2020.

Clinical and Radiological Characteristics of Two Patients with Acromesomelic Dysplasia Maroteaux Type with New Mutation in the *NPR2* Gene

T.V. Markova¹, V.M. Kenis², O.L. Mironovich¹, O.A. Shchagina¹, T.S. Nagornova¹, E.V. Melchenko², E.L. Dadali¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Acromesomelic dysplasia Maroteaux type (AMDM) is a rare variant of autosomal recessive skeletal disorder. The disease is caused by mutations in the *NPR2* gene, coding the protein product which is one of the main regulators of endochondral ossification. To date, 49 mutations in this gene have been identified, more than half of which are missense substitutions. The presence of polymorphism of phenotypic manifestations makes it necessary to describe the features of clinical and radiological characteristics of the disease in patients with newly identified mutations in the gene, which will help to optimize its diagnosis. **Case presentation.** The clinical and radiological characteristics of two siblings with newly identified mutations c.125_126insTGGCG (p.Trp42CysfsTer12) and (p.Arg767Ter) in the *NPR2* gene are described. Intra-family polymorphism of clinical manifestations is shown. **Discussion.** Clinical manifestations and radiological data in two siblings with AMDM caused by new mutations in the *NPR2* gene and analysis of the literature data allowed us to conclude that there is no correlation of the severity of clinical signs and the type of mutations in the gene. Patients are born with normal growth and weight, and clinical manifestations (disproportionate dwarfism) appeared during the first year of life. The main radiological signs are shortening of tubular bones, most pronounced in the upper limbs and wedge-shaped formation of the vertebral bodies. Genotype-phenotype correlations confirmed the hypothesis that the majority of mutations leading to the disease is localized within the ligand-binding and guanylate cyclase domains. **Conclusion.** The obvious genetic heterogeneity, the similarity of the clinical manifestations of individual nosological groups of skeletal dysplasias, as well as the presence of intrafamily and interfamily polymorphism of clinical manifestations allows us to consider sequencing of a clinical exome or whole exome as the optimal method for diagnosing this group of diseases.

Keywords: acromesomelic dysplasia, *NPR2* gene, exome sequencing.

Введение

Акрomezомелическая дисплазия, тип Марото (АМДМ) (ОМIM: 602875) — редкий вариант ауто-сомно-рецессивной скелетной дисплазии, распространенность которой составляет 1:1000000 [1]. Заболевание впервые описано Р. Maroteaux с соавторами в 1971 г. у больных с дварфизмом с комбинацией мезомелического и акромелического укорочения конечностей, которую авторы предложили обозначать как «акромезомелическая карликовость» [2].

К основным клиническим проявлениям АМДМ относятся диспропорциональный нанизм, укорочение конечностей, главным образом за счет уменьшения длины предплечий, голеней и кистей. В большинстве описанных случаев не отмечалось интеллектуального дефицита и патологии других органов и систем [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. При рентгенологическом обследовании в типичных случаях отмечаются укорочение и деформация длинных трубчатых костей с гипоплазией дистального от-

дела локтевой кости, подвывихом/вывихом головки лучевой кости, а также клиновидная деформация позвонков, укорочение и расширение пястных костей и фаланг пальцев [9, 10, 11]. Первые признаки заболевания в ряде случаев отмечаются с рождения, к ним относится умеренное укорочение длинных трубчатых костей, однако при проведении рентгенологического обследования новорожденных обычно не выявляются деформации костей или аномалии ростковых зон [1]. Отчетливые клинические и рентгенологические признаки АМДМ появляются в течение первого или второго года жизни.

Заболевание обусловлено мутациями в гене *NPR2*, локализованном на хромосоме 9p13 [12]. Его белковый продукт является рецептором для натрийуретического пептида С, который играет ключевую роль в процессе энхондральной оксификации. Экспрессируясь в пролиферативной и гипертрофической зонах хондроцитов ростовой пластинки, белок осуществляет регуляцию про-

дольного роста костей. Патогенез заболевания окончательно не изучен. Считается, что нарушение связывания рецепторного белка с его лигандом приводит к изменению функции гуанилат-циклазы, которая участвует в образовании циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). При уменьшении количества цГМФ нарушаются активация протектиназы и взаимодействие сигнальных метаболических путей ростовой пластинки, что приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки хондроцитов [13, 14, 15, 16]. Идентифицировано 49 различных мутаций в гене *NPR2* в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у больных с АМДМ из разных популяций и изучены особенности их клинических проявлений [16]. Однако до настоящего времени нет четких данных об особенностях клинических проявлений у больных с различными типами и локализацией мутаций, что обуславливает необходимость описания особенностей клинических проявлений у больных с вновь выявленными мутациями в гене *NPR2*.

Целью работы явилось первое описание клинико-генетических характеристик двух российских sibсов с АМДМ с выраженной патологией опорно-двигательного аппарата, обусловленной вновь выявленными мутациями в гене *NPR2*.

Материал и методы

Для уточнения диагноза у больных использовался комплекс методов обследования: генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенография, секвенирование клинического экзона нового поколения.

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реактивов для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) по протоколу производителя. Концентрацию ДНК, ДНФк после УЗ обработки, библиотек и конечного пула измеряли на приборе qubit2.0 с использованием реактивов (qubit BR, qubit HS) производителя по стандартному протоколу, представленность фрагментов различной длины ДНК после ультразвуковой обработки, библиотек, конечного пула смотрели на приборе TapeStation 4200 с использованием реактивов производителя (high sensitivity dna D1000) по стандартному протоколу. Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20000 генов (набор IlluminaTruSeq® ExomeKit и IDT xGen® Exome Research Panel). Среднее покрытие полного экзона пациента составило $\times 98,5$; количество таргетных областей с покрытием $\geq \times 10$ — 93,16%; равномерность покрытия (uniformity Pct $> 0.2 \cdot \text{mean}$) — 83,4%. Для названия

выявленных вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> версия 2.15.11. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina, для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>.

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v2.1.1. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2019.4. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных полученных методами массового параллельного секвенирования [17].

Валидация выявленных вариантов у пробанда, генотипирование sibса и родителей проводилось методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков гена *NPR2* NM_003995.3.

У родителей больных sibсов было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты клинико-генетического анализа больных

Проведено клинико-рентгенологическое и молекулярно-генетическое обследование двух sibсов обоего пола с жалобами родителей на низкий рост и диспропорциональное телосложение у мальчика в возрасте 1 года 10 мес. и девочки в возрасте 1 года.

Родители sibсов, тувинцы по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве. Возраст обоих родителей — 23 года, рост матери — 151 см, отца — 168 см. Первая беременность в семье закончилась самопроизвольным выкидышем на сроке 3–4 нед.

Пациент 1 — мальчик, родился от 2-й беременности, во время которой на сроке 33 нед. при проведении ультразвукового исследования плода было выявлено укорочение трубчатых костей, от первых срочных родов. Вес при рождении составлял 3723 г, длина 50 см, окружность головы 35 см, груди — 34 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С рождения выявлены признаки внутриутроб-

ной гипоксии, кефалогематома правой теменной области. Раннее психомоторное развитие ребенка протекало соответственно возрасту (голову начал удерживать с 2 мес., сидеть с 6 мес., ходить с 1 года, говорить отдельные слова в 1 год 2 мес.), однако отмечалась выраженная задержка роста. В связи с подозрением на скелетную дисплазию в возрасте 1,5 лет было проведено рентгенологическое обследование, в результате которого обнаружено укорочение и утолщение длинных и коротких трубчатых костей.

При осмотре ребенка в возрасте 1 года 10 мес. выявлено значительное отставание в росте, который составлял 68 см (-8,4 SD), массы тела — 9 кг, макроцефалия с выступающими лобными буграми. Редкие волосы на голове. Акро- и мезомелическое укорочение конечностей, преимущественно верхних. Кисти широкие, с ульнарной девиацией. Брахидактилия в кистях и стопах. Отмечалась выраженная гипермобильность лучезапястных суставов в сочетании с тугоподвижностью локтевых суставов, кифоз в грудно-поясничном отделе и умеренно выраженная диффузная мышечная гипотония (рис. 1).

Пациент 2 — девочка (младшая сестра пациента 1), родилась от 3-й беременности, от вторых самостоятельных родов на сроке 37 нед., с весом 3120 г, длиной 47 см, окружностью головы 35 см, груди — 31 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов в связи с признаками гипоксии мозга. Раннее развитие протекало с задержкой темпов приобретения двигательных навыков — голову начала держать в 6 мес., переворачиваться в 7 мес., на момент осмотра самостоятельно не садилась, не вставала, произносила несколько простых слов. При неврологическом осмотре выявлена умеренно выраженная диффузная мышечная гипотония, сухожильная гипорефлексия. На рентгенограммах выявлялись схожие с братом изменения длинных и коротких трубчатых костей, а также обращало на себя внимание уменьшение передне-заднего размера тела L2 позвонка.

При осмотре девочки в возрасте 1 года — рост 54 см (-10,9 SD), масса тела 6 кг, окружность головы 44,5 см. Крупная голова долихоцефальной формы с выступающим большим лбом (рис. 2а). Редкий рост волос на голове. В положении сидя в поясничной области отмечалось локальный кифоз (рис. 2б).



Рис. 1. Пациент 1, мальчик, 1 год 10 мес. Макроцефалия, укорочение конечностей, ульнарная девиация кистей, брахидактилия

Fig. 1. Patient 1, boy, 1 year 10 months. Macrocephaly, shortening of the limbs, ulnar deviation of the hands, brachidactyly



Рис. 2. Пациент 2, девочка, 1 год:

а — макроцефалия, низкорослость с укорочением конечностей, преимущественно предплечий, брахидактилия;
б — локальный поясничный кифоз

Fig. 2. Patient 2, girl, 1 year old:
a — macrocephaly, short stature with shortened limbs, mainly the forearms, brachidactyly;
b — local lumbar kyphosis

Укорочение конечностей. Дополнительные поперечные кожные складки предплечий. Широкие короткие кисти. Брахидактилия. Ульнарная девиация кистей. Выражена гипермобильность в суставах кистей. Неполное разгибание в локтевых суставах. Гипотония мышц живота.

У обоих пациентов на рентгенограммах позвоночника определялось характерное сочетание задней клиновидности нижнегрудных позвонков, передней клиновидности верхнепоясничных позвонков, кифоз в поясничном отделе (рис. 3 а, б). У младшей сестры изменения на рентгенограммах позвоночника были более выражены и вклю-

чали нарушение оссификации передних отделов тел позвонков в виде языкообразных выступов и латеролистез L2 (рис. 3 с, d). У обоих сибсов было выявлено отсутствие увеличения междужкового расстояния в поясничном отделе. На рентгенограммах грудной клетки обнаружены искривленные и высоко расположенные ключицы (рис. 3 б, d).

На рентгенограммах тазобедренных суставов выявлены умеренные признаки дисплазии (увеличение ацетабулярного индекса и шеечно-диафизарного угла), не требующие ортопедического лечения (рис. 4).

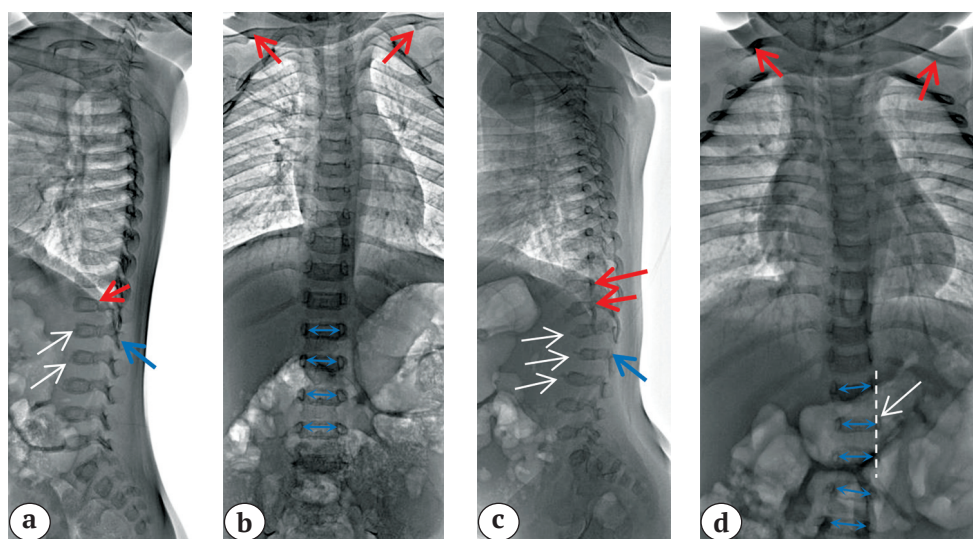


Рис. 3. Рентгенограммы позвоночника и грудной клетки пациентов 1 (а, б) и 2 (с, d): задняя клиновидность нижнегрудных позвонков (а, с — красные стрелки); передняя клиновидность верхнепоясничных позвонков (а, с — белые стрелки); поясничный кифоз (а, с — синие стрелки); искривленные и высоко расположенные ключицы (b, d — красные стрелки); отсутствие увеличения междужкового расстояния в поясничном отделе позвоночника (b, d — синие стрелки); латеролистез L2 (d — белая стрелка)

Fig. 3. X-rays of the spine and chest of the patients 1 (a, b) and 2 (c, d): posterior wedging of lower thoracic vertebrae (a, c — red arrows); anterior wedging of upper lumbar vertebrae (a, b — white arrows); lumbar kyphosis (a, b — blue arrows); curved and high-positioned clavicles (b, d — red arrows); the absence of an increase in the interpedicular distance in the lumbar spine (b, d — blue arrows); laterolisthesis L2 (d — white arrow)

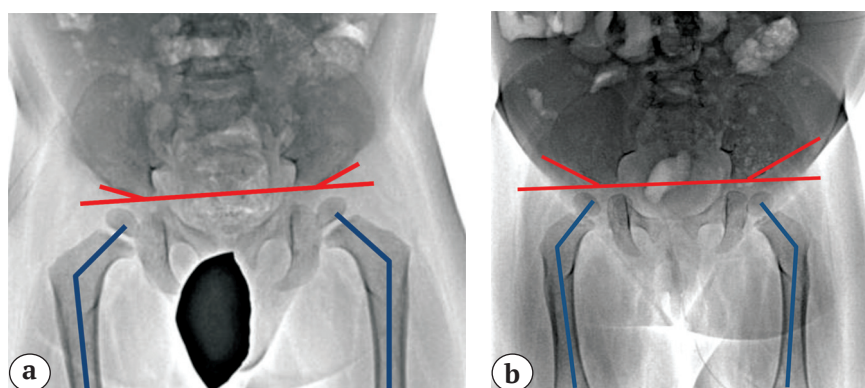


Рис. 4. Рентгенограммы тазобедренных суставов пациентов 1 (а) и 2 (б): увеличение ацетабулярного индекса (красные линии) и шеечно-диафизарного угла (синие линии)

Fig. 4. X-rays of the hip joints of patients 1 (a) and 2 (b): increased acetabular index (red lines) and neck-shaft angle (blue lines)

На рентгенограммах предплечий и кистей определены укорочение и искривление локтевой кости, тыльный подвывих головки лучевой кости, ульнарная девиация кистей, укорочение и расширение проксимальных и средних фаланг пальцев (рис. 5).

На рентгенограммах черепа отмечалось увеличение размеров турецкого седла и наличие вермиевых костей, долихоцефалия (рис. 6).

На основании генеалогического анализа, специфических клинических симптомов и изменений на рентгенограммах предполагалось наличие одного из вариантов редкой аутосомно-рецессивной скелетной дисплазии. Диагноз АМДМ был установлен при проведении секвенирования экзона, в результате которого выявлены два не описанных ранее как патогенные варианта в гене *NPR2* — инсерция пяти нуклео-

тидов в первом экзоне (chr9:35792530G>GTGGCG, c.125_126insTGGCG), приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона (p.Trp42CysfsTer12, NM_003995.3) и однонуклеотидная замена (p.Arg767Ter, NM_003995.3) в экзоне 15 (chr9:35806157C>T, c.2299C>T), которая также приводила к образованию преждевременного стоп-кодона (p.Arg767Ter, NM_003995.3). Оба варианта были выявлены у пробанда в гомозиготном состоянии.

Так же как и у большинства описанных в литературе больных с АМДМ, у наблюдаемых нами больных мутации локализовались в экзонах гена, кодирующих аминокислотные последовательности лиганд-связывающего и гуанилатциклазного белковых доменов, что свидетельствует об их важной функции в процессе формирования костей (рис. 7).

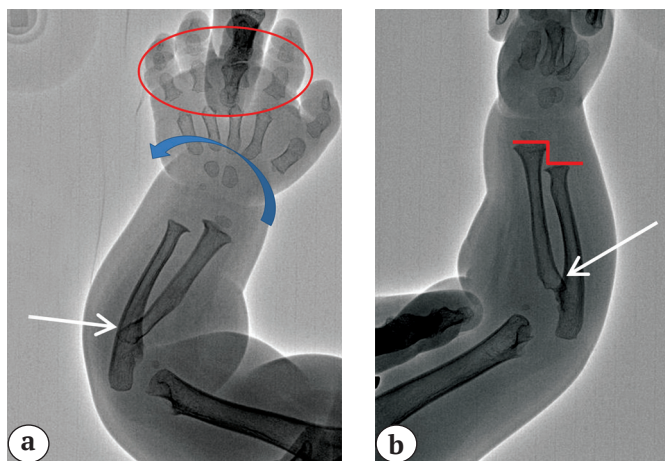


Рис. 5. Рентгенограммы предплечья и кисти пациента 2 в прямой (а) и боковой (b) проекциях: относительное укорочение локтевой кости (красная линия); тыльный подвывих головки лучевой кости (белые стрелки); ульнарная девиация кисти (синяя стрелка); короткие широкие основные и средние фаланги пальцев кисти (обведено красным)

Fig. 5. X-rays of the forearm and hand of patient 2 (a — anteroposterior, b — lateral view): relative shortening of the ulna (red line); dorsal subluxation of the radial head (white arrows); ulnar deviation of the hand (blue arrow); short and wide basal and middle phalanges of the fingers (red circle)

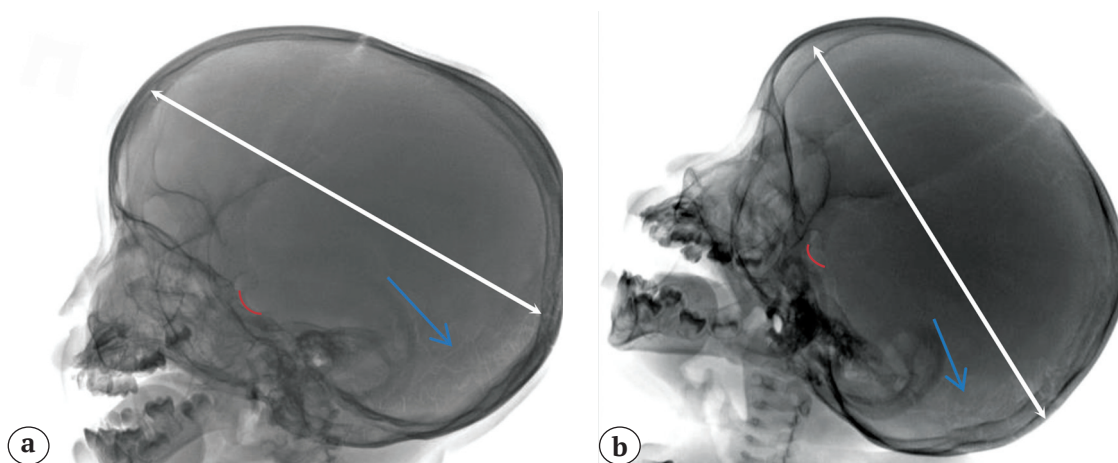


Рис. 6. Рентгенограммы черепа в боковой проекции пациентов 1 (а) и 2 (b): долихоцефалия (белые стрелки); удлиненное турецкое седло (красные линии); вермиевы кости (синие стрелки)

Fig. 6. Lateral X-rays of the skull of patients 1 (a) and 2 (b): dolichocephaly (white arrows); an elongated sella turcica (red lines); vermian bones (blue arrows)

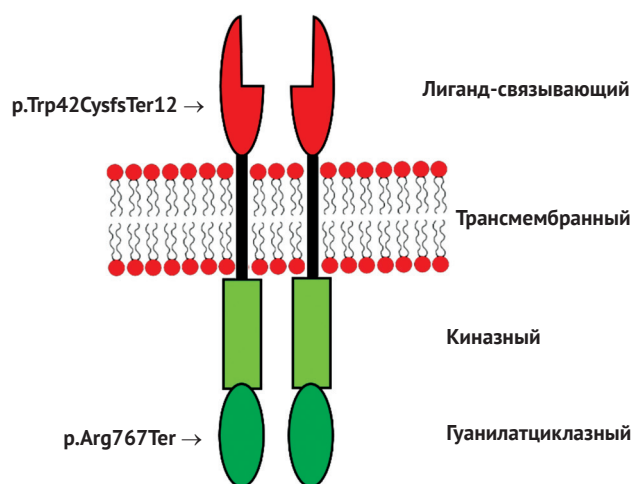


Рис. 7. Локализация аминокислотных замен в доменах белка NPR2 у сибсов с АМДМ

Fig. 7. Localization of amino-acid substitutions in the domains of the NPR2 protein in siblings with AMDM

Обсуждение

АМДМ — один из генетических вариантов изолированных акромегалических дисплазий с аутосомно-рецессивным типом наследования. К настоящему времени описано три генетических варианта этой группы заболеваний. Помимо АМДМ, выделяют типы Гребе (OMIM:200700) и Хантера-Томсена (OMIM:201250), которые являются аллельными вариантами, обусловленными мутациями в гене *GDF5*. В отличие от АМДМ, клинические проявления двух других вариантов акромегалических дисплазий характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями, преимущественным поражением костей нижних конечностей, выраженным уменьшением размеров и искривлением длинных трубчатых костей, гипоплазией или аплазией метакarpальных и метатарзальных костей, а также проксимальных и дистальных фаланг пальцев кистей и стоп [3].

Нами описаны клинические и рентгенологические характеристики двух сибсов с вновь выявленными мутациями в гене *NPR2*. Семья проживала на территории Республики Тыва, расположенной на юге Восточной Сибири с численностью населения 327 388 человек. Родители отрицали наличие кровного родства и принадлежали к двум различным этносам тувинцев. Клинические проявления у обоих сибсов были типичными для АМДМ и характеризовались непропорциональным нанизмом, укорочением среднего и дистального сегментов конечностей, преимущественно верхних. Как и большинство больных, описанных в литературе, наблюдаемые нами сибсы рождались с нормальными росто-весовыми показателями, клинические

и рентгенологические проявления заболевания становились отчетливыми на первом году жизни. Отставание в росте и укорочение конечностей стало отчетливым в течение первого года жизни. На рентгенограммах позвоночника отмечалась задержка оссификации позвонков с их вторичной деформацией в виде задней клиновидности нижнегрудных позвонков и передней клиновидности верхнепоясничных позвонков, поясничный кифоз и отсутствие увеличения межпозвоночного расстояния в поясничном отделе позвоночника. На рентгенограммах конечностей выявлено укорочение локтевых костей, тыльный подвывих головки лучевой кости и искривление ее диафиза, укорочение и расширение фаланг пальцев. У обоих сибсов отмечалась макроцефалия и умеренная диффузная мышечная гипотония. Психоречевое развитие обоих пациентов соответствовало возрасту. Необходимо отметить, что симптомы заболевания у младшей сестры более выражены и характеризовались значительной задержкой роста (-10,9 SD) и темпов раннего моторного развития, а также деформацией лучевой кости, укорочением и расширением трубчатых костей в значительной степени. Дополнительными признаками у сибсов были тугоподвижность в локтевых суставах, ульнарная девиация кистей, а также долихоцефалия, удлинение турецкого седла и наличие вермиевых костей, выявленные при проведении рентгенографии черепа. Отмечены различия в тяжести клинических проявлений у пораженных сибсов. Так, у младшего ребенка, помимо выраженных типичных признаков АМДМ, отмечалась задержка темпов раннего моторного развития, однако наличие этих симптомов может быть обусловлено гипоксическим поражением мозга в перинатальном периоде.

В результате клинического секвенирования экзона выявлены две ранее не описанные мутации в гене *NPR2*: инсерция пяти нуклеотидов с.125_126insTGGCG (*p.Trp42CysfsTer12*) в экзоне 1 и однонуклеотидная замена с.2299C>T (*p.Arg767Ter*) в экзоне 15. Обе мутации приводили к образованию стоп-кодона.

Оба варианта, выявленные у больных, являются патогенными, согласно критериям ACMG. Однако инсерция с.125_126insTGGCG расположена в экзоне 1 и приводит к терминации трансляции белкового продукта гена через 12 аминокислотных остатков, поэтому очевидно, что вариант *p.Arg767Ter* в экзоне 15 не может оказывать влияния на фенотип, а просто входит в состав комплексного аллеля. Таким образом, молекулярной причиной акромегалической дисплазии, тип Марото в описываемой семье является патогенный вариант с.125_126insTGGCG (*p.Trp42CysfsTer12*) в гомозиготном состоянии.

Известно, что ген *NPR2* содержит 22 экзона и кодирует гомодимерный белок, состоящий из четырех доменов — лиганд-связывающего, трансмембранного, протеинкиназного и гуанилатциклазного [18]. К настоящему времени описано 49 мутаций в гене *NPR2*, приводящих к возникновению АМДМ. Основное количество мутаций (57,1%) являются миссенс-заменами. Идентифицировано только 4 мутации сайта сплайсинга (8,2%), 9 нонсенс-мутаций (18,4%) и 8 (16,3%) мутаций со сдвигом рамки считывания, семь из которых представлены делециями, не кратными трем нуклеотидам, и лишь одна мутация, выявленная С.Ф. Bartels с соавторами в 2004 г. у пациента из Ливана, является инсерцией в сочетании с делецией с.2304_2307delTTGGinsCTGATGGA (p.Trp769*) [1]. Таким образом, обнаруженная нами инсерция пяти нуклеотидов в 15 экзоне гена является вторым случаем АМДМ, обусловленным мутацией этого типа. Так же как и у большинства описанных в литературе больных с АМДМ, у наблюдаемых нами больных мутации локализовались в экзонах гена, кодирующих аминокислотные последовательности лиганд-связывающего и гуанилатциклазного белковых доменов, что свидетельствует об их важной функции в процессе формирования костей (рис. 7). Результаты клинико-генетического обследования больных позволили получить еще одно свидетельство в пользу того, что к этой нозологической форме приводят мутации в участках гена *NPR2*, кодирующих аминокислотную последовательность лиганд-связывающего и гуанилатциклазного доменов.

В последние годы в связи с совершенствованием методов молекулярно-генетического анализа удалось уточнить этиопатогенетические механизмы большого числа моногенных вариантов скелетных дисплазий. Идентификация мутаций, ответственных за возникновение определенного генетического варианта этой группы заболеваний, позволяет определить спектр его клинических проявлений и значительно повысить эффективность проведения медико-генетического консультирования отягощенных семей, направленного на профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Выраженная генетическая гетерогенность скелетных дисплазий при сходстве клинических проявлений отдельных групп заболеваний, а также значительный размер генов, ответственных за их возникновение, позволяют рекомендовать использование клинического или полного секвенирования экзона в качестве основного метода диагностики нозологической формы.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Вклад авторов

Маркова Т.В. — сбор и обработка клинического материала, обзор литературы, написание текста статьи.

Кенис В.М. — разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Миронович О.Л. — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований и написание текста статьи.

Щагина О.А. — обработка и анализ лабораторных данных, редактирование текста статьи.

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

Мельченко Е.В. — анализ полученных данных, написание текста статьи.

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

Литература [References]

1. Bartels C.F., Bükülmez H., Padayatti P., Rhee D.K., van Ravenswaaij-Arts C., Pauli R.M. et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet.* 2009;75(1):27-34. doi: 10.1086/422013.
2. Maroteaux P., Martinelli B., Campailla E. Le nanisme acromésomélique [Acromesomelic dwarfism]. *Presse Med.* 1971;79(42):1839-1842. [In French].
3. Faivre L., Le Merrer M., Megarbane A., Gilbert B., Mortier G., Cusin V. et al. Exclusion of chromosome 9 helps to identify mild variants of acromesomelic dysplasia Maroteaux type. *J Med Genet.* 2000;37(1):52-54. doi: 10.1136/jmg.37.1.52.
4. Langer L.O.Jr., Beals R.K., Solomon I.L., Bard P.A., Bard L.A., Rissman E.M. et al. Acromesomelic dwarfism: Manifestations in childhood. *Am J Med Genet.* 1977;1(1):87-100. doi: 10.1002/ajmg.1320010110.
5. Irfanullah, Umair M., Khan S., Ahmad W. Homozygous sequence variants in the NPR2 gene underlying Acromesomelic dysplasia Maroteaux type (AMDM) in consanguineous families. *Ann Hum Genet.* 2015;79(4):238-244. doi: 10.1111/ahg.12116.
6. Wang W., Song M.H., Miura K., Fujiwara M., Nawa N., Ohata Y. et al. Acromesomelic dysplasia, type maroteaux caused by novel loss-of-function mutations of the NPR2 gene: Three case reports. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(2):426-434. doi: 10.1002/ajmg.a.37463.
7. Lin W.D., Wang C.H., Tsai F.J. Identification of one novel homozygous mutation in the NPR2 gene in a patient from Taiwan with acromesomelic dysplasia Maroteaux type. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(3):322-323. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.017.
8. Tran T.H., Cao M.H., Luong L.H., Le P.T., Vu D.C., Ta T.D. et al. Acromesomelic dysplasia Maroteaux-type in patients from Vietnam. *Am J Med Genet A.* 2019;179(8):1420-1422. doi: 10.1002/ajmg.a.61192.
9. Langer L.O., Garrett R.T. Acromesomelic dysplasia. *Radiology.* 1980;137(2):349-355. doi: 10.1148/radiology.137.2.7433666.
10. Spranger J.W. Bone dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. Oxford: Oxford University Press; 2012. 802 p.

11. Jones K.L., Jones M.C., Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders; 2013. 1016 p.
12. Kant S.G., Polinkovsky A., Mundlos S., Zabel B., Thomeer R.T., Zonderland H.M. et al. Acromesomelic dysplasia Maroteaux type maps to human chromosome 9. *Am J Hum Genet.* 1998;63(1):155-162. doi: 10.1086/301917.
13. Tamura N., Doolittle L.K., Hammer R.E., Shelton J.M., Richardson J.A., Garbers D.L. Critical roles of the guanylyl cyclase B receptor in endochondral ossification and development of female reproductive organs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17300-17305. doi: 10.1073/pnas.0407894101.
14. Nakao K., Osawa K., Yasoda A., Yamanaka S., Fujii T., Kondo E. et al. The Local CNP/GC-B system in growth plate is responsible for physiological endochondral bone growth. *Sci Rep.* 2015;5:10554. doi: 10.1038/srep10554.
15. Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. *Physiol Rev.* 2016;96(2):751-804. doi: 10.1152/physrev.00022.2015.
16. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S. et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003;21(6):577-581. doi: 10.1002/humu.10212.
17. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30
18. Schulz S. C-type natriuretic peptide and guanylyl cyclase B receptor. *Peptides.* 2005;26(6):1024-1034. doi: 10.1016 / j.peptides.2004.08.027.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маркова Татьяна Владимировна — канд. мед. наук, врач-генетик консультативного отделения, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

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

Кенис Владимир Маркович — д-р мед. наук, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

Миронович Ольга Леонидовна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0351-1271>

Шагина Ольга Анатольевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

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

Нагорнова Татьяна Сергеевна — лабораторный генетик лаборатории селективного скрининга, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

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

Мельченко Евгений Викторович — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

Дадали Елена Леонидовна — д-р мед. наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделом, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

ORCID: <http://orcid/0000-0001-5602-2805>

AUTHORS' INFORMATION:

Tatyana V. Markova — Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

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

Vladimir M. Kenis — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russian Federation

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

Olga L. Mironovich — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0351-1271>

Olga A. Shchagina — Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory of Molecular Genetics, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

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

Tatyana S. Nagornova — Geneticist, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

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

Evgeniy V. Melchenko — Cand. Sci. (Med.), Researcher, H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, Russian Federation

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

Elena L. Dadali — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the clinical department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ORCID: <http://orcid/0000-0001-5602-2805>