ins/del полиморфизму гена *GSTM1* у детей и данные, полученные в других исследованиях по полиморфизму *GSTM1* у матерей детей с АП, можно предположить, что формирование данного порока развития представляет собой многофакторный процесс, являющийся результатом кумулятивного эффекта особенностей генотипа матери и гетерозиготного генотипа плода по гену *GSTM1*, приведший к снижению или отсутствию каталитической активности фермента в тканях эмбриона, омываемых амниотической жидкостью, в частности пищевода.

Для более полного понимания механизмов взаимодействия полиморфизмов гена *GSTM1* матери и плода, а также влияния средовых факторов, способных нарушать механизмы дифференциации первичной кишки, необходимо проведение дальнейших клинико-генетических и эпидемиологических исследований.

Конфликт интересов: *отсутствует.*

Литература

1. Сводный доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения, направленный в Правительство РФ 1 июня 2015 года. Минздрав Российской Федерации, 2015.
2. *Выдрыч Ю.В., Демикова Н.С., Филюшкин Ю.Н., Машков А.Е., Калиненкова С.Г., Асанов А.Ю.* Эпидемиологическая и клинико-генетическая характеристика атрезии пищевода (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 4: 60–67.
3. *Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D.* Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2009; 85: 747–754.
4. *Wong-Gibbons DL, Romitti PA, Sun L, Moore CA, Reefhuis J, Bell EM, Olshan AF.* Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol and esophageal atresia ± tracheo-esophageal fistula. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2008; 82: 776–784.
5. *Board PG, Menon D.* Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. Biochim. Biophys. Acta. 2013; 1830 (5): 3267–3288. doi: 10.1016/j.bbagen.
6. *Mannervik B, Board PG, Hayes JD, Listowsky I, Pearson WR.* Nomenclature for mammalian soluble glutathione transferases. Methods Enzymol. 2005; 401: 1–8.
7. *Raijmakers MT, Steegers EA, Peters WH.* Glutathione S-transferase and thiol concentrations in embryonic and early fetal tissues. Hum. Reprod. 2001; 16 (11): 2445–2450.
8. *Filonzi L, Magnani C, de' Angelis GL, Dallaglio S, Nonnis Marzano F.* Evidence that polymorphic deletion of the glutathione S-transferase gene, *GSTM1*, is associated with esophageal atresia. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2010; 88 (9): 743–747. doi: 10.1002/bdra.20715.
9. *Gordeeva LA, Voronina EN, Sokolova EA, Ermolenko NA, Gareeva JV, Sutulina IM, Simonova TA, Filipenko ML, Glushkov AN.* Association *GSTT1*, *GSTM1* and *GSTP1* (Ile105Val) genetic polymorphisms in mothers with risk of congenital malformations in their children in Western Siberia: a case-control study. Prenat. Diagn. 2013; 33 (11): 1095–1101. doi: 10.1002/pd.4204.
10. *Garlantézec R, Chevrier C, Coiffec I, Celebi C, Cordier S.* Combined effect of prenatal solvent exposure and *GSTT1* or *GSTM1* polymorphisms in the risk of birth defects. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2012; 94 (6): 481–485. doi: 10.1002/bdra.23018.
11. *Oddsberg J.* Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. JPGN. 2011; 52 (Suppl. 1): S4–S5.
12. *Polimanti R, Carboni C, Baesso I, Piacentini S, Iorio A, De Stefano G, Fuciarelli M.* Genetic variability of glutathione S-transferase enzymes in human populations: Functional interethnic differences in detoxification systems. Gene. 2013; 512 (1): 102–107. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.113
13. *Demikova NS, Vydrych YV, Podolnaya MA, Lapina AS, AsanovAliy Yu.* Prevalence and descriptive epidemiology of esophageal atresia in the Russian Federation. Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology. 2016; 106 (10): 854–859.
14. *Nassar N, Leoncini E, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bower C, Canfield MA, Castilla EE, Cocchi G, Correa A, Csáky-Szunyogh M, Feldkamp ML, Khoshnood B, Landau D, Lelong N, López-Camelo JS, Lowry RB, McDonnell R, Merlob P, Métneki J, Morgan M, Mutchinick OM, Palmer MN, Rissmann A, Siffel C, Sìpek A, Szabova E, Tucker D, Mastroiacovo P.* Prevalence of esophageal atresia among 18 International birth defects surveillance programs. Birth Defects Research Part A. 2012; 94: 893–899.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-103-108
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-103-108

С.И. Трофимова, О.Е. Агранович, В.М. Кенис, А.П. Никитина

СИНДРОМ ГИАЛИНОВОГО ФИБРОМАТОЗА

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Контактная информация:
Трофимова Светлана Ивановна – к.м.н., научный сотрудник отделения артрогрипоза ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» МЗ РФ
Адрес: Россия, 196603, СПб, г. Пушкин, ул. Парковая 64-68
Тел.: (911) 127-54-42,
E-mail: trofimova_sv2012@mail.ru
Статья поступила 17.10.17,
принята к печати 30.01.18.

Contact Information:
Trofimova Svetlana Ivanovna – Ph.D., specialist of the Arthrogryposis Department, The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics
Address: Russia, St. Petersburg, Pushkin, Parkovaya str., 64-68
Tel.: (911) 127-54-42,
E-mail: trofimova_sv2012@mail.ru
Received on Oct. 17, 2017,
submitted for publication on Jan. 30, 2018.

Синдром гиалинового фиброматоза объединяет два редких аутосомно-рецессивных заболевания, которые ранее были известны как инфантильный системный гиалиноз и ювенильный гиалиновый фиброматоз. Оба эти заболевания ассоциированы с геном *anthrax toxin receptor 2 (ANTXR2)*, который расположен на длинном плече хромосомы 4 (4q21.21). Общими признаками этих заболеваний являются болезненные сгибательные контрактуры суставов, поражение кожи (утолщение кожи с участками гиперпигментации над костными выступами, узелки и/или папулы размером с жемчужину), гипертрофия десен, подкожные узлы на голове, шее и конечностях, поражение костей (остеопения), повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям. В статье описан случай синдрома гиалинового фиброматоза у девочки 2 лет 5 месяцев. Диагноз был установлен на основании типичной клинической картины и подтвержден результатами молекулярно-генетического тестирования. Синдром гиалинового фиброматоза является редким наследственным заболеванием, которое достаточно быстро приводит к инвалидизации пациентов. Целью данной публикации служит привлечение внимания к данной патологии и может быть полезной для врачей различных специальностей.

Ключевые слова: *синдром гиалинового фиброматоза, инфантильный системный гиалиноз, ювенильный гиалиновый фиброматоз, ген anthrax toxin receptor 2.*

Цит.: *С.И. Трофимова, О.Е. Агранович, В.М. Кенис, А.П. Никитина. Синдром гиалинового фиброматоза. Педиатрия. 2018; 97 (2): 103–108.*

S.I. Trofimova, O.E. Agranovich, V.M. Kenis, A.P. Nikitina

HYALINE FIBROMATOSIS SYNDROME

The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Hyaline fibromatosis syndrome combines two rare autosomal recessive diseases that were previously known as infantile systemic hyalinosis and juvenile hyaline fibromatosis. Both these diseases are associated with the gene *anthrax toxin receptor* 2 (*ANTXR2*), which is located on the long arm of chromosome 4 (4q21.21). Common signs of these diseases are painful joints flexion contractures, skin lesions (skin thickening with hyperpigmentation areas over bony protuberances, nodules and/or pearl size papules), gingival hypertrophy, subcutaneous nodules on the head, neck and extremities, bone lesions (osteopenia), increased susceptibility to infectious diseases. The article describes the case of hyaline fibromatosis syndrome in a girl 2 years 5 months old. The diagnosis was based on a typical clinical picture and confirmed by molecular-genetic testing results. Hyaline fibromatosis syndrome is a rare hereditary disease that quickly leads to patients' disability. This article aims to draw attention to this pathology and can be useful for doctors of various specialties.

Keywords: *hyaline fibromatosis syndrome, infantile systemic hyalinosis, juvenile hyaline fibromatosis, anthrax toxin receptor 2 gene.*

Quote: *S.I. Trofimova, O.E. Agranovich, V.M. Kenis, A.P. Nikitina. Hyaline fibromatosis syndrome. Pediatria. 2018; 97 (2): 103–108.*

Синдром гиалинового фиброматоза (Hyaline fibromatosis syndrome, HFS, OMIM#228600) объединяет два редких аутосомно-рецессивных заболевания, которые ранее были известны как инфантильный системный гиалиноз и ювенильный гиалиновый фиброматоз. Этот термин впервые использовал в 2009 г. A. Nofal и соавт. для описания заболеваний схожих по клинической картине, гистологическим данным и мутации в одном и том же гене (*ANTXR2*) [1]. Общими признаками этих заболеваний являются болезненные сгибательные контрактуры суставов, поражение кожи (утолщение кожи с участками гиперпигментации над костными выступами, узелки и/или папулы размером с жемчужину), гипертрофия десен, подкожные узлы на голове, шее и конечностях, поражение костей (остеопения), повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям [2–5].

Синдром гиалинового фиброматоза ассоциирован с геном *anthrax toxin receptor 2 (ANTXR2)*, который также известен как *capillary morphogenesis gene 2* (*CMG2*) и расположен на длинном плече хромосомы 4 (4q21.21). Этот ген кодирует трансмембранный белок, который отвечает за связывание ламинина и коллагена IV типа через домен А фактора фон Виллебранда (vWA) и, как следствие, играет роль в построении базальной мембраны и морфогенезе эндотелиальных клеток. Он также функционирует как рецептор токсина сибирской язвы [2, 6, 7]. Дефект в гене *ANTXR2* приводит к повышению тканево-сосудистой проницаемости, в результате чего происходят пропитывание тканей периваскулярного пространства белками плазмы и адсорбция их на измененных волокнистых структурах с последующей преципитацией и образованием гиалина [8–10].

Наиболее прогностически неблагоприятным вариантом синдрома гиалинового фиброматоза является инфантильный системный гиалиноз (Infantile systemic hyalinosis, ISH). Заболевание проявляется в первые недели или месяцы жизни ребенка и имеет тяжелое течение. Дети начинают отставать в физическом развитии, появляются диффузное утолщение кожи, гиперпигментация кожи над костными выступами, вовлекаются внутренние органы, развиваются рецидивирующие инфекции, диарея, большинство детей погибает в течение первых 2 лет жизни [11–14]. Ювенильный гиалиновый фиброматоз (Juvenile hyaline fibromatosis, JHF) представляет собой менее тяжелую форму заболевания. Впервые эту болезнь описал McMurray в 1873 г., назвав ее «фиброзирующим моллюском» [3]. Дети при рождении, как правило, выглядят здоровыми, первые признаки болезни начинают появляться позже (с 3 месяцев до 4 лет), с возрастом они усиливаются, однако большинство пациентов доживает до 40 лет [15–18].

Ювенильный гиалиновый фиброматоз и инфантильный системный гиалиноз это два варианта одного и того же заболевания, развитие которых связано с одним и тем же геном (*ANTXR2*), а широкую фенотипическую изменчивость можно объяснить различными мутациями гена. Более мягкие формы ассоциированы с мутациями внутри рамки считывания и миссенс-мутациями, тогда как более тяжелые формы вызваны миссенс-мутациями и усеченными мутациями и по меньшей мере, одной мутацией, вызывающей сдвиг рамки считывания (инсерция/делеция). Однако эта корреляция не является постоянной [2, 9, 19].

Диагностика синдрома гиалинового фиброматоза основывается на совокупности клинических проявлений, результатов гистологического исследования пораженных тканей и молекулярно-генетического тестирования. При проведении биопсии кожи под световым микроскопом выявляется накопление гиалина в сосочковом и сетчатом слоях дермы в виде аморфного эозинофильного вещества, которое содержит гликопротеины и коллаген [1, 5, 20]. Электронно-микроскопические исследования показывают наличие стромальных отложений фибриллогранулярного материала и фибробластов с расширенным эндоплазматическим ретикулумом и крупным комплексом Гольджи [5, 17]. При биопсии мышц наблюдаются миопатические изменения [21].

Данные других методов обследования не являются специфичными. Так, при лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлялись легкая анемия, повышение уровня тромбоцитов, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ [2, 20]. У некоторых больных обнаруживали повышение уровня альбумина и щелочной фосфатазы [22, 23], в липопротеидном профиле – снижение уровня ЛПВС, повышение уровня ЛПОНП и нормальный уровень ЛПНП. Кроме того, исследовали уровень лизосомальных ферментов, экскрецию катехоламинов с мочой, аминокислоты и органические кислоты, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, анализ спинномозговой жидкости, значение всех этих показателей были в пределах нормы. Активность гиалуронидазы сыворотки крови не отличалась у больных и здоровых. У некоторых пациентов отмечалось увеличение экскреции гликозаминогликанов с мочой [24]. Также был обнаружен дефицит гуморального и клеточного звеньев иммунитета [25]. Офтальмологическое обследование, как правило, не выявляло каких-либо характерных признаков и было необходимо для проведения дифференциальной диагностики с некоторыми лизосомальными болезнями накопления [4].

У пациентов с выраженными нарушениями функции желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея) проводилась биопсия пораженного участка слизистой оболочки кишки. В образцах биопсии определялись атрофия ворсинок, отек, лимфангиэктазия и гиалиноз [4].

Специфического лечения синдрома гиалинового фиброматоза не существует и сводится к симптоматической терапии. Как правило, пациенты принимают нестероидные противовоспалительные средства, так как заболевание проявляется болезненными контрактурами. Кроме того, необходимы постоянное наблюдение гастроэнтеролога и диетолога; профилактика и лечение инфекционных осложнений [5, 26].

В литературе описано примерно 150 случаев синдрома гиалинового фиброматоза, самому старшему пациенту было 58 лет. Заболевание встречается повсеместно, но наиболее часто регистрируется среди арабов, японцев и индийцев [27, 28].

В настоящей публикации представлено описание клинического случая ювенильного системного гиалиноза, который был диагностирован на основании характерной клинической картины и подтвержден данными молекулярно-генетического исследования.

Описание клинического случая

Пациентка К., 2 года 5 мес, поступила для планового обследования с жалобами на контрактуры крупных и мелких суставов, болезненность в пораженных суставах, гиперплазию десен, мягких тканей носа, сыпь на коже и подкожные узелковые образования разных размеров на голове, конечностях и туловище.

Из анамнеза: ребенок от I беременности, протекавшей с гестозом. Роды срочные, путем экстренного кесарева сечения – косое положение плода, двойное обвитие пуповиной, острая гипоксия плода. Девочка родилась с признаками задержки внутриутробного развития III степени. Масса тела при рождении 2106 г, длина тела 46 см, 5/7 баллов по шкале Апгар. В связи с тяжелым состоянием получала лечение в ОРИТ. Тяжесть состояния была обусловлена задержкой внутриутробного развития и угнетением ЦНС. Во время

гематологического обследования в ОРИТ отмечался высокий уровень фактора Виллебранда.

Родители девочки здоровы, наследственность по ортопедической патологии не отягощена.

Первые признаки болезни в виде ограничения подвижности в суставах и болезненности родители обнаружили в 4 месяца. В 1 год 6 мес у девочки была выявлена выраженная гипертрофия десен, выполнялось хирургическое иссечение десневой ткани, гистологический анализ иссеченных тканей показал разрастание соединительной ткани без признаков атипии. В это же время появилась гипертрофия мягких тканей носа. Со временем на голове, туловище и конечностях стали появляться узелковые образования разных размеров и плотности.

Объективно при осмотре обращал на себя внимание дефицит массы тела (9,3 кг), рост соответствовал возрасту (87 см). Отмечалась задержка моторного развития: девочка самостоятельно не садилась, не ходила, недолго могла стоять с поддержкой; задержка нервно-психического развития: понимала обращенную речь, произносила односложные слова.

Были отмечены следующие особенности фенотипа: брахицефалия, короткая шея, низко посаженные уши, грубые черты лица, широкое лицо, западение переносицы, гипертрофия мягких тканей носа, багрово-синюшная окраска кожи носа и носогубного треугольника, гипертрофия десен (рис. 1 и 2). Отмечались сгибательные контрактуры локтевых, тазобедренных, коленных суставов, кроме того, сгибательные контрактуры проксимальных и дистальных межфаланговых суставов (рис. 3). Попытки пассивных движений в суставах вызывали болевую реакцию.

Одним из ярких проявлений являлся кожный синдром: в области носогубного треугольника, задней поверхности шеи и крестца определялись множественные мелкие папулы жемчужного и розового цвета (рис. 4). В левой теменной области, внутренней поверхности левого плеча, передней поверхности грудной клетки и передней брюшной стенки пальпировались плотноэластические подкожные образования, диаметром до 1,5 см (рис. 5). На левой ушной раковине и в области анального отверстия определялись синюшно-багровые узелковые образования, размером до 1 см (рис. 4). Отмечалась гиперпигментация кожи над локтевыми отростками, латеральными лодыжками и в области крестца (рис. 4 и 6). Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

В клиническом анализе крови признаки анемии (гемоглобин 98 г/л) и тромбоцитоза ($622 \cdot 10^9$/л). Биохимические показатели крови (общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевина, креатинин, КФК) в пределах нормальных значений. Выявлено снижение уровня паратгормона (10,9 pg/ml). Экскреция с мочой гликозаминогликанов в пределах возрастной нормы.

При осмотре офтальмологом патологии органов зрения не выявлено. УЗИ органов брюшной полости и почек выявило незначительное повышение эхогенности паренхимы печени. По данным рентгенографии позвоночника, нижних и верхних конечностей выявлены признаки системного остеопороза.

Рис. 1. Гипертрофия мягких тканей носа, багрово-синюшная окраска кожи носа и носогубного треугольника.

Рис. 2. Гипертрофия десен.

Рис. 3. Сгибательные контрактуры локтевых, тазобедренных, коленных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов.

Ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS – поиск мутаций в клинически значимой части генома человека на основании клинической картины, в результате которого обнаружены две мутации в гене *ANTXR2*: патогенная мутация в экзоне 15 – c.1294C>T, приводящая к образованию стоп-кодона и преждевременному прекращению синтеза белка; мутация в экзоне 1-го гена – несинонимичная замена c.58T>A, расцененная как вероятно патогенная, так как не описана в базах данных мутаций. Таким образом, клинический диагноз синдром гиалинового фиброматоза получил молекулярное подтверждение.

Обсуждение

Данная пациентка была направлена педиатром на консультацию в наше отделение с диагнозом артрогрипоз только на основании наличия у нее контрактур суставов. Однако при артрогрипозе не встречаются описанные выше кожные проявления и гипертрофия десен.

Рис. 4. Множественные мелкие папулы жемчужного и розового цвета по задней поверхности шеи (а) и в области крестца (б).

Рис. 5. Плотноэластические подкожные образования, диаметром до 1,5 см на передней поверхности грудной клетки и передней брюшной стенке.

Рис. 6. Гиперпигментация кожи над локтевыми отростками.

С какими же еще заболеваниями нужно проводить дифференциальную диагностику?

Болезнь Фарбера (Farber lipogranulomatosis) является лизосомальным заболеванием, связанным с дефицитом фермента церамидазы, и проявляется болезненными контрактурами суставов, прогрессирующей хрипотой, кожными узелками над костными выступами. Однако у большинства пациентов с болезнью Фарбера отмечаются нарушение умственного развития и отсутствие гиперпигментированных участков кожи, что помогает отличить ее от системного гиалиноза. Диагноз болезни Фарбера может быть подтвержден путем оценки активности фермента церамидазы в фибробластах.

«I»-клеточная болезнь (муколипидоз II типа) – заболевание, которое развивается в результате дефекта фосфотрансферазы и связано с нарушением расщепления мукополисахаридов и сфингогликолипидов. При муколипидозе II типа появляются уплотнения десен и множественный дизостоз. Со временем развиваются грубые черты лица и контрактуры суставов. Отличительные кожные проявления системного гиалиноза могут помочь дифференцировать эти заболевания. Диагноз подтверждается ферментным анализом. По таким же признакам проводится дифференциальная диагностика с муколипидозом III А типа.

Синдром Винчестера–Торга характеризуется низким ростом, грубыми чертами лица, подкожными узелками, огрубением кожи, помутнением роговицы. Но при этом заболевании не встречаются характерные для системного гиалиноза кожные проявления.

Гиперпигментированные участки кожи могут ошибочно считаться посттравматическими, а перианальные узелковые образования могут напоминать кондиломы, побуждающие к поиску инфекционной этиологии.

Также нужно дифференцировать кожный синдром при системном гиалинозе от врожденного генерализованного фиброматоза, который проявляется множественными подкожными очень плотными и подвижными опухолевидными образованиями, и нейрофиброматоза I типа, при котором определяются большое количество светло-коричневых пятен на коже и несколько нейрофибром.

Кроме того, дифференциальную диагностику надо проводить с мукополисахаридозом I и II типа (синдромы Гурлера, Гурлера–Шейе, Хантера), для которых также характерны грубые черты лица, гиперплазия десен, ограничение подвижности суставов и деформация конечностей. Синдром Хантера имеет Х-сцепленный рецессивный тип наследования, в результате чего болезнь поражает, как правило, лиц мужского пола. Исследование экскреции гликозаминогликанов с мочой исключило наличие мукополисахаридоза, как причину заболевания у нашей пациентки. Но в литературе описаны случаи синдрома гиалинового фиброматоза с изменениями уровней гликозаминогликанов в моче у некоторых пациентов, в таких случаях для исключения мукополисахаридозов целесообразно измерять активность ферментов в лейкоцитах периферической крови.

Молекулярно-генетическое тестирование на молекулярном уровне подтверждает клинический диагноз синдрома гиалинового фиброматоза и исключает возможность клинической ошибки при проведении дифференциальной диагностики. Ценность такой диагностики состоит в определении курабельности или инкурабельности обнаруженной патологии. На сегодняшний день для некоторых наследственных болезней обмена, в т.ч. и для мукополисахаридозов I, II, IVA, VI типов, разработана и применяется во врачебной практике фермент-заместительная терапия, раннее начало которой позволяет значительно улучшить состояние пациентов, страдающих одним из этих тяжелых заболеваний. Для синдрома гиалинового фиброматоза на сегодняшний день патогенетическое лечение не разработано и применяется только симптоматическое лечение. Точное знание этиологии заболевания не только

определяет патогенез и характер его течения, но и помогает в выборе тактики ведения пациента. Кроме того, установив патогенные варианты в семье, возможно проведение тестирования родственников-носителей рецессивного аллеля, а также проведение пренатального тестирования или преимплантационной генетической диагностики при проведении процедуры ЭКО.

Заключение

Синдром гиалинового фиброматоза является редким наследственным заболеванием, которое достаточно быстро приводит к инвалидизации пациентов. Описание клинического случая сделано с целью привлечения внимания к данной патологии и может оказаться полезным для врачей различных специальностей.

Финансирование и конфликт интересов: *работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» МЗ РФ, авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

Литература

1. *Nofal A, Sanad M, Assaf M, Nofal E, Nassar A, Almokadem S, Attwa E, Elmosalamy K.* Juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis: a unifying term and a proposed grading system. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 61: 695–700.

2. *Denadai R, Raposo-Amaral CE, Bertola D,Kim C, Alonso N, Hart T, Han S, Stelini RF, Buzzo CL, Raposo-Amaral CA, Hart PS.* Identification of 2 novel *ANTXR2* mutations in patients with hyaline fibromatosis syndrome and proposal of a modified grading system. Am. J. Med. Genet. A. 2012; 158A: 732–742.

3. *Haidar Z, Temanni R, Chouery E, Jitesh P, Liu W, Al-Ali R, Wang E, Marincola FM, Jalkh N, Haddad S, Haidar W, Chouchane L, Mégarbané A.* Diagnosis implications of the whole genome sequencing in a large Lebanese family with hyaline fibromatosis syndrome. BMC Genetics. 2017; 18: 9.

4. *Shieh JTC, Swidler P, Martignetti JA,Ramirez MC, Balboni I, Kaplan J, Kennedy J, Abdul-Rahman O, Enns GM, Sandborg C, Slavotinek A, Hoyme HE.* Systemic hyalinosis: a distinctive early childhood-onset disorder characterized by mutations in the anthrax toxin receptor 2 gene (*ANTXR2*). Pediatrics. 2006; 118: e1485–1492.

5. *Urbina F, Sazunic I, Murray G.* Infantile systemic hyalinosis or juvenile hyaline fibromatosis? Pediatr. Dermatol. 2004; 21: 154–159.

6. *Dowling O, Difeo A, Ramirez MC, Tukel T, Narla G, Bonafe L, Kayserili H, Yuksel-Apak M, Paller AS, Norton K, Teebi AS, Grum-Tokars V, Martin GS, Davis GE, Glucksman MJ, Martignetti JA.* Mutations in capillary morphogenesis gene-2 result in the allelic disorders juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 957–966.

7. *Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Edkins SJ, Hughes J, Bignell GR, Mancini G, Kleijer W, Campbell M, Keser G, Black C, Williams N, Arbour L, Warman M, Superti-Furga A, Futreal PA, Pope FM.* The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71: 975–980.

8. *Deuquet J, Lausch E, Guex N, Abrami L, Salvi S, Lakkaraju A, Ramirez MC, Martignetti JA, Rokicki D, Bonafe L, Superti-Furga A, van der Goot FG.* Hyaline fibromatosis syndrome inducing mutations in the ectodomain of anthrax toxin receptor 2 can be rescued by proteasome inhibitors. EMBO Mol. Med. 2011; 3: 208–221.

9. *Hanks S, Adams S, Douglas J, Arbour L, Atherton DJ, Balci S, Bode H, Campbell ME, Feingold M, Keser G, Kleijer W, Mancini G, McGrath JA, Muntoni F, Nanda A, Teare MD, Warman M, Pope FM, Superti-Furga A, Futreal PA, Rahman N.* Mutations in the gene encoding capillary morphogenesis protein 2 cause juvenile hyaline fibromatosis and infantile systemic hyalinosis. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 791–800.

10. *Scobie HM, Rainey GJ, Bradley KA, Young JA.* Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an anthrax toxin receptor. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2003; 100: 5170–5174.

11. *Al-Mayouf SM, AlMehaidib A, Bahabri S, Shabib S, Sakati N, Teebi AS.* Infantile systemic hyalinosis: a fatal disorder commonly diagnosed among Arabs. Clin. Exp. Rheumatol. 2005; 23: 717–720.

12. *Criado GR, González-Meneses A, Cañadas M, Rafel E, Yanes F, De Terreros IG.* Infantile systemic hyalinosis: a clinicopathological study. Am. J. Med. Genet A. 2004; 129A: 282–285.

13. *El-Kamah GY, Mostafa MI.* Heterogeneity and atypical presentation in infantile systemic hyalinosis with severe labiogingival enlargement: first Egyptian report. Dermatol. Online J. 2009; 15: 6.

14. *Felix TM, Puga AC, Cestari T,Cartell A, Cerski M.* Infantile Systemic Hyalinosis: report of three unrelated Brazilian children and review of the literature. Clin. Dysmorphol. 2004; 13: 231–236.

15. *Mancini GM, Stojanov L, Willemsen R, Kleijer WJ, Huijmans JG, van Diggelen OP, de Klerk JB, Vuzevski VD, Oranje AP.* Juvenile hyaline fibromatosis: clinical heterogeneity in three patients. Dermatology. 1999; 198: 18–25.

16. *Nischal KC, Sachdev D, Kharkar V, Mahajan S.* Juvenile hyaline fibromatosis. J. Postgrad. Med. 2004; 50: 125–126.

17. *Larralde M, Santos-Muñoz A, Calb I, Magariños C.* Juvenile hyaline fibromatosis. Pediatr. Dermatol. 2001; 18: 400–402.

18. *Slimani S, Haddouche A, Haid S, Ladjouze-Rezig A.* Juvenile hyaline fibromatosis: focus on radiographic features in adulthood. Rheumatol. Int. 2011; 31: 273–276.

19. *El-Kamah GY, Fong K, El-Ruby M,Afifi HH, Clements SE, Lai-Cheong JE, Amr K, El-Darouti M, McGrath JA.* Spectrum of mutations in the *ANTXR2 (CMG2)* gene in infantile systemic hyalinosis and juvenile hyaline fibromatosis. Br. J. Dermatol. 2010; 163: 213–215.

20. *Поночевная Е.В.,Охотникова Е.Н., Зарудняя О.Ф., Леуш В.Т., Доронина Я.И., Усова Е.И., Гедеон И.В.* Орфанная патология: инфантильный системный гиалиноз. Здоровье ребенка. 2015; (4): 111–117.

21. *Zolkipli Z, Longman C, Brown S,Rahman N, Holder SE, Muntoni F.* Skeletal muscle involvement in infantile systemic hyalinosis. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2003; 7: 401–406.

22. *Mohamed S, Ahmed W, Al-Jurayyan N, Faqeih E, Al-Nemri A, Al-Ghamdi M.* Infantile systemic hyalinosis complicated with right atrial thrombus and pericardial effusion in an infant. Pediatr. Neonatol. 2014; 58 (1): 77–80.

23. *Uslu H, Bal N, Guzeldemir E, Pektas ZO.* Three siblings with juvenile hyaline fibromatosis. J. Oral. Pathol. Med. 2007; 36: 123–125.

24. *Stucki U, Spycher MA, Eich G,Rossi A, Sacher P, Steinmann B, Superti-Furga A.* Infantile systemic hyalinosis in siblings: clinical report, biochemical and ultrastructural findings, and review of the literature. Am. J. Med. Genet. 2001; 100: 122–129.

25. *Klebanova Y, Schwindt C.* Infantile Systemic Hyalinosis. A Case Report of Compromised Cellular and Humoral Branches of the Immune System Leading to Infections. Pediatr. Asthma Allergy Immunol. 2009; 22:.127–130.

26. *Pollard M, Ollite EM, Walker RW.* The anesthetic management of a child with infantile systemic hyalinosis. Paediatr. Anaesth. 2008; 18: 1123–1124.

27. *Rangel Rivera DA, Mendoza Rojas VC, Uribe Pérez CJ, Contreras-García GA.* Hyaline fibromatosis syndrome: case report of two siblings. Arch. Argent Pediatría. 2015; 113: e264–267.

28. *Camarasa JG, Moreno A.* Juvenile hyaline fibromatosis. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 881–883.