

Дифференциальная диагностика прогероидного неонатального синдрома

А.Л. Кунгурцева ✉, А.В. Витебская

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Анализ и обобщение литературных данных по проблеме дифференциальной диагностики неонатального прогероидного синдрома.

Основные положения. Один из самых редких представителей синдромов преждевременного старения — неонатальный прогероидный синдром (синдром Видемана–Раутенштрауха). Это ультраорфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированное с мутациями в генах *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR3GL* и характеризующееся врожденной липодистрофией и преждевременным старением.

Заболевание проявляется с первых дней жизни: низкие длина и масса тела при рождении, ярко выраженные фенотипические особенности (псевдогидроцефалия, прогероидные черты лица, генерализованная липодистрофия, неонатальные резцы). С течением жизни наблюдается тяжелое поражение бронхолегочной и костной систем, а средняя продолжительность жизни варьирует от 7 мес до 2 лет, но может достигать 27 лет. Дифференциальный диагноз проводится с синдромом Хатчинсона–Гилфорда (прогерией), клинические признаки которого манифестируют в 1,5–2,0 года, а также с Марфано-прогероидной липодистрофией, синдромами Фонтейна и Секкеля.

Заключение. Ранняя диагностика необходима для прогноза течения заболевания, подбора лечения и определения дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: неонатальный прогероидный синдром, синдром Видемана–Раутенштрауха, синдромы преждевременного старения.

Для цитирования: Кунгурцева А.Л., Витебская А.В. Дифференциальная диагностика прогероидного неонатального синдрома. Доктор.Ру. 2023;22(7):37–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-37-42

Differential Diagnosis of Progeroid Neonatal Syndrome

A.L. Kungurtseva ✉, A.V. Vitebskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., bld.2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Aim. Analysis and synthesis of the literature data on the problem of differential diagnosis of neonatal progeroid syndrome.

Key points. One of the rarest representatives of premature aging syndromes is neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome). It is an ultra-orphan disease with autosomal recessive type of inheritance, associated with a mutation in the *POLR3A*, *POLR3B*, *POLR3GL* genes and characterized by congenital lipodystrophy and premature aging.

The disease manifests from the first days of life: low body length and weight at birth, pronounced phenotypic features (pseudohydrocephaly, progeroid facial features, generalized lipodystrophy, neonatal incisors). Severe bronchopulmonary and skeletal damage is seen over the course of life, and average life expectancy ranges from 7 months to 2 years but can reach 27 years. The differential diagnosis is made with Hutchinson–Gilford syndrome (progeria), which clinical signs manifest at 1.5–2 years of age, and with Marfan–progeroid lipodystrophy, Fontaine syndrome, and Sekkel syndrome.

Conclusion. Early diagnostics is necessary for predicting the course of the disease, selection of treatment, and determining of further management.

Keywords: neonatal progeroid syndrome, Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, premature aging syndromes.

For citation: Kungurtseva A.L., Vitebskaya A.V. Differential diagnosis of progeroid neonatal syndrome. Doctor.Ru. 2023;22(7):37–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-7-37-42

ВВЕДЕНИЕ

Синдромы преждевременного старения — это группа редких (орфаных) наследственных заболеваний, характеризующихся различными молекулярно-клеточными изменениями, приводящими к ускоренному старению организма. К этой группе заболеваний относятся неонатальный прогероидный синдром (синдром Видемана–Раутенштрауха), прогероидные ламинопатии, RecQ-ассоциированные прогероидные синдромы, сегментарные прогероидные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК и др. (табл. 1) [1, 2].

Большинство пациентов с синдромами преждевременного старения имеют врожденные или приобретенные прогероидные черты лица (клювовидный нос, микрогна-

тия верхней и/или нижней челюсти, преобладание мозгового отдела черепа над лицевым, низко посаженные уши и т.д.), генерализованную или парциальную липодистрофию, а также, в зависимости от заболевания, патологии сердечно-сосудистой, нервной, бронхолегочной, желудочно-кишечной, костно-мышечной, суставной и других систем организма [1].

Одним из самых редких в данной группе заболеваний является синдром Видемана–Раутенштрауха (неонатальный прогероидный синдром), клинические признаки которого очевидны с первых дней жизни. Это ультраорфанное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, ассоциированное с мутацией в гене *POLR3A*,

✉ Кунгурцева Анастасия Леонидовна / Kungurtseva, A.L. — E-mail: kungurtseva.al@mail.ru



Таблица 1. Синдромы преждевременного старения [1, 2]

Table 1. Premature ageing syndromes [1, 2]

Название заболевания	Распространенность
Неонатальный прогероидный синдром	
Синдром Видемана–Раутенштрауха	В мире известно о 19 подтвержденных случаях
Прогероидные ламинопатии	
Синдром Хатчинсона–Гилфорда	1 : 2 000 000–8 000 000
Рестриктивная дермопатия	–
Мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа А	–
Мандибулоакральная дисплазия с липодистрофией типа В	–
RecQ-ассоциированные прогероидные синдромы	
Синдром Вернера	1 : 1 000 000–10 000 000
Синдром Блума	В отдельных популяциях 1 : 48 000
Синдром Ротмунда–Томсона	В мире описано 300 случаев
Сегментарные прогероидные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК	
Пигментная ксеродерма	1 : 1 000 000
Синдром Коккейна	–
Трихотриодистрофия	–
Другие наследственные заболевания с признаками преждевременного старения	
Синдром Секкеля	1 : 10 000
Врожденный дискератоз	1 : 1 000 000

характеризуется врожденной липодистрофией и преждевременным старением [3–7].

История изучения заболевания начинается с момента описания Т. Rautenstrauch в 1977 г. двух сестер, рожденных с липодистрофией и прогероидными чертами лица [8]. Спустя 2 года Н.Р. Wiedemann описал 2 неродственных мальчиков, родившихся с прогероидными чертами лица и множественными пороками развития. Учитывая клинические характеристики, проявляющиеся при рождении и указывающие на заболевание, эти врачи в 1979 г. обозначили его как неонатальный прогероидный синдром и предположили, что синдром носит аутосомно-рецессивный тип наследования [8–10].

В настоящее время в литературе описано около 50 пациентов с фенотипом синдрома Видемана–Раутенштрауха, однако только у 19 пациентов диагноз является окончательно подтвержденным. Частота заболевания на сегодняшний день неизвестна [11].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Доказано, что при синдроме Видемана–Раутенштрауха отсутствуют хромосомные нарушения, а заболевание возникает в результате биаллельных мутаций преимущественно в гене

POLR3A. В последние годы появляется все больше сообщений о биаллельных мутациях в генах *POLR3B* и *POLR3GL*, также вызывающих развитие этого заболевания. Все перечисленные гены кодируют РНК-полимеразу III [5, 12–14].

РНК-полимераза III представляет собой ДНК-направленную РНК-полимеразу и осуществляет транскрипцию генов, кодирующих малые РНК (рибосомальная 5S РНК, тРНК, U6 малая ядерная РНК и митохондриальная РНК-процессинговая РНК), которые необходимы для роста клеток и регуляции клеточного цикла, а также регуляции транскрипции, процессинга и трансляции РНК [5, 12–16].

Известно, что пептиды, кодируемые *POLR3B* и *POLR3A*, образуют совместный каталитический центр РНК-полимеразы III, кодируя самую большую (RPC1) и вторую по величине (RPC2) субъединицы РНК-полимеразы III, которые необходимы для транскрипции множества не кодирующих белки РНК [17–19].

В 2019 г. Е. Beauregard-Lacroix и соавт. впервые сообщили о неонатальном прогероидном синдроме у девочки с гомозиготной мутацией в гене *POLR3GL*, приводящей к формированию стоп-кодона. Оба родителя были гетерозиготны по этому варианту. Фенотипически и по тяжести состояния девочка не имела отличий от пациентов с мутацией в *POLR3A*. Диагноз был подтвержден секвенированием по Сэнгеру с использованием стандартных методов. Ранее мутации в гене *POLR3GL* были описаны у пациентов с эндостальным гиперостозом и олигодонтией [24, 25].

По данным литературы, в настоящее время также известно, что мутации в генах *POLR3A* и *POLR3B*, помимо неонатального прогероидного синдрома, ассоциированы также с неврологическими расстройствами. К ним относятся синдром лейкодистрофии «4h» (гипомиелинизация, гипогонадотропный гипогонадизм и гиподонтия), прогрессирующая спастическая атаксия у подростков, протекающая как изолированно, так и в сочетании с эстрапирамидными симптомами [18–22].

Примечательно, что в литературе присутствует описание пациентов с синдромом Видемана–Раутенштрауха, сопровождающимся похожей неврологической симптоматикой. Так, J. Ulrich и соавт. описали пациента с подтвержденным молекулярно-генетическими методами исследования неонатальным прогероидным синдромом и врожденным полным отсутствием зрелого миелина нервных волокон. J.J. Martin и соавт. продемонстрировали пациентку 5,5 лет с обширной демиелинизацией и большим количеством нейтральных жиров и промежуточных остатков распада миелина в макрофагах. Также присутствует сообщения о пациентах с атаксией, дисметрией, нистагмом, умственной отсталостью разной степени тяжести, диффузной кортикальной дисфункцией, вентрикуломегалией, атрофией головного мозга, замедленной миелинизацией, арахноидальными кистами, кальцификацией базальных ганглиев [26–28].

Однако стоит отметить, что неврологические состояния чаще всего связаны как с гетерозиготными, так и с гомозиготными мутациями в *POLR3A* и *POLR3B*, в то время как неонатальный прогероидный синдром, по данным литературы, проявляется только при биаллельной мутации с потерей функции [15, 20, 23].

В большинстве случаев *POLR3*-ассоциированные заболевания манифестируют в раннем детском возрасте. Однако D. Lessel и соавт. описали 37-летнюю женщину с гомозиготной мутацией с.3336G>A в *POLR3A* с фенотипом синдрома Видемана–Раутенштрауха и тяжелой неврологической симптоматикой (спастической квадриплегией) [21].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Пренатальный период

Диагностика синдрома Видемана–Раутенштрауха возможна еще в пренатальном периоде. Так, G. Castiñeira и соавт. выделили ультразвуковые характеристики развития плода с неонатальным прогероидным синдромом: тяжелая задержка темпов роста, особенно выраженное отставание biparietalного (расстояние от одной височной области до другой) и брюшного размеров, маловодие. Авторы обращают внимание на то, что до 16–18-й недели гестации никаких особенностей развития плода по данным УЗИ не отмечалось, а замедление скорости роста стало прогрессировать с 18–20-й недели [29]. Во всех описаниях клинических случаев отмечается выраженная задержка внутриутробного развития с последующей плохой прибавкой в росте и весе в постнатальном периоде [30–33].

Постнатальный период

При рождении дети имеют ярко выраженные фенотипические особенности: псевдогидроцефалия с широким передним родничком, ярко-выраженными венами скальпа, редкими и тонкими волосами; треугольная форма лица с тонкой, морщинистой и гиперпигментированной кожей (при описании отмечались также пятна цвета «кофе с молоком»), часто пораженной атопическим дерматитом; вдавленная переносица, клювовидный кончик носа, низко посаженные уши и короткая шея; длинные пальцы рук и ног, мышечная гипотония. 100% детей рождаются с генерализованной липодистрофией с единичными локализациями подкожно-жировой клетчатки в грудной, абдоминальной, ягодичной, щечной областях [6, 28, 30–35].

Отличительной особенностью синдрома Видемана–Раутенштрауха является рождение детей с 2–4 неонатальными резцами, однако зубы быстро разрушаются, и дальнейшее прорезывание зубов замедляется или, чаще всего, полностью отсутствует [3].

По мере роста и развития сохраняются тяжелый дефицит веса и прогрессирующая задержка роста, несмотря на высококалорийное питание. По результатам биоимпедансометрии отмечается дефицит жировой и мышечной массы [32–34].

После достижения 1,5–2,0 лет у пациентов наблюдаются контрактуры мелких суставов, после 6–7 лет — контрактуры больших суставов, прогрессирующий кифосколиоз, ранняя тяжелая остеопения и в последующем остеопороз [30].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При лабораторных исследованиях выявляются крайне низкие уровни инсулиноподобного фактора роста-1, незначительная гиперпролактинемия. Возможны нарушения липидного обмена в сторону относительной гиполлипидемии и снижения триглицеридов, но сообщается и о случаях дислипидемии в раннем неонатальном периоде [28, 30, 32]. Несмотря на врожденную генерализованную липодистрофию, метаболические нарушения, связанные с нарушением углеводного обмена, встречаются редко [36].

При рентгенологическом обследовании обычно выявляются отставание костного возраста более чем на 2 года, остеопороз [30].

При неонатальном прогероидном синдроме в единичных случаях у детей отмечались также дефицит гормона роста, врожденный гипотиреоз, врожденная тугоухость, ларинго-

маляция, врожденная дисплазия тазобедренных суставов, врожденная глаукома, лагофталм, врожденные пороки сердца, гипоспадия [28, 34, 37, 38].

Еще один интересный аспект лабораторного обследования — изучение теломера. Именно теломерам отводится существенная роль в патогенезе старения. «Золотым стандартом» оценки их длины является измерение терминального рестрикционного фрагмента (ТРФ). Обнаружено, что у пациента с неонатальным прогероидным синдромом длина ТРФ не отличалась от таковой у здоровых детей, а при прогерии Хатчинсона–Гилфорда наблюдается укорочение ТРФ [39, 40].

Прогноз для жизни при синдроме Видемана–Раутенштрауха неблагоприятный. По разным данным, средняя продолжительность жизни пациентов составляет от 7 мес до 2 лет, однако в литературе присутствуют описания пациентов подросткового возраста, а также одного пациента 27 лет [36]. По данным T. Rautenstrauch и соавт., внешний вид с возрастом остается неизменным. Пациенты чаще всего погибают от сепсиса, вызванного аспирационной или бактериальной пневмонией [41].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика синдрома Видемана–Раутенштрауха имеет принципиальное значение, поскольку пациенты, рожденные с прогероидным фенотипом, нуждаются в особых терапевтических подходах с самого рождения. Более того, ранняя верификация заболевания необходима для прогноза течения заболевания, методов лечения и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Прогерия (синдром Хатчинсона–Гилфорда)

Наиболее часто, по данным зарубежной литературы, дифференциальную диагностику неонатального прогероидного синдрома проводят с синдромом Хатчинсона–Гилфорда (табл. 2). Это редкое генетическое заболевание из группы ламинопатий, ассоциированное с мутацией в гене *LMNA*, характеризующееся преждевременным старением. Наследуется по аутосомно-доминантному типу [42].

В отличие от неонатального прогероидного синдрома, при прогерии Хатчинсона–Гилфорда отсутствует задержка внутриутробного развития, а при рождении дети имеют нормальные массо-ростовые показатели и фенотип. Первые клинические признаки синдрома отмечаются в возрасте 1,5–2,0 лет и включают тяжелую задержку роста и дефицит массы тела, прогероидные черты лица (преобладание мозгового черепа над лицевым, широкий лоб, клювовидный нос, скученность зубов), генерализованную липодистрофию, универсальную алопецию, склеродермоподобные изменения кожи [43].

При прогерии отмечается прогрессирующее развитие атеросклероза, дислипидемии, гиперхолестеринемии, возможные нарушения углеводного обмена [43, 44].

Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Хатчинсона–Гилфорда — 13–14 лет, а основными причинами смерти являются нарушения работы сердечно-сосудистой системы, такие как инфаркт и инсульт [44].

Синдром Марфано-прогероидной липодистрофии

У пациентов с синдромом Марфана вследствие мутаций в экзоне 64 гена *FBN1*, как и при синдроме Видемана–Раутенштрауха, отмечаются задержка внутриутробного развития, врожденная липогипертрофия, прогероидные черты

Таблица 2. Дифференциальная диагностика неонатального прогероидного синдрома (синдрома Видемана–Раутенштрауха) [30–36, 42–50]

Table 2. Differential diagnosis of neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome) [30–36, 42–50]

Синдром/характеристика	Синдром Видемана–Раутенштрауха	Синдром Хатчинсона–Гилфорда	Марфано-прогероидная липодистрофия	Синдром Фонтейна	Синдром Секкеля
Ген	<i>POLR3A, POLR3B, POLR3GL</i>	<i>LMNA</i>	<i>FBN1</i>	<i>SLC25A24</i>	<i>ATR, RBBP8, CENPJ, CEP152, CEP63, NIN, DNA2, TRAIP, NSMCE2</i>
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Задержка внутриутробного развития	+	–	+	+	+
Постнатальная задержка роста	+	+	–	+	+
Дефицит массы тела	+	+	+	+	+
Врожденная липодистрофия	+	+	+	–	–
Прогероидные черты лица	+	+	+	+	+/–
Зубочелюстные аномалии	+	+	+	–	+
Нарушения минерализации костей	+	+/–	–	+	–
Костно-суставные нарушения	+	+	+	+	+
Заболевания сердечно-сосудистой системы	–/+	+	+	+	–/+
Грыжи	–	–	+	–	–
Заболевания дыхательной системы	–	–	+	+	–
Офтальмологические нарушения	–	–	+	–	+
Патологии мочеполовой системы	–	–	–	+	+
Неврологические нарушения	+	–	+	+	+
Нарушения углеводного обмена	–	+	–	–	–

лица (широкий, выступающий лоб (краниосиностоз); тонкая, гиперпигментированная, морщинистая кожа; гипоплазия средней и нижней трети лица, клювовидный нос). Данные пациенты также не имеют метаболических нарушений углеводного обмена. Отличительной особенностью являются частичные проявления синдрома Марфана, такие как ускоренный рост (при тяжелом дефиците веса), расширение корня аорты, пролапс митрального клапана, врожденный вывих хрусталика, близорукость, деформация грудной клетки, диафрагмальные и паховые грыжи (табл. 2) [45, 46].

Учитывая схожие фенотипические признаки, в зарубежной литературе синдром Марфана с мутацией в экзоне 64 гена *FBN1* принято обозначать, как синдром Марфано-прогероидной липодистрофии [45, 46].

Прогероидный синдром Фонтейна

Синдром Фонтейна — орфанное аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутациями в гене *SLC25A24*. Пациенты характеризуются тяжелой задержкой внутриутробного развития, постнатальной значительной задержкой роста и дефицитом веса. С рождения имеют прогероидные черты лица:

треугольное лицо, широкий лоб и маленькая голова с преждевременным закрытием черепных швов, низко посаженные уши, редкие волосы на голове, гипоплазированная средняя и нижняя трети лица, тонкая морщинистая кожа, клювовидный нос, маленький рот; гипоплазия больших половых губ/микропенис и короткие дистальные фаланги пальцев. Как и при синдроме Видемана–Раутенштрауха, типичны врожденные зубные аномалии, проявляющиеся олиго- или микродонтией, и нарушения минерализации костей, с возрастом проявляющиеся тяжелой остеопенией и остеопорозом (табл. 2) [47].

Отличительной особенностью прогероидного синдрома Фонтейна являются генерализованный гипертрихоз лица и тела, тяжелые врожденные пороки развития сердечно-сосудистой и дыхательной систем [47].

В зарубежной литературе также описаны похожие на синдром Фонтейна заболевания: синдром Горлина–Чаудри–Мосса и синдром Фаррио. Однако было доказано, что все они ассоциированы с *SLC25A24*, из-за чего были объединены в неонатальный синдром Фонтейна. Существует мнение, что синдромы, описанные ранее, вероятнее всего, могут являться более легкими формами этого заболевания [48].

Синдром Секкеля

На наш взгляд, дифференциальную диагностику следует также проводить и с синдромом Секкеля, входящим в группу наследственных заболеваний с признаками преждевременного старения (табл. 2). Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся внутриутробной задержкой роста, микроцефалией и умственной отсталостью. Синдром связан с мутациями генов *ATR*, *RBBP8*, *CENPJ*, *CEP152*, *CEP63*, *NIN*, *DNA2*, *TRAP1* и *NSMCE2* [49].

Фенотип синдрома Секкеля не является прогероидным, однако имеет с ним много схожего: пре- и постнатальная задержка роста, тяжелый дефицит массы тела, микроцефалия с ранним закрытием черепных швов, редкие волосы, клювовидный нос, низко посаженные уши, маленький рот и микрогнатия. У пациентов описаны нарушение зубочелюстной системы (олиго- или микродонтия), расщелина неба, пороки развития скелета (брахидактилия, клинодактилия, сколиоз). В литературе присутствуют единичные описания

пороков сердечно-сосудистой, эндокринной, желудочно-кишечной систем [49, 50].

ЛЕЧЕНИЕ

На сегодняшний день при неонатальном прогероидном синдроме возможны только скрининг и коррекция осложнений. Патогенетического лечения не разработано, однако существует перспектива генной терапии данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вариабельность клинических проявлений при неонатальном прогероидном синдроме и трудности дифференциальной диагностики, описание новых клинических случаев и обобщение данных расширяет наши знания о синдромах преждевременного старения и позволяет узнавать новые механизмы старения организма, что является реперной точкой для разработки патогенетической терапии таких ультраорфанных заболеваний, как синдромы преждевременного старения.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Кунгурцева А.Л. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание рукописи статьи; Витебская А.В. — разработка концепции статьи, доработка текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kungurtseva, A.L. — development of the article concept, analysis and interpretation of the obtained data, writing the article manuscript; Vitebskaya, A.V. — development of the article concept, finalization of the article text, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

Об авторах / About the authors

Кунгурцева Анастасия Леонидовна / Kungurtseva, A.L. — клинический ординатор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9092-6990. <https://orcid.org/0000-0001-7363-3093>. E-mail: kungurtseva.al@mail.ru

Витебская Алиса Витальевна / Vitebskaya, A.V. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9857-9551. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>. E-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Голоунина О.О., Фадеев В.В., Белая Ж.Е. Наследственные синдромы с признаками преждевременного старения. Остеопороз и остеопатии. 2019;22(3):4–18. Golounina O.O., Fadeev V.V., Belaya Z.E. Hereditary syndromes with signs of premature aging. Osteoporos. Bone Dis. 2019;22(3):4–18. (in Russian)
2. Dereure O., Marque M., Guillot B. Syndromes avec vieillissement cutané prématuré: de l'expression phénotypique au gène [Premature aging syndromes: from phenotype to gene]. Ann. Dermatol. Venereol. 2008;135(6–7):466–78. (in French). DOI: 10.1016/j.annder.2008.04.006
3. Toriello H.V. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. J. Med. Genet. 1990;27(4):256–7. DOI: 10.1136/jmg.27.4.256
4. Paolacci S., Bertola D., Franco J. et al. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: a phenotype analysis. Am. J. Med. Genet. A. 2017;173(7):1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
5. Temel S.G., Ergoren M.C., Manara E. et al. Unique combination and in silico modeling of biallelic POLR3A variants as a cause of Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. Eur. J. Hum. Genet. 2020;28(12):1675–1680. DOI: 10.1038/s41431-020-0673-1
6. Bernard G., Vanderver A. POLR3-related leukodystrophy. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al. (eds.) GeneReviews. Seattle; 2012.
7. Dinleyici E.C., Tekin N., Dinleyici M., Aksit M.A. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008;21(6):591–596.
8. Rautenstrauch T., Snigula F., Krieg T. et al. Progeria: a cell culture study and clinical report of familial incidence. Eur. J. Pediatr. 1977;124:101–111.
9. Wiedemann H.R. An unidentified neonatal progeroid syndrome: follow-up report. Eur. J. Pediatr. 1979;130:65–70.
10. Stoll C., Labay F., Geisert J., Alembik Y. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. A case report and review of the literature. Genet. Couns. 1998;9(2):119–124.
11. Paolacci S., Bertola D., Franco J. et al. Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: a phenotype analysis. Am. J. Med. Genet. A. 2017;173(7):1763–1772. DOI: 10.1002/ajmg.a.38246
12. Bóez-Becerra C.T., Valencia-Rincón E., Velásquez-Méndez K. et al. Nucleolar disruption, activation of P53 and premature senescence in POLR3A-mutated Wiedemann–Rautenstrauch syndrome fibroblasts. Mech. Ageing Dev. 2020;192:111360. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111360
13. Beauregard-Lacroix E., Salian S., Kim H. et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, is

- associated with a nonsense variant in POLR3GL. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28(4):461–468. DOI: 10.1038/s41431-019-0539-6
14. Lessel D., Ozel A.B., Campbell S.E. et al. Analyses of LMNA-negative juvenile progeroid cases confirms biallelic POLR3A mutations in Wiedemann–Rautenstrauch-like syndrome and expands the phenotypic spectrum of PYCR1 mutations. *Hum. Genet.* 2018;137(11–12):921–939. DOI: 10.1007/s00439-018-1957-1
 15. Wambach J.A., Wegner D.J., Patni N. et al. Bi-allelic POLR3A loss-of-function variants cause autosomal-recessive Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;103(6):968–975. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.010
 16. Vannini A., Ringel R., Kusser A.G. et al. Molecular basis of RNA polymerase III transcription repression by Maf1. *Cell.* 2010;143(1):59–70. DOI: 10.1016/j.cell.2010.09.002
 17. Wu S.W., Li L., Feng F. et al. Whole-exome sequencing reveals POLR3B variants associated with progeria-related Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *Ital. J. Pediatr.* 2021;47(1):160. DOI: 10.1186/s13052-021-01112-6
 18. Saitsu H., Osaka H., Sasaki M. et al. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89(5):644–651. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.10.003
 19. Verberne E.A., Dalen Meurs L., Wolf N.I., van Haelst M.M. 4H leukodystrophy caused by a homozygous POLR3B mutation: further delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020;182(7):1776–1779. DOI: 10.1002/ajmg.a.61600
 20. Jay A.M., Conway R.L., Thiffault I. et al. Neonatal progeroid syndrome associated with biallelic truncating variants in POLR3A. *Am. J. Med. Genet. A.* 2016;170(12):3343–3346. DOI: 10.1002/ajmg.a.37960
 21. Lessel D., Rading K., Campbell S.E. et al. A novel homozygous synonymous variant further expands the phenotypic spectrum of POLR3A-related pathologies. *Am. J. Med. Genet. A.* 2022;188(1):216–223. DOI: 10.1002/ajmg.a.62525
 22. Муртазина А.Ф., Маркова Т.В., Орлова А.А. и др. POLR3A-ассоциированная глиомиелинизированная лейкодистрофия: описательное клиническое описание и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни. 2021;11(4):48–54. Murtazina A.F., Markova T.V., Orlova A.A. et al. POLR3A-related hypomyelinating leukodystrophy: case report and literature review. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(4):48–54. (in Russian). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-4-48-54
 23. Moon B., Kim M., Kim H.J. et al. Biallelic POLR3A variants cause Wiedemann–Rautenstrauch syndrome with atypical brain involvement: a case report. *Clin. Exp. Pediatr.* 2023;66(3):142–144. DOI: 10.3345/sep.2022.01144
 24. Beauregard-Lacroix E., Salian S., Kim H. et al. A variant of neonatal progeroid syndrome, or Wiedemann–Rautenstrauch syndrome, is associated with a nonsense variant in POLR3GL. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:461–468. DOI: 10.1038/s41431-019-0539-6
 25. Terhal P.A., Vlaar J.M., Middelkamp S. et al. Biallelic variants in POLR3GL cause endosteal hyperostosis and oligodontia. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28(1):31–39. DOI: 10.1038/s41431-019-0427-0
 26. Ulrich J., Rudin C., Bubl R., Riederer B.M. The neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch) and its relationship to Pelizaeus–Merzbacher’s disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1995;21(2):116–120. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1995.tb01037.x
 27. Martin J.J., Ceuterick C.M., Leroy J.G. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch or neonatal progeroid syndrome. Neuropathological study of a case. *Neuropediatrics.* 1984;15(1):43–48. DOI: 10.1055/s-2008-1052339
 28. Hou J.W. Natural course of neonatal progeroid syndrome. *Pediatr. Neonatol.* 2009;50(3):102–109. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60044-9
 29. Castiñeyra G., Panal M., Lopez Presas H. et al. Two sibs with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: possibilities of prenatal diagnosis by ultrasound. *J. Med. Genet.* 1992;29(6):434–436. DOI: 10.1136/jmg.29.6.434
 30. Dinleyici E.C., Tekin N., Dinleyici M., Aksit M.A. Clinical and laboratory findings of two newborns with Wiedemann–Rautenstrauch syndrome: additional features, evaluation of bone turnover and review of the literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008;21(6):591–596.
 31. Hoppen T., Naumann A., Theile U., Rister M. Geschwisterpaar mit neonatalem progeroidem Syndrom (Wiedemann–Rautenstrauch) [Siblings with neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch)]. *Klin. Padiatr.* 2004;216(2):70–71. (in German). DOI: 10.1055/s-2004-44895
 32. O’Neill B., Simha V., Kotha V., Garg A. Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007;143A(13):1421–1430. DOI: 10.1002/ajmg.a.31840
 33. Nowaczyk M.J., Hughes H.E., Costa T., Clarke J.T. Severe prenatal growth retardation, dysmorphic features, pigmentary retinopathy, and generalized absence of subcutaneous tissues: a new entity? *Clin. Dysmorphol.* 1998;7(4):263–268. DOI: 10.1097/00019605-199810000-00005
 34. Bitoun P., Lachassine E., Sellier N. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch neonatal progeroid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin. Dysmorphol.* 1995;4(3):239–45.
 35. Shawky R.M., Abd-Elkhalek H.S., Gad S., Seifeldin N.S. Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch syndrome) in an Egyptian child with premature loss of teeth, and café au lait skin patches, Egypt. *J. Med. Human Genet.* 2012;13(2):227–231.
 36. Thorey F., Jäger M., Sella K. et al. Kyphoskoliose beim Wiedemann–Rautenstrauch-Syndrom (neonatales Progerie Syndrom) [Kyphoscoliosis in Wiedemann–Rautenstrauch-syndrome (neonatal progeroid syndrome)]. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 2003;141(3):341–344. (in German). DOI: 10.1055/s-2003-40084
 37. Tunc T., Bulbul A., Erdinc K. et al. The Wiedemann–Rautenstrauch or neonatal progeroid syndrome: report of a patient with hypospadias. *Genet. Couns.* 2009;20(4):367–371.
 38. Barkley M.R., O’Hagan S.B. Ophthalmic manifestations in a case of Wiedemann–Rautenstrauch syndrome. *J. AAPOS.* 2015;19(6):559–561. DOI: 10.1016/j.jaaapos.2015.06.006
 39. Korniszewski L., Nowak R., Oknińska-Hoffmann E. et al. Wiedemann–Rautenstrauch (neonatal progeroid) syndrome: new case with normal telomere length in skin fibroblasts. *Am. J. Med. Genet.* 2001;103(2):144–148. DOI: 10.1002/ajmg.1530
 40. Lyčka M., Peska V., Demko M. et al. WALTER: an easy way to online evaluate telomere lengths from terminal restriction fragment analysis. *BMC Bioinformatics.* 2021;22:145.
 41. Rautenstrauch T., Snigula F., Wiedemann H.R. Neonatales progeroides Syndrom (Wiedemann–Rautenstrauch). Eine follow-up-Studie [Neonatal progeroid syndrome (Wiedemann–Rautenstrauch). A follow-up study]. *Klin. Padiatr.* 1994;206(6):440–443. (in German). DOI: 10.1055/s-2008-1046647
 42. DeBusk F.L. The Hutchinson–Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J. Pediatr.* 1972;80(4):697–724.
 43. Kreienkamp R., Gonzalo S. Metabolic dysfunction in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Cells.* 2020;9(2):395.
 44. Agarwal U.S., Sitaraman S., Mehta S., Panse G. Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010;76(5):591.
 45. Jacquinet A., Verloes A., Callewaert B. et al. Neonatal progeroid variant of Marfan syndrome with congenital lipodystrophy results from mutations at the 3’ end of FBN1 gene. *Eur. J. Med. Genet.* 2014;57(5):230–234. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.02.012
 46. Passarge E., Robinson P., Graul-Neumann L. Marfanoid–progeroid–lipodystrophy syndrome: a newly recognized fibrillinopathy. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016;24:1244–1247.
 47. Braddock S.R., Ardinger H.H., Yang C.S. et al. Petty syndrome and Fontaine–Farriaux syndrome: delineation of a single syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2010;152A(7):1718–23. DOI: 10.1002/ajmg.a.33468
 48. Lally S., Walsh N., Kenny J. et al. Fontaine progeroid syndrome — a case report. *Clin. Case Rep.* 2022;10(9):e6291. DOI: 10.1002/ccr3.6291
 49. Saeidi M., Shahbandari M. A child with Seckel syndrome and arterial stenosis: case report and literature review. *Int. Med. Case Rep. J.* 2020;13:159–163. DOI: 10.2147/IMCRJ.S241601
 50. Sisodia R., Raj R.K., Goel V. Seckel syndrome: a rare case report. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2014;32(2):160–163. DOI: 10.4103/0970-4388.130983

Поступила / Received: 06.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 20.06.2023