

СИНДРОМАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ РИБОСОМАЛЬНОГО БЕЛКА EL13



© Н.А. Макрецкая^{1*}, И.Г. Воронцова², А.А. Буянова³, Д.О. Коростин³, Е.Е. Петрайкина², А.Н. Тюльпаков^{1,2}

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия

²Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

³Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Задержка роста более 2 SD ниже среднего популяционного или предполагаемого семейного целевого роста классифицируется как низкорослость и может быть клиническим проявлением большого числа заболеваний. Использование в последние годы новейших методик молекулярно-генетического анализа позволило лучше понять патогенез наследственных форм низкорослости. Одними из недавно открытых механизмов развития данной патологии являются гетерозиготные патогенные варианты в гене *RPL13*, ассоциированные со спондилоэпиметафизарной дисплазией (СЭД), тип Исидора-Туте. Характерными фенотипическими особенностями для данной формы являются нормальные показатели роста при рождении, выраженная постнатальная задержка роста, платиспондилия, эпифизарные дефекты проксимального отдела бедренной кости, *coxa vara*, *genu varum*. В настоящем исследовании представлены клинико-рентгенологические характеристики первого в Российской Федерации пациента со СЭД, вызванной мутацией в гене *RPL13*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: низкорослость; скелетная дисплазия; спондилоэпиметафизарная дисплазия; *RPL13*.

SYNDROMIC GROWTH RETARDATION CAUSED BY IMPAIRED FUNCTION OF THE RIBOSOMAL PROTEIN EL13

© Nina A. Makretskaya^{1*}, Inna G. Vorontsova², Anastasiia A. Buianova³, Dmitriy O. Korostin³, Elena E. Petraykina², Anatoly N. Tiulpakov¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

³Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Growth retardation for more than 2 SD below the average population or presumed familial target height is classified as a short stature and may be a clinical manifestation of a large number of disorders. The use of the latest methods of molecular genetic analysis in recent years has allowed for a better understanding of the pathogenesis of inherited forms of a short stature. One of the recently discovered mechanisms of this pathology was monoallelic mutations in *RPL13* gene, leading to the development of Isidor-Toutain type spondyloepimetaphyseal dysplasia (SEDM). Characteristic phenotypic features for this form are normal birth length, early postnatal growth deficiency, platyspondyly, proximal femoral epiphyseal changes, *coxa vara*, *genu varum*. This study presents the clinical and radiological characteristics of the first patient in the Russian Federation with SEMD caused by a mutation in *RPL13* gene.

KEYWORDS: short stature; skeletal dysplasia; spondyloepimetaphyseal dysplasia; *RPL13*.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Низкорослость — это статистическое определение, представляющее собой отставание роста на два и более стандартных отклонения (SD) от среднего значения показателя для конкретной группы населения с поправкой на пол и возраст. Нарушение показателей роста и/или его скорости являются одним из основных поводов обращения к педиатру или эндокринологу. Несмотря на то, что в ряде случаев причины нарушения роста могут быть легко идентифицированы при сборе анамнеза, физикальном осмотре, биохимических и гормональных исследованиях, как, например, при целиакии, СТГ-дефиците, гипотиреозе, заболеваниях кишечника и других, в большинстве случаев патогенез и, главное, молекулярная основа развития данного

состояния остается неясна. Однако установка этиологической причины низкорослости является основополагающим фактором при выборе тактики лечения и наблюдения.

С патофизиологической точки зрения наследственные варианты низкорослости можно разделить на следующие подгруппы: дефекты, приводящие к нарушению функции оси гормон роста — ИФР-1; дефекты, приводящие к нарушению внутриклеточных сигнальных путей или фундаментальных клеточных процессов; и дефекты, приводящие к нарушению паракринной регуляции или активации транскрипционных факторов, присутствующих в ростовой пластине и необходимых для ее правильного развития [1]. К последней относятся наследственные скелетные дисплазии, в частности — спондилоэпиметафизарные дисплазии (СЭД).



Отличительной особенностью СЭД является сочетанное поражение тел позвонков и эпифизов трубчатых костей, и, как следствие, задержка роста с нарушением пропорций тела, которые могут быть клинически не выражены, особенно у детей раннего возраста. Неспецифичность и вариабельность клинических проявлений при данной патологии усложняют проведение дифференциальной диагностики как среди СЭД, так и с вариантами низкорослости, обусловленными эндокринными нарушениями.

Внедрение новых методов молекулярно-генетического исследования, в том числе высокопроизводительного секвенирования, позволило расширить наши представления о молекулярной основе наследственных заболеваний и вследствие этого улучшить диагностику данных состояний. Одним из заболеваний, для которого сравнительно недавно была установлена моногенная этиология, является спондилоэпиметафизарная дисплазия тип Исидора-Туте (Isidor-Toutain) [2]. В 2019 г. Le Caignes с соавт. показали, что данная форма СЭД обусловлена нарушениями в гене *RPL13* [3], и к настоящему моменту в мировой литературе описаны лишь единичные случаи данного заболевания [2–5].

В данной работе впервые в Российской Федерации представлены клинические, лабораторные и рентгенологические данные пациента с задержкой роста, обусловленной мутацией в гене *RPL13*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Девочка от второй беременности (первая беременность — мальчик, здоров), протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести, в 12 недель — острый бронхит, в 23 недели — острый тубулоинтестинальный нефрит, острый пиелонефрит, в 30 недель — хронический пие-

лонефрит. При проведении ультразвуковой диагностики на сроке в 31 неделю выявлено укорочение трубчатых костей. Роды срочные, самостоятельные на 38-й неделе гестации. Длина при рождении — 42 см (-3.4 SD), масса — 2730 г (-0.9 SD). В первые сутки жизни у ребенка развилась дыхательная недостаточность, потребовавшая перевода на ИВЛ. В возрасте 1 мес проведена трахеостомия. В возрасте 1,5 года — попытка проведения деканюлизации, в динамике нарастающая дыхательная недостаточность, повторный перевод на ИВЛ.

В возрасте 3 лет 10 мес пациентка обследована эндокринологом в связи с наличием прогрессирующей задержки роста, диспропорций тела. При осмотре: рост — 69,3 см (-7.05 SD), верхний сегмент — 45,3 см (-5.4 SD), нижний сегмент — 24,0 см (-7.0 SD), вес — 10 кг (IMT SDS $+2.8$), окружность головы — 49 см (-0.61 SD). При осмотре обращали на себя внимание мелкие черты лица, преобладание мозгового черепа над лицевым, голубой оттенок склер, деформация грудной клетки, коленных суставов, кифоз, отмечалось ограничение подвижности тазобедренных суставов. Рост матери — 153 см, отца — 174 см.

В биохимическом анализе крови клинически значимых изменений нет: кальций общий — 2,49 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,28 ммоль/л, фосфор неорганический — 1,89 ммоль/л. В гормональном профиле уровень ИФР-1 соответствует возрастной норме — 81,7 нг/л (18,2–172,0). По данным рентгенографии нижних конечностей, в прямой проекции выявлена выраженная варусная деформация коленных суставов. Метаэпифизы всех костей, образующих правый и левый коленные суставы, расширены, вздуты. Соотношения в суставах неправильные (больше — в правом суставе). Суставные поверхности неровные, нечеткие, суставные щели неравномерные, расширены (рис. 1–2).

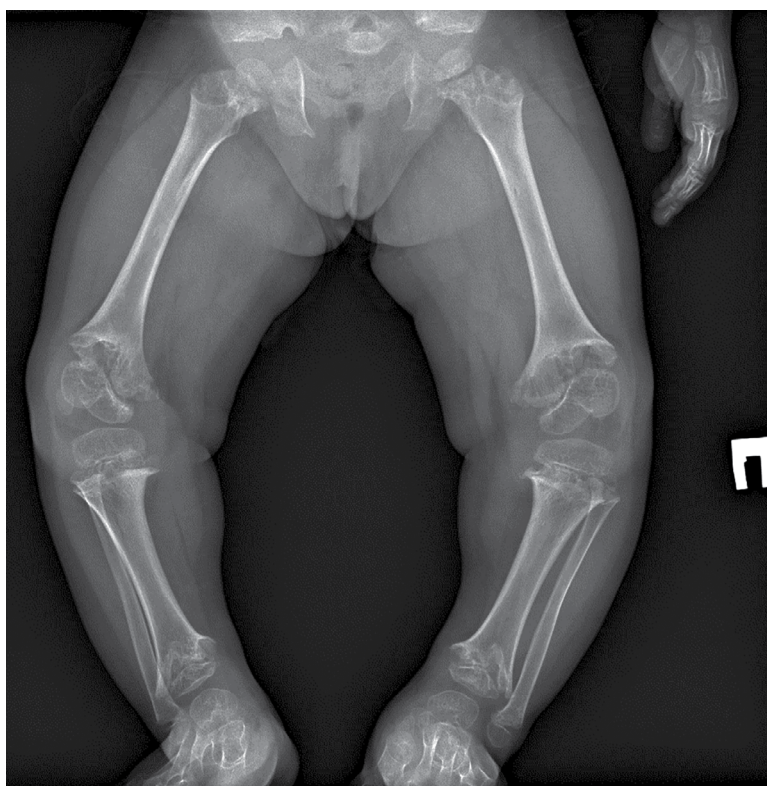


Рисунок 1. Рентгенография коленного и тазобедренного суставов в прямой проекции.



Рисунок 2. Рентгенография правого коленного сустава в боковой проекции.

Выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии в экзоне 6 гена *RPL13* (NM_000977.4: с.499C>T), приводящий к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в кодоне 167 (p.Arg167Ter). Указанный вариант нуклеотидной последовательности отсутствует в базе популяционных частот gnomAD. При обследовании родителей пациента изменений в указанном фрагменте гена *RPL13* не выявлено, что позволяет сделать вывод о происхождении выявленного у пробанда варианта *de novo*. В соответствии с критериями, используемыми для интерпретации результатов высокопроизводительного секвенирования [7, 8], вариант оценен как патогенный (PM2, PVS1, PS2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Isidor с соавт. в 2013 г. опубликована клиническая характеристика нового варианта СЭД у двух неродственных sibсов [2]. Основными фенотипическими особенностями являлись нормальная длина тела при рождении; снижение скорости роста в раннем постнатальном периоде; низкорослость; сгибательные контрактуры в тазобедренном суставе; genu varum; спондилоэпифизарные аномалии: платиспондилия, тяжелые прогрессивные метафизарные изменения, уменьшение размеров эпифизов проксимального отдела бедренной кости с выраженным соха vara, метафизарные аномалии верхних конечностей легкой степени и отсутствие каль-

цификатов; отсутствие нарушений интеллектуального развития и дополнительных скелетных аномалий.

Ген *RPL13* картирован на 16 хромосоме в локусе 16q24.3, кодирует рибосомальный белок eL13, состоящий из 211 аминокислотных остатков и являющийся компонентом рибосомальной субъединицы 60S человека [9]. В работе Le Caignes продемонстрировано увеличение количества предшественников 45S и 41S пре-rPHK в нокаутных по *PRL13* клетках HeLa, что приводило к раннему дефекту процессинга пре-rPHK [3]. Однако не все описанные в данной работе варианты оказывали значимый вклад в биосинтез рибосом, в связи с чем авторы предполагают, что *PRL13* может играть более значимую роль в трансляции определенных мРНК в хондроцитах и/или остеобластах.

Заболевание крайне редкое: в настоящий момент в мировой литературе описано 25 пациентов из 15 семей с СЭД, обусловленной различными мутациями в гене *RPL13* [2–5]. Тип наследования заболевания — аутосомно-доминантный. Интересно, что во всех случаях заболевание было обусловлено мутациями в двух горячих точках — сайте сплайсинга интрона 5 (60%) и 6 экзоне, в котором обнаружили миссенс-варианты (40%). Кроме того, для данного варианта СЭД более характерны мутации *de novo* (67%). Систематический анализ клинических и рентгенологических особенностей позволил установить основные характеристики данной формы СЭД [4]:

- нормальные весо-ростовые показатели при рождении — 100%;
- задержка роста: у детей — 87,5% ($\leq -3SD$ — 68,8%), у взрослых — 63% ($\leq -3SD$ — 50%);
- платиспондилия — 78%;
- эпифизарные дефекты проксимального отдела бедренной кости — 100%;
- Coxa vara — 91%;
- Genu varum — 82%;
- особенности, характерные для детей в допубертатном периоде: метафизарные дефекты — 100%, метафизарные угловые переломы — 86%.

Несмотря на то, что задержка роста выделена как одна из фенотипических особенностей для СЭД, обусловленной мутациями в гене *RPL13*, описана неполная пенетрантность данного признака даже внутри одной семьи, и ряд пациентов имели нормальные показатели роста [4, 5].

У нашей пациентки диагностированы ранее не описанные фенотипические особенности, в частности наличие внутриутробной задержки роста и развитие дыхательной недостаточности сразу после рождения. Не исключено, что данные состояния связаны с сопутствующими заболеваниями во время беременности и развитием фетоплацентарной недостаточности, а не с нарушением функции белка eL13. Между тем ген *RPL13* экспрессируется повсеместно, и можно ожидать, что у пациентов могут выявляться внескелетные изменения. На это может указывать, например, публикация Díaz-González с соавт., которые описали в своей когорте у пациентов колобому радужки, миопию и гипермобильность суставов [4]. Следует также отметить, что, в отличие от всех ранее описанных вариантов в *RPL13*, выявленная нами нуклеотидная замена должна приводить к укорочению белка, что может специфически влиять на его функцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в отечественной литературе описан клинический случай спондилоэпифизарной дисплазии, обусловленной патогенным вариантом в гене *RPL13*. Представленное наблюдение подчеркивает сложность дифференциальной диагностики низкорослости у детей раннего возраста. Проведение полноэкзомного секвенирования в таких случаях является важным диагностическим методом для определения молекулярной природы заболевания и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Макрецкая Н.А. — существенный вклад в дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста; Воронцова И.Г. — сбор материала, анализ полученных данных, редактирование текста; Буянова А.А. — проведение аналитической части молекулярно-генетического исследования, редактирование текста; Коростин Д.О. — проведение молекулярно-генетического исследования; Петрайкина Е.Е. — сбор материала, анализ полученных данных, дизайн исследования, редактирование текста; Тюльпаков А.Н. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Добровольное информированное согласие законных представителей пациента на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Grunauer M, Jorge AAL. Genetic short stature. *Growth Horm IGF Res.* 2018;38:29-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.12.003>
2. Isidor B, Geffroy L, de Courtivron B, et al. A new form of severe spondyloepimetaphyseal dysplasia: clinical and radiological characterization. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2645-51. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36132>
3. Le Caignec C, Ory B, Lamoureux F, et al. RPL13 Variants Cause Spondyloepimetaphyseal Dysplasia with Severe Short Stature. *Am J Hum Genet.* 2019;105(5):1040-1047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.024>
4. Díaz-González F, Parrón-Pajares M, Lucas-Castro E, et al. Evolution of clinical and radiological presentations of spondyloepimetaphyseal dysplasia, RPL13-related: Description of 11 further cases. *Clin Genet.* 2023;104(1):100-106. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.14351>
5. Costantini A, Alm JJ, Tonelli F, et al. Novel RPL13 Variants and Variable Clinical Expressivity in a Human Ribosomopathy With Spondyloepimetaphyseal Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):283-297. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.4177>
6. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
7. Richards S, Aziz N, Bale S, 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):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
8. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т. 18. — №2. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, et al. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
9. Kenmochi N, Kawaguchi T, Rozen S, et al. A map of 75 human ribosomal protein genes. *Genome Res.* 1998;8(5):509-23. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.8.5.509>

Рукопись получена: 29.09.2023. Одобрена к публикации: 23.10.2023. Опубликовано online: 30.06.2024.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Макрецкая Нина Алексеевна, к.м.н. [Nina A. Makretskaya, MD, PhD]; адрес: ул. Москворечье, д. 1, 115522, Москва, Российская Федерация [address: 1 Moskvorechye street, 115522 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; SPIN-код: 4467-7880; e-mail: makretskayan@gmail.com

Воронцова Инна Геннадьевна [Inna G. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код 7829-5461; e-mail: vorontsova-inna@mail.ru

Буянова Анастасия Александровна [Anastasiia A. Buianova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7894-9222>; SPIN-код 5725-7792; e-mail: anastasiabuianova97@gmail.com

Коростин Дмитрий Олегович, к.б.н. [Dmitriy O. Korostin, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1343-2550>; SPIN-код: 3010-6036; e-mail: d.korostin@gmail.com

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н. [Elena E. Petraykina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: lepet_morozko@mail.ru

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Макрецкая Н.А., Воронцова И.Г., Буянова А.А., Коростин Д.О., Петрайкина Е.Е., Тюльпаков А.Н. Синдромальная задержка роста, обусловленная нарушением функции рибосомального белка eL13 // *Проблемы эндокринологии*. — 2024. — Т. 70. — №3. — С. 93-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13377>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makretskaya NA, Vorontsova IG, Buianova AA, Korostin DO, Petryaykina EE, Tiulpakov AN Syndromic growth retardation caused by impaired function of the ribosomal protein eL13. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):97-97. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13377>