

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69



Клинико-генетические характеристики дистального артрогрипоза 7-го типа, обусловленного патогенным вариантом в гене *MYH8*

И.В. Шаркова, С.С. Никитин, Т.В. Маркова, А.Э. Восканян, Е.А. Мельник, О.А. Щагина, Е.Л. Дадали
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Дистальные артрогрипозы – группа генетически гетерогенных врожденных болезней, характеризующихся прогрессирующими контрактурами преимущественно дистальных суставов верхних и нижних конечностей. Идентифицировано 11 генов, патогенные варианты в которых обуславливают возникновение аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных типов дистальных артрогрипозов. Практически все продукты этих генов экспрессируются в структурах нейромоторного аппарата, что позволяет отнести дистальный артрогрипоз к нервно-мышечным болезням. Дистальный артрогрипоз 7-го типа – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся 2 основными симптомами: тризмом нижней челюсти и псевдокамптодактилией, специфическим симптомом в виде ограничения подвижности межфаланговых суставов при тыльном сгибании кисти и отсутствия ограничения при ладонном сгибании. У всех описанных в литературе пациентов из разных популяций с дистальным артрогрипозом 7-го типа обнаружен один и тот же патогенный вариант с.2021G>A(p.Arg674Gln) в гене *MYH8*, белковый продукт которого является одной из изоформ миозина, функционирующего в эмбриональном периоде и обеспечивающего формирование структур мышечных волокон.

Цель настоящей работы – описание клинико-генетических характеристик первого семейного случая дистального артрогрипоза 7-го типа у российских пациентов.

Пациентам были проведены клинический осмотр и электромиография. Секвенирование экзона после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике выполняли на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Подтверждение патогенности выявленных вариантов проводили с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру.

В результате молекулярно-генетического анализа у отца и сына с клиническими проявлениями дистального артрогрипоза 7-го типа выявлен описанный ранее у всех опубликованных в литературе пациентов гетерозиготный вариант с.2021G>A в экзоне 18 гена *MYH8*, приводящий к замене p.Arg674Gln(NM_002472.2) в белковой молекуле. У обследованных пациентов не выявлено очаговой неврологической симптоматики, а также малых аномалий развития, патологии внутренних органов, ульнарной девиации кистей, эквиноварусной деформации стоп, вертикальной ориентации таранной кости, контрактур тазобедренных суставов, которые с различной частотой обнаруживались у ранее описанных пациентов с вариантами в гене *MYH8*.

Специфические клинические признаки дистального артрогрипоза 7-го типа в сочетании с наличием мажорного нуклеотидного варианта позволяют оптимизировать процесс молекулярно-генетической диагностики этого типа наследственного артрогрипоза.

Ключевые слова: синдром тризма–псевдокамптодактилии, дистальный артрогрипоз 7-го типа, секвенирование экзона, ген *MYH8*

Для цитирования: 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):64–9. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69

Clinical and genetic characteristics of type 7 distal arthrogryposis caused by a pathogenic variant in the *MYH8* gene

I.V. Sharkova, S.S. Nikitin, T.V. Markova, A.E. Voskanyan, E.A. Melnik, O.A. Shchagina, E.L. Dadali

Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Inna Valentinovna Sharkova sharkova-inna@rambler.ru

Distal arthrogryposis is a group of genetically heterogeneous congenital diseases characterized by non-progressive contractures predominantly distal joints of the upper and lower extremities. 11 genes have been identified as pathogenic variants causing the occurrence of autosomal dominant and autosomal recessive types of distal arthrogryposis. Almost all products of these genes are expressed in the structures of the neuromuscular system, which makes it possible to classify distal arthrogryposis as a neuromuscular disease. Type 7 distal arthrogryposis is a rare autosomal dominant disease characterized by two main symptoms: mandibular trismus and pseudocamptodactyly, a specific symptom of limited mobility of the interphalangeal joints during hand dorsiflexion with no restriction during palmar flexion. In all patients described in the literature from different populations with type 7 distal arthrogryposis, the same pathogenic variant c.2021G>A(p.Arg674Gln) was found in the *MYH8* gene, the protein product of which is one of the myosin isoforms functioning in the embryonic period and providing the formation of muscle fiber structures.

The aim of the work is to describe the clinical and genetic characteristics of the first family case of type 7 distal arthrogryposis in Russian patients.

The patients underwent clinical examination and electromyography. Exome sequencing after DNA isolation from the proband's blood according to the standard method was carried out on the NextSeq 500 platform (Illumina, USA) using the paired-end reading method (2 × 75 bp). Confirmation of the pathogenicity of the identified variants was carried out using automatic Sanger sequencing.

As a result of molecular genetic analysis in a father and son with clinical manifestations of type 7 distal arthrogryposis, a heterozygous c.2021G>A variant in exon 18 of the *MYH8* gene, which was previously described in all patients published in the literature, was detected, leading to the replacement of p.Arg674Gln(NM_002472.2) in a protein molecule. The examined patients did not reveal focal neurological symptoms, as well as minor developmental abnormalities, pathology of internal organs, ulnar deviations, equinovarus feet deformities, vertical orientation of the talus, contractures of the hip joints, which were found with varying frequency in previously described patients with variants in the *MYH8* gene.

Specific clinical signs of type 7 distal arthrogryposis, combined with the presence of a major nucleotide variant, make it possible to optimize the process of molecular genetic diagnosis of this type of hereditary arthrogryposis.

Keywords: trismus-pseudocamptodactyly syndrome, distal arthrogryposis type 7, exome sequencing, *MYH8* gene

For citation: Sharkova I.V., Nikitin S.S., Markova T.V. et al. 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):64–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-64-69

Наследственные артрогрипозы (НА) — группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных заболеваний, характеризующихся врожденными непрогрессирующими контрактурами как минимум 2 различных суставов. Основным патогенетическим механизмом НА является нарушение движения конечностей плода в эмбриональном периоде [1–3].

Принято выделять множественные и дистальные НА, а также наследственные синдромы, в структуру которых входят артрогрипозы. Распространенность всех типов артрогрипозов составляет 1:3000, однако каждый отдельный генетический вариант встречается относительно редко [4–6].

К настоящему времени в каталоге OMIM представлено 16 генетических вариантов дистальных артрогрипозов (ДА), большинство из которых наследуются аутосомно-доминантно. Идентифицировано 11 генов, ответственных за возникновение этой группы болезней, 3 из которых — *TPM2*, *MYH3* и *PIEZO2* — могут приводить к возникновению ДА с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Для ДА 4-го и 6-го типов гены до настоящего времени не идентифицированы. Белковые продукты 7 из 11 генов, ответственных за возникновение ДА — тропомиозин, тропонин и изоформы тяжелых и легких цепей миозина, — являются структурными белками мышечных волокон, обеспечивающими их сокращение, а продукт гена *PIEZO2* экспрессируется в структурах периферических нервов, что позволило

включить ДА в группу нервно-мышечных болезней (<http://www.muscle.genetable.fr>).

Дистальный артрогрипоз 7-го типа (ДА7) (OMIM: 158300) наследуется аутосомно-доминантно и обусловлен патогенными вариантами в гене *MYH8*, продуктом которого является одна из изоформ тяжелой цепи миозина — основного моторного белка толстых нитей саркомеры. Этот генетический вариант описывают как синдром тризма—камптодактилии в соответствии с его основными проявлениями: тризмом нижней челюсти с невозможностью полностью открыть рот и ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти при тыльном сгибании запястья [7–10]. В самостоятельную нозологическую форму этот синдром был выделен в 1969 г., после того как F. Hecht и R.K. Beals описали мужчину и 4 его детей (2 сыновей и 2 дочерей) с неспособностью полностью открыть рот, а впоследствии R.V. Wilson и соавт. представили данные о 9 пациентах из одной семьи со сходной симптоматикой и сегрегацией болезни в 4 поколениях [11, 12]. Этиологию болезни удалось установить M. Veugelers и соавт. в 2004 г. в результате обнаружения нуклеотидной замены c.2021G>A(p.Arg674Gln) в гене *MYH8*, локализованном на хромосоме 17p13.1 [13].

Необходимо отметить, что у всех зарегистрированных пациентов с ДА7 из разных стран обнаружена именно эта нуклеотидная замена, которая в настоящее время является единственным нуклеотидным вариантом, приводящим к развитию данного варианта ДА

[14–19]. До настоящего времени в литературе не было представлено описания пациентов с ДА7 из Российской Федерации. Учитывая наличие рекуррентного варианта в гене *МУН8*, актуальным является анализ этого варианта у российских пациентов, а также изучение фенотипических проявлений ДА7, что способствует оптимизации процесса молекулярно-генетической диагностики и снизит время и затраты на ее проведение.

Цель работы — представить клинико-генетические характеристики первого семейного случая ДА7 у российских пациентов.

Сбор анамнеза и неврологический осмотр пациентов проводился по стандартной методике. Нейрофизиологическое исследование включало стимуляционную и игольчатую электромиографию с использованием миографа Keypoint Medical System (Metronic, США). Секвенирование экзома после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике проводили на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям более 20 000 генов (набор IlluminaTruSeq ExomeKit и IDT xGen Exome Research Panel), среднее покрытие фрагментов — 62х. Обработку полученных данных выполняли в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Патогенность выявленных вариантов оценивали на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методом массового параллельного секвенирования, и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК пробанда и его родителей.

Клинический случай

Пробанд — мальчик 5 лет 10 мес, с жалобами родителей на ограничение открывания рта, ограничение движения

в лучезапястных суставах и нарушение мелкой моторики кистей, деформацию стоп. Ребенок единственный в семье, родился от первой физиологически протекавшей беременности, путем экстренного кесарева сечения, проведенного на сроке 40 нед по причине слабости родовой деятельности. При рождении масса тела составила 3950 г, длина тела — 51 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В первые дни жизни ребенка из-за ограничения открывания рта возникли трудности кормления грудью, в связи с чем ребенок был переведен на искусственное вскармливание. Также с рождения выявлены тугоподвижность в лучезапястных и межфаланговых суставах кистей, варусная установка стоп и сгибательное положение первых пальцев стоп. Со 2-го по 7-й месяц жизни ребенку проводилось этапное гипсование. Раннее моторное и психоречевое развитие по возрасту. Самостоятельно ходит с 11 мес на полной стопе с подгибанием первых пальцев стоп.

При осмотре: рост — 118 см, масса тела — 20 кг. Реакция на осмотр адекватная, предложенные просьбы выполняет в полном объеме, активно вступает в контакт. Фенотипические особенности: широкий лоб, широкие переносье и нос, выступающие надбровные дуги, длинные ресницы, полные щеки, сглаженный фильтр, микрогнатия. Открывание рта ограничено до 1 см (рис. 1). Тонус и сила мышц в проксимальных и дистальных отделах конечностей, а также в плечевом и тазовом поясах в пределах нормы. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены. Сколиоз I–II степени. Отмечается тугоподвижность в обоих лучезапястных суставах. Пальцы кистей в межфаланговых суставах согнуты, что создает впечатление о контрактурах в межфаланговых суставах, однако при ладонном сгибании в лучезапястном суставе полное разгибание пальцев возможно (рис. 2, 3). Выявленные симптомы обозначаются как псевдокамптодактилия. При стоянии и ходьбе обращает на себя внимание варусная установка стоп с преимущественной опорой



Рис. 1. Ограничение открывания рта (тризм) у пробанда

Fig. 1. Restricted opening of the proband's mouth (trismus)



Рис. 2. Ограничение разгибания в межфаланговых суставах при тыльном сгибании кисти у пробанда

Fig. 2. Restriction interphalangeal joints extension during proband's hand dorsiflexion



Рис. 3. Разгибание пальцев кисти у пробанда возможно только при ладонном сгибании кисти

Fig. 3. Extension of the fingers of the proband's hand is possible only with palmar flexion of the hand



Рис. 4. Подгибание большого пальца стоп при стоянии и ходьбе у пробанда

Fig. 4. Proband's big toes bending during standing and walking

на наружный край стопы и подгибанием больших пальцев стоп с 2 сторон (рис. 4), отмечается нерезко выраженное ограничение тыльного сгибания стоп. При проведении стимуляционной электромиографии не выявлено нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, определение параметров потенциалов двигательных единиц в латеральной головке икроножной мышцы при регистрации игольчатым электродом не обнаружило отклонений от нормы и спонтанной активности.

У отца ребенка в возрасте 45 лет обнаружено ограничение открывания рта до 3,5 см (рис. 5), в связи с чем он всегда испытывал сложности при проведении гигиенических и стоматологических процедур, и тугоподвижность в лучезапястных суставах. Как и у сына, полное разгибание пальцев рук у него возможно только при ладонном сгибании кисти, в то время как при тыльном сгибании кисти отмечается выраженное ограничение разгибания в межфаланговых суставах (рис. 6, 7).

Тугоподвижности в голеностопных суставах и межфаланговых суставах пальцев стоп или их деформации не выявлено. Тонус и сила мышц в норме. Сухожильные рефлексy с рук и ног — без патологии. Не было выявлено очаговой неврологической симптоматики, а также патологии внутренних органов. Электромиографическое исследование не зарегистрировало нарушений проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов. При регистрации игольчатым электродом в левом общем разгибателе пальцев кисти, передней большеберцовой мышце справа и латеральной головке икроножной мышцы слева средняя длительность и средняя амплитуда потенциалов двигательных единиц соответствовали возрастной норме; спонтанная активность в покое не обнаружена.

При проведении секвенирования полного экзона кодирующей последовательности 6300 генов, ответственных за возникновение известных наследственных заболеваний и синдромов, у ребенка выявлен описанный ранее



Рис. 5. Ограничение открывания рта (тризм) у отца пробанда

Fig. 5. Restricted opening of the proband's father mouth (trismus)



Рис. 6. Ограничение разгибания в межфаланговых суставах при тыльном сгибании кисти у отца пробанда

Fig. 6. Restriction interphalangeal joints extension during proband's father hand dorsiflexion



Рис. 7. Полное разгибание пальцев кистей у отца пробанда возможно только при ладонном сгибании кисти

Fig. 7. Full extension of the fingers of the hands of proband's father is possible only with palmar flexion of the hand

как патогенный гетерозиготный вариант *c.2021G>A* в экзоне 18 гена *MYH8*, приводящий к замене *p.Arg674Gln* (NM_002472.2) в белковой молекуле. Данный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке *gnomAD v2.1.1* с частотой 0,003184 %. При проведении прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру вариант *c.2021G>A* в гетерозиготном положении подтвержден у мальчика, обнаружен у пораженного отца и отсутствовал у здоровой матери. Полученные результаты свидетельствуют в пользу наследования выявленного варианта от отца, имеющего сходные фенотипические проявления, что позволило установить диагноз ДА7 (синдрома тризма–псевдокамптодактилии).

Дистальный артрогрипоз 7-го типа — редкий ауто-сомно-доминантный вариант НА, характеризующийся 2 основными фенотипическими проявлениями: затруднением открытия рта в результате тризма нижней челюсти и псевдокамптодактилией кистей, которая проявляется ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти только при ее тыльном сгибании. Ограничение полного открывания рта связывают с фиброзом мышц и укорочением капсульно-связочного аппарата височно-нижнечелюстного сустава, что приводит к гиперплазии венечного отростка нижней челюсти и деформации мышечков с уменьшением суставного пространства [20]. Анализ данных литературы показал, что кроме ядра клинических признаков у некоторых пациентов отмечаются ульнарная девиация кистей, эквиноварусная деформация стоп и вертикальная ориентация таранной кости, а также контрактуры в голеностопных и тазобедренных суставах [21–24]. Тяжесть клинических проявлений болезни может значительно варьировать.

За возникновение ДА7 ответственен ген *MYH8*, локализованный на хромосоме 17p13.1. Продуктом гена является один из белков тяжелой цепи миозина, основная функция которого заключается в преобразовании

химической энергии, полученной в результате гидролиза молекулы АТФ, в механическую энергию, необходимую для мышечного сокращения. Это одна из 3 уникальных фетальных изоформ миозина, которые экспрессируются исключительно в эмбриональном периоде и участвуют в процессе формирования мышечных волокон. Установлено, что экспрессия гена *MYH8* начинается на этапе появления зачатков конечностей эмбриона, продолжается в течение эмбрионального периода и резко снижается после рождения [13, 22]. В мышечных волокнах в постнатальном периоде его экспрессия в основном подавлена и сохраняется только в специализированных мышцах, например в экстраокулярных и челюстных. Нарушение функции этого белка приводит к дисморфогенезу скелетных мышц плода, их укорочению (а в дальнейшем и к укорочению сухожилий) с развитием врожденных непрогрессирующих контрактур конечностей.

К настоящему времени у всех описанных в литературе больных ДА7, так же как и у наблюдаемых нами российских пациентов, обнаружен один и тот же патогенный вариант *c.2021G>A* (*p.Arg674Gln*). Таким образом, нами получены дополнительные данные о том, что замена гуанина на аденин в 2021-м положении является «горячей точкой» в гене *MYH8*. Этот нуклеотидный вариант приводит к замене аргинина на глицин в высококонсервативной области актин-связывающего белкового домена, благодаря которому обеспечивается взаимодействие нитей миозина и актина. В результате исследований, проведенных на основе анализа сравнительного моделирования с использованием 3D-модели белка, показано, что замена аргинина на глутамин в данном положении располагается вблизи АТФ-связывающего участка и может нарушать каталитическую активность миозина [18]. Предполагается, что именно этот патогенетический механизм приводит к нарушению роста мышечных волокон и обуславливает формирование врожденных контрактур у пациентов с ДА7.

С учетом наличия единственного патогенного гетерозиготного варианта в гене *МУН8*, приводящего к развитию ДА7, для исключения эффекта основателя М. Veugelers и соавт. провели анализ гаплотипов пациентов из 2 разных популяций и показали, что данная миссенс-замена возникала в американской и голландской популяциях независимо друг от друга [13]. Кроме того, G. Вонарасе и соавт. описали семью с 2 пораженными сибсами 19 и 29 лет и наличием гетерозиготного варианта с.2021G>A в гене *МУН8*, который не был обнаружен в геномной ДНК родителей пациентов и их здоровой сестры, родство которой было подтверждено. В связи с этим авторы предположили, что наиболее вероятным объяснением возникновения данного патогенного варианта дважды в одной семье является гонадный мозаицизм [22].

Таким образом, клинико-генетический анализ пациентов из первой российской семьи с ДА7 показал, что этиологическим фактором болезни, как и у всех описанных в литературе пациентов, является вариант с.2021G>A в гене *МУН8*. Основные проявления заболевания достаточно специфичны и характеризуются тризмом нижней челюсти разной степени выраженности и псевдокамптодактилией с ограничением разгибания в межфаланговых суставах кисти при тыльном сгибании и при нормальном ладонном сгибании кисти. Учитывая наличие специфических клинических признаков и единственного нуклеотидного варианта с.2021G>A в гене *МУН8*, ответственного за возникновение ДА7, можно значительно повысить эффективность молекулярно-генетической диагностики заболевания и снизить затраты на ее проведение, выполняя первоочередной анализ этого варианта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bamshad M., Van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91 Suppl 4(Suppl 4):40–6. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281
2. Oldfors A., Lamont P.J. Thick filament diseases. *Adv Exp Med Biol* 2008;642:78–91. DOI: 10.1007/978-0-387-84847-1_7
3. Hall J.G., Kimber E., Dieterich K. Classification of arthrogryposis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019;181(3):300–3. DOI: 10.1002/ajmg.c.31716
4. Lowry R.B., Sibbald B., Bedard T., Hall J.G. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(12):1057–61. DOI: 10.1002/bdra.20738
5. Hall J.G. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:159–66.
6. Griffet J., Dieterich K., Bourg V., Bourgeois E. Amyoplasia and distal arthrogryposis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2021;107(1S):102781. DOI: 10.1016/j.otsr.2020.102781
7. Wahlig B., Poppino K., Jo C.H., Rathjen K. Arthrogryposis multiplex congenita: a 28-year retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 2022;64(4):476–80. DOI: 10.1111/dmcn.15084
8. Marianetti T.M., Dall'Asta L., Torroni A. et al. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome: a 20 year follow-up. *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(2 Suppl):218–20.
9. 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. Markus A.F. Limited mouth opening and shortened flexor muscle-tendon units: 'trismus-pseudocamptodactyly'. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1986;24(2):137–42. DOI: 10.1016/0266-4356(86)90009-4
11. Hecht F., Beals R.K. Inability to open the mouth fully: an autosomal dominant phenotype with facultative camptodactyly and short stature. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;3:96–8.
12. Wilson R.V., Gaines D.L., Brooks A., Carter T.S., Nance W.E. Autosomal dominant inheritance of shortening of the flexor profundus muscle-tendon unit with limitation of jaw excursion. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969;3:99–102.
13. 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(5):460–9. DOI:10.1056/NEJMoa040584
14. 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. *Europ J Med Gen* 2017;60(6):312–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.03.012
15. Carlos R., Contreras E., Cabrera J. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome (Hecht–Beals' syndrome): case report and literature review. *Oral Dis* 2005;11(3):186–9. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01005.x
16. Tsukahara M., Shinozaki F., Kajii T. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome in a Japanese family. *Clin Genet* 1985 Sep;28(3):247–50. DOI:10.1111/j.1399-0004.1985.tb00394.x
17. 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;140:2387–93. DOI: 10.1002/ajmg.a.31495
18. Teng R.J., Ho M.M., Wang P.J., Hwang K.C. Trismus-pseudocamptodactyly syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1994;35(2):144–7.
19. Sreenivasan P., Peedikayil F.C., Raj S.V., Meundi M.A. Trismus pseudocamptodactyly syndrome: a sporadic cause of trismus. *Case Rep Den* 2013;2013:1–3. DOI: 10.1155/2013/187571
20. O'Brien P.J., Gropper P.T., Tredwell S.J., Hall J.G. Orthopaedic aspects of the trismus pseudocamptodactyly syndrome. *J Pediatr Orthop* 1984;4(4):469–71. DOI: 10.1097/01241398-198408000-00016
21. Vaghadia H., Blackstock D. Anaesthetic implications of the trismus pseudocamptodactyly (Dutch–Kentucky or Hecht Beals) syndrome. *Can J Anaesth* 1988;35(1):80–5. DOI: 10.1007/BF03010551
22. 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
23. Balkin D.M., Chen L., Oberoi S., Pomerantz J.H. Bilateral coronoidectomy by craniofacial approach for Hecht syndrome-related trismus. *J Craniofac Surg* 2015;26(6):1954–6. DOI: 10.1097/SCS.0000000000002014
24. 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

Вклад авторов

И.В. Шаркова: неврологический осмотр пациентов, генеалогический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
 С.С. Никитин: проведение инструментальных исследований, анализ клинических данных, редактирование статьи;
 Т.В. Маркова: осмотр пациентов, генеалогический анализ, анализ рентгенологических данных пациентов;
 А.В. Восканян: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.А. Мельник: проведение инструментальных исследований, анализ клинических данных;
 О.А. Шагина: проведение молекулярно-генетической диагностики;
 Е.Л. Дадали: редактирование статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

I.V. Sharkova: neurological examination of patients, genealogical analysis, review of publications on the topic of the article, writing the article;
 S.S. Nikitin: conducting instrumental studies, analyzing clinical data, editing the article;
 T.V. Markova: examination of patients, genealogical analysis, analysis of radiological data of patients;
 A.E. Voskanyan: review of publications on the topic of the article;
 E.A. Melnik: conducting instrumental studies, analyzing clinical data;
 O.A. Shchagina: conducting molecular genetic diagnostics;
 E.L. Dadali: writing, editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
 Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
 А.Э. Восканян / A.E. Voskanyan: <https://orcid.org/0000-0001-9715-3027>
 Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>
 О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
 Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Законные представители пациента дали разрешение на публикацию данных пациента.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Research Center of Medical Genetics. Legal representatives of patients signed written informed consent to publication of patients' data.

Статья поступила: 24.07.2023. **Принята к публикации:** 28.08.2023.

Article submitted: 24.07.2023. **Accepted for publication:** 28.08.2023.