

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.08.58-62>

**Случай синдрома тризма-псевдокамптодактилии,
обусловленный редким вариантом в гене MYH8**

Гусина А.А.¹, Колыбенко М.И.², Козорез А.О.¹, Николаева Ю.З.²

1 – Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
220053, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Орловская, д. 66

2 – Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья»
246022, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Кирова, д. 57

Синдром тризма-псевдокамптодактилии (СТП, дистальный артрогрипоз 7 типа) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием из группы дистальных артрогрипозов. Наиболее характерными клиническими проявлениями СТП являются тризм и ограничение разгибания в межфаланговых суставах кисти при тыльном сгибании запястья (псевдокамптодактилия). Причиной заболевания является патогенный вариант с.2021G>A (p.Arg674Gln) в гене MYH8, который был выявлен во всех случаях синдрома, описанных в научной медицинской литературе. В этой работе представлен новый случай СТП, обусловленный редким вариантом NM_002472.3 (MYH8): с.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289).

Ключевые слова: синдром тризма-псевдокамптодактилии, дистальный артрогрипоз 7 типа, тризм, псевдокамптодактилия, MYH8.

Для цитирования: Гусина А.А., Колыбенко М.И., Козорез А.О., Николаева Ю.З. Случай синдрома тризма-псевдокамптодактилии, обусловленный редким вариантом в гене MYH8. Медицинская генетика 2024; 23(8): 58-62.

Автор для корреспонденции: Гусина Ася Александровна; e-mail: asya.gusina@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2024

The case of trismus-pseudocamptodactyly syndrome due to rare variant in MYH8 gene

Gusina A.A.¹, Kolybenko M.I.², Kozorez A.O.¹, Nikolayeva J.Z.²

1 – Republican Scientific and Practical Center "Mother and child"
66 Orlovskaya st., Minsk, 220053, Republic of Belarus

2 – Gomel Regional Diagnostic Medical and Genetic Center with consultation "Marriage and family"
57 Kirova st., Gomel, 246022, Republic of Belarus

Trismus-pseudocamptodactyly syndrome (TPS, distal arthrogryposis type 7) is a rare disease with autosomal dominant inheritance from the group of distal arthrogryposis. The most characteristic clinical manifestations of TPS are trismus and limited extension in the interphalangeal joints of the hand during dorsiflexion of the wrist (pseudocamptodactyly). The cause of the disease is the pathogenic variant c.2021G>A (p.Arg674Gln) in the MYH8 gene, which has been identified in all cases of the syndrome described in the scientific medical literature. This study presents a new case of TPS caused by the rare variant NM_002472.3 (MYH8): c.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289).

Keywords: trismus-pseudocamptodactyly syndrome, distal arthrogryposis type 7, trismus, pseudocamptodactyly, MYH8.

For citation: Gusina A.A., Kolybenko M.I., Kozorez A.O., Nikolayeva J.Z. The case of trismus-pseudocamptodactyly syndrome due to rare variant in MYH8 gene. Medical genetics [Medicinskaya genetika]. 2024; 23(8): 58-62. (In Russian).

Corresponding author: Asya A. Gusina; e-mail: asya.gusina@mail.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

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

Accepted: 15.07.2024

Введение

Синдром тризма-псевдокамптодактилии (СТП, дистальный артрогрипоз 7 типа, trismus-pseudocamptodactyly syndrome, Dutch-Kentucky syndrome, Hecht syndrome) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием из группы дистальных артрогрипозов (ДА), обусловленное патогенными вариантами в гене *MYH8*, который кодирует синтез изоформы тяжелой цепи миозина эмбрионального типа (myosin heavy chain 8) [1]. Ген *MYH8* экспрессируется в основном в период эмбрионального развития и участвует в формировании мышечных волокон. У взрослых изоформы миозина фетального типа персистируют в экстраокулярных и челюстных мышцах, мышцах гортани, интрафузальных волокнах мышечных веретен, их экспрессия регистрируется также при регенерации мышц [2].

СТП был описан в 1969 г. [3]. В 1996 г. это заболевание было отнесено к группе ДА и классифицировано как ДА 7 типа [4]. Клинические проявления СТП включают тризм, псевдокамптодактилию, ульнарную девиацию кистей, деформации стоп, контрактуры в коленных и тазобедренных суставах [1, 5]. Причина развития СТП была установлена Veugelers с соавт. в 2004 г.: исследователи обнаружили замену остатка аргинина на глутамин в кодоне 674 вследствие замещения с.2021G>A в экзоне 18 гена *MYH8* у пациентов из трех семей [6]. В доступных публикациях, посвященных описанию случаев СТП, у всех лиц с этим заболеванием был выявлен именно этот вариант [1, 2, 5-12]. В открытых базах данных (ClinVar, интернет-ресурс VarSome) в кодоне 674 зарегистрированы еще 2 замены: p.Arg674Leu (с.2021G>T) и p.Arg674Trp (с.2020C>T), однако, сведения о фенотипе носителей не приводятся.

В этой работе мы представляем новый случай СТП, обусловленный редким вариантом NM_002472.3 (*MYH8*): с.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289).

Пациенты и методы

Пробанд мужского пола родился от второй беременности у супругов, состоящих в неродственном браке. Течение беременности осложнилось угрозой самопроизвольного прерывания в сроке 7-8 недель гестации. Роды произошли в сроке 38 недель через естественные родовые пути. Пробанд родился с массой 4500 г, длиной тела 56 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. В возрасте 1 месяца мать обратила внимание на вынужденное положение пальцев кистей рук у ребенка. Пациент был осмотрен неврологом и ортопедом, которые кон-

статировали контрактуры 2–3 пальцев правой кисти, 2 пальца левой кисти. Пробанду проводилось консервативное лечение с положительным эффектом. В дальнейшем физическое, моторное и психоречевое развитие ребенка соответствовало возрастным нормам, за медицинской помощью семья не обращалась. В 15 лет при профилактическом осмотре неврологом отмечены: гипомимичное лицо, птоз нижних век обоих глаз, отсутствие носовых и сглаженность лобных складок, парез верхней губы, миоклонии в области рта, снижение силы в разгибателях пальцев, контрактуры в суставах пальцев кистей рук, торпидные карпорадиальные рефлексy. При стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) обнаружено уменьшение общей длительности и амплитуды потенциала двигательных единиц (ПДЕ) в трапециевидной мышце, мышце, отводящей мизинец слева, уменьшение длительности ПДЕ при регистрации с разгибателя пальцев, в связи с чем характер поражения был определен как миогенный. При электроэнцефалографии зафиксированы умеренные диффузные нарушения корковой ритмики, при эхокардиографии — открытое овальное окно, регургитация первой степени на трикуспидальном клапане и второй степени на клапане легочной артерии. При проведении других инструментальных (магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование щитовидной железы) и лабораторных (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) исследований патологических изменений обнаружено не было. Врач-генетик при осмотре констатировал слабость мимической мускулатуры, невозможность широко открыть рот (тризм), ограничение разгибания в межфаланговых суставах кистей рук при тыльном сгибании запястья и отсутствие такого ограничения при ладонном сгибании (псевдокамптодактилия), что позволило предположить диагноз СТП.

Пробанду было проведено секвенирование экзона 18 и прилежащих интронных последовательностей гена *MYH8*. Амплификация проводилась с использованием олигонуклеотидных праймеров, предложенных Veugelers с соавт. [5].

Результаты и обсуждение

Основными критериями диагностики СТП являются тризм и псевдокамптодактилия. Эти симптомы отмечены у пациентов во всех доступных опубликованных случаях заболевания, верифицированных идентификацией патогенного варианта в гене *MYH8* [1, 5-9], и присутствуют у пробанда, что показано на **рис. 1**.

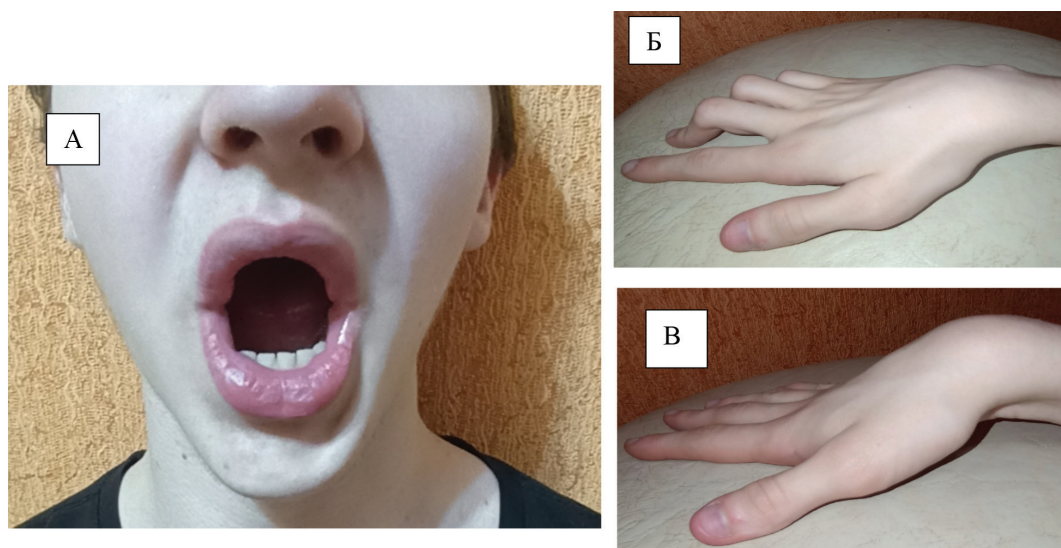


Рис. 1. Тризм и псевдокамптодактилия у пробанда. А – ограничение открывания рта; Б – ограничение разгибания в межфаланговых суставах пальцев кистей рук; В – разгибание пальцев в полном объеме при сгибании кисти в лучезапястном суставе.

Fig. 1. Trismus and pseudocamptodactyly in a proband. А – limited mouth opening; Б – limited extension in the interphalangeal joints of the fingers; В – full extension of the fingers when the hand is flexed at the wrist joint.

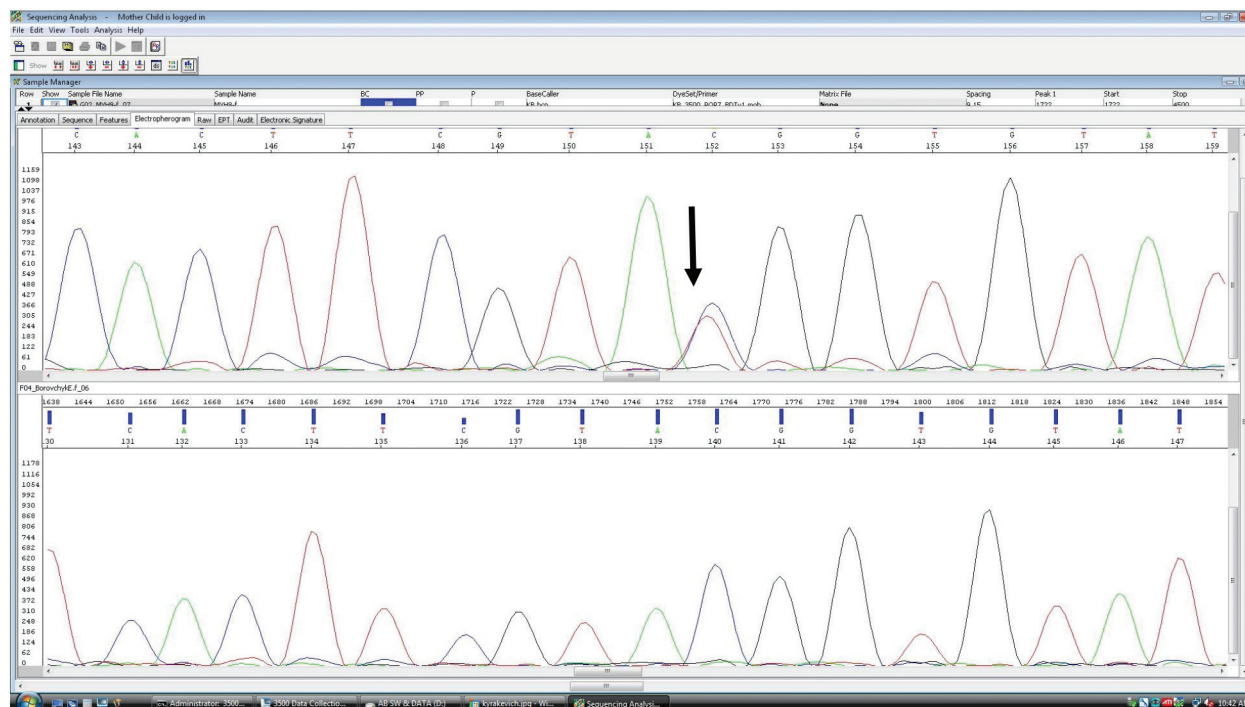


Рис. 2. Результаты секвенирования экзона 18 гена *MYH8* у пробанда (вверху) и в образце ДНК здорового человека (внизу). Вариант с.2020C>T показан стрелкой.

Fig. 2. Results of sequencing exon 18 of the *MYH8* gene in a proband (top) and in a healthy individual (bottom). Variant c.2020C>T is shown by the arrow.

У лиц с СТП также описывают умеренно выраженную низкорослость, участки гипопигментации на коже, очаговую алопецию, черепно-лицевые дисморфии (телекант, птоз, антимонголоидный разрез глазных щелей, энтофтальм, ретро- и микрогнатию, гипоплазию моляров), тугоподвижность в лучезапястных суставах, ульнарную девиацию кистей, косоплоскую, вертикальное стояние таранной кости и/или варус плюсневой кости, врожденный вывих бедра, контрактуры в тазобедренных и коленных суставах [1, 5–11]. Выраженность клинических проявлений СТП может существенно варьировать. О симптомах, обнаруженных в нашем случае, таких как гипомимичное лицо, парез верхней губы, миоклонии в области рта, изменения при ЭНМГ в изученных нами публикациях не сообщалось.

Замена остатка аргинина на глутамин в кодоне 674, выявленная у пациентов с СТП, предположительно приводит к нарушению каталитической функции миозина вследствие изменения конфигурации сайта связывания с актином [3, 6]. Дефект продукта гена *MYH8* приводит к нарушению формирования скелетных мышц и сухожилий, к их укорочению, следствием чего является развитие клинических проявлений заболевания включая непрогрессирующие контрактуры суставов [1, 2, 12].

В представленном наблюдении у пробанда в результате секвенирования экзона 18 гена *MYH8* был выявлен вариант NM_002472.3 (MYH8): c.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289). Результаты секвенирования показаны на рис. 2.

Вариант NM_002472.3 (MYH8): c.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289) зарегистрирован в базе данных ClinVar в 2023 г. единственным заявителем как вариант с неопределенной клинической значимостью. Этот вариант приводит к замещению остатка аргинина в том же положении, что и патогенный вариант, обнаруженный у пациентов с СТП (Arg674). В контрольной выборке gnomAD Exomes замена p.Arg674Trp зафиксирована в 5 из 251426 аллелей (0,00199%), в контрольной выборке gnomAD Genomes не найдена, при этом частота известного патогенного варианта c.2021G>A (p.Arg674Gln) в контрольной выборке gnomAD Genomes составила 0,00318%, в gnomAD Exomes он не был зафиксирован. При оценке *in silico* патогенность варианта, выявленного у нашего пациента, была подтверждена алгоритмами MutPred, DEOGEN2, LIST-S2, Mutation assessor и др.

На основании выше изложенного мы классифицировали вариант NM_002472.3 (MYH8): c.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289) как вероятно патоген-

ный, являющийся вероятной причиной заболевания, что позволило верифицировать диагноз СТП у пробанда.

Заключение

СТП — весьма редкое наследственное заболевание, которое имеет характерный распознаваемый фенотип и обусловлено патогенными миссенс-вариантами в гене *MYH8*, приводящими к замещению остатка аргинина в кодоне 674. Представленное наблюдение является, насколько известно авторам, первым случаем СТП, причиной которого является редкий вариант NM_002472.3 (MYH8): c.2020C>T (p.Arg674Trp, rs762523289).

Литература

1. Шаркова И.В., Никитин С.С., Маркова Т.В., и др. Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *MYH8*. Нервно-мышечные болезни. 2023;13(3):64–70. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69>
2. Schiaffino S., Rossi A.C., Smerdu V. et al. Developmental myosins: expression patterns and functional significance. *Skelet Muscle*. 2015; 5: 22. doi: 10.1186/s13395-015-0046-6.
3. Toydemir R.M., Chen H., Proud V.K. et al. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome is caused by recurrent mutation of *MYH8*. *Am J Med Genet A*. 2006; 140 (22): 2387–2393. doi: 10.1002/ajmg.a.31495
4. Beals R.K. The distal arthrogyriposes: a new classification of peripheral contractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005; 435: 203–210.
5. Sreenivasan P., Peedikayil F.C., Raj S.V. et al. Trismus pseudocamptodactyly syndrome: a sporadic cause of trismus. *Case Rep Den*. 2013; 2013:1–3. doi: 10.1155/2013/187571.
6. Veugelers M., Bressan M., McDermott D.A. et al. Mutation of perinatal myosin heavy chain associated with a Carney complex variant. *N Engl J Med*. 2004; 351: 460–469.
7. Mabry C.C., Barnett I.S., Hutcheson M.W. et al. Trismus pseudocamptodactyly syndrome; Dutch-Kentucky syndrome. *J. Pediat*. 1974; 85 (4): 503–508. doi: 10.1016/s0022-3476(74)80453-1.
8. Lefaiyre J.F., Aitchison M.J. Surgical correction of trismus in a child with Hecht syndrome. *Ann. Plast. Surg*. 2003; 50: 310–314. doi: 10.1097/01.sap.0000046787.17899.83.
9. ter Haar B.G., van Hoof R.F. The trismus-pseudocamptodactyly syndrome. *J Med Genet*. 1974; 11(1):41–9. doi: 10.1136/jmg.11.1.41.
10. Minzer-Conzetti K., Wu E., Vargervik K. et al. Phenotypic variation in trismus-pseudocamptodactyly syndrome caused by a recurrent *MYH8* mutation. *Clin Dysmorphol*. 2008; 17(1): 1–4. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282efdad8
11. Bonapace G., Ceravolo F., Piccirillo A. et al. Germline mosaicism for the c.2021G>A (p.Arg674Gln) mutation in siblings with trismus pseudocamptodactyly. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(11): 2898–900. doi: 10.1002/ajmg.a.33671
12. Dai Z., Whitt Z., Mighion L.C. et al. Caution in interpretation of disease causality for heterozygous loss-of-function variants in the *MYH8* gene associated with autosomal dominant disorder. *Eur J Med Genet*. 2017; 60(6): 312–316. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.012

References

1. Sharkova I.V., Nikitin S.S., Markova T.V., et al. Kliniko-geneticheskie harakteristiki distal'nogo artrogripoza 7-go tipa, obuslovlennogo patogennym variantom v gene MYH8 [Clinical and genetic characteristics of type 7 distal arthrogryposis caused by a pathogenic variant in the MYH8 gene]. *Nervno-myshechnye bolezni* [Neuromuscular Diseases]. 2023;13(3):64-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69>
2. Schiaffino S., Rossi A.C., Smerdu V. et al. Developmental myosins: expression patterns and functional significance. *Skelet Muscle*. 2015; 5: 22. doi: 10.1186/s13395-015-0046-6.
3. Toydemir R.M., Chen H., Proud V.K. et al. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome is caused by recurrent mutation of MYH8. *Am J Med Genet A*. 2006; 140 (22): 2387-2393. doi: 10.1002/ajmg.a.31495
4. Beals R.K. The distal arthrogryposes: a new classification of peripheral contractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005; 435: 203-210.
5. Sreenivasan P., Peedikayil F.C., Raj S.V. et al. Trismus pseudocamptodactyly syndrome: a sporadic cause of trismus. *Case Rep Den*. 2013; 2013:1-3. doi: 10.1155/2013/187571.
6. Veugelers M., Bressan M., McDermott D.A. et al. Mutation of perinatal myosin heavy chain associated with a Carney complex variant. *N Engl J Med*. 2004; 351: 460-469.
7. Mabry C.C., Barnett I.S., Hutcheson M.W. et al. Trismus pseudocamptodactyly syndrome; Dutch-Kentucky syndrome. *J. Pediat*. 1974; 85 (4): 503-508. doi: 10.1016/s0022-3476(74)80453-1.
8. Lefaivre J.F., Aitchison M.J. Surgical correction of trismus in a child with Hecht syndrome. *Ann. Plast. Surg*. 2003; 50: 310-314. doi: 10.1097/01.sap.0000046787.17899.83.
9. ter Haar B.G., van Hoof R.F. The trismus-pseudocamptodactyly syndrome. *J Med Genet*. 1974; 11(1):41-9. doi: 10.1136/jmg.11.1.41.
10. Minzer-Conzetti K., Wu E., Vargervik K. et al. Phenotypic variation in trismus-pseudocamptodactyly syndrome caused by a recurrent MYH8 mutation. *Clin Dysmorphol*. 2008; 17(1): 1-4. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282efdad8
11. Bonapace G., Ceravolo F., Piccirillo A. et al. Germline mosaicism for the c.2021G > A (p.Arg674Gln) mutation in siblings with trismus pseudocamptodactyly. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(11): 2898-900. doi: 10.1002/ajmg.a.33671
12. Dai Z., Whitt Z., Mighion L.C. et al. Caution in interpretation of disease causality for heterozygous loss-of-function variants in the MYH8 gene associated with autosomal dominant disorder. *Eur J Med Genet*. 2017; 60(6): 312-316. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.03.012