

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135129-139>

Научная статья

ПИГМЕНТНАЯ КСЕРОДЕРМА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ© И.А. Горланов, О.К. Минеева, С.А. Лаптиева, Л.М. Леина, И.Р. Милявская,
Е.П. Федотова, Е.С. Большакова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горланов И.А., Минеева О.К., Лаптиева С.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., Федотова Е.П., Большакова Е.С. Пигментная ксеродерма: обзор литературы и клинический случай // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 129–139. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135129-139>

Пигментная ксеродерма (ХР) – гетерогенная группа заболеваний, связанных с дефектами репарации ДНК, наследуется аутосомно-рецессивно. При воздействии УФ-излучения на ДНК образуются фотопродукты на основе множества нуклеиновых кислот, которые служат субстратом для эксцизионной репарации ДНК (NER). Мутации генов пути NER приводят к нарушениям репарации ДНК и ассоциированы со множеством клинических синдромов, включая пигментную ксеродерму, синдром Кокейна и трихотиодистрофию. Некоторые формы заболевания сопровождаются поражением центральной нервной системы. В последние годы были выявлены точные молекулярные аномалии, ответственные за типы комплементации. Все пациенты с этим заболеванием обладают светочувствительностью и повышенным риском развития рака кожи и меланом, но между ними есть ряд различий.

Учитывая редкую частоту встречаемости болезни во всем мире, в данной работе приведено собственное клиническое наблюдение пациентки 8 лет с пигментной ксеродермой. Первые изменения на коже у девочки возникли в возрасте 2 мес. после инсоляции в виде гиперемии кожи и пузырей и в дальнейшем появлялись множественные пигментные высыпания различной степени интенсивности. При поступлении в клинику лицо и открытые участки тела были покрыты мелкими темно-коричневыми пятнами и депигментированными рубчиками. По результатам секвенирования был выявлен NGS-вариант в гомизиготном состоянии в гене *XPA*.

Таким образом, ранняя диагностика и профилактические меры могут кардинально улучшить и продлить жизнь больных. Учитывая генетическую гетерогенность, постановка молекулярного диагноза является важным этапом в диагностике и прогнозе заболевания.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма; эксцизионная репарация; гены *ХР*.

Поступила: 12.08.2022

Одобрена: 21.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135129-139>

Research Article

PIGMENTED XERODERMA: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

© Igor A. Gorlanov, Olga K. Mineeva, Sergei A. Laptiev, Larisa M. Leina, Irina R. Milyavskaya,
Elena P. Fedotova, Elena S. Bolshakova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Perinatal Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorlanov IA, Mineeva OK, Laptiev SA, Leina LM, Milyavskaya IR, Fedotova EP, Bolshakova ES. Pigmented xeroderma: literature review and clinical case. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):129-139. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED135129-139>

Xeroderma pigmentosum (XP) is heterogeneous group of diseases associated with defects in DNA repair, inherited in an autosomal recessive manner. Exposure of DNA to UV radiation produces photoproducts based on multiple nucleic acids, which serve as a substrate for DNA excision repair (NER). Mutations in the NER pathway genes result in impaired DNA repair and it associated with variety of clinical syndromes, which include xeroderma pigmentosa, Cockayne's syndrome, and trichothiodystrophy. Some forms of the disease are accompanied by damage to the central nervous system. In recent years, precise molecular anomalies responsible for complementation patterns have been identified. All the patients with this disease have photosensitivity, an increased risk of skin cancer and melanoma, but there are number of differences between them. Considering the rare frequency of occurring this disease throughout the world, this article presents our own clinical observation of an 8-year-old patient with xeroderma pigmentosa. The first change on the girl's skin appeared at the age of 2 months after insolation, in the form of hyperemia of the skin and blisters, later on multiple pigmented rashes of varying intensity appeared. Upon admission to the clinic, the girl had small dark brown spots and depigmented scars on her face and open areas of the body. Sequencing revealed the NGS variant in the hemizygous state in the *XPA* gene. Early diagnosis and preventive measures can dramatically improve and prolong the lives of patients. Considering the genetic heterogeneity, molecular diagnosis is an important step in the diagnosis and prognosis of the disease.

Keywords: *Xeroderma pigmentosum*; NER; XP-genes.

Received: 12.08.2022

Revised: 21.09.2022

Accepted: 28.10.2022

Пигментная ксеродерма (*Xeroderma pigmentosum*, ХР) — гетерогенная группа заболеваний, связанных с дефектами репарации ДНК. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, клинически проявляется повышенной светочувствительностью, актиническим повреждением кожи, развитием на участках, подверженных воздействию УФ-излучения, рака кожи и меланомы. Нередко отмечается поражение слизистых оболочек глаз и рта. Примерно у 25 % пациентов также наблюдается прогрессирующая неврологическая дегенерация [1–3, 6]. Заболеваемость ХР составляет 1 случай на 1 млн в США, 2,3 на 1 млн в Западной Европе и 45 на 1 млн в Японии [6, 14, 16]. Впервые пигментная ксеродерма была описана в 1874 г. дерматологом Морисом Капоши в Вене на примере четырех пациентов, у которых была тонкая, сухая кожа, сетчатая пигментация, расширение кровеносных сосудов кожи и развитие в молодом возрасте множественных кожных опухолей. В 1926 г. заболевание было признано врожденным, связанным с высокой чувствительностью кожи к ультрафиолетовым (УФ) солнечным лучам. Более поздние исследования подтвердили важность УФ-излучения в патогенезе пигментной ксеродермы [16].

Нарушения репарации ДНК при пигментной ксеродерме были приведены в отчете Cleaver (Кливера) в 1968 г., в котором он описывал дефектную эксцизионную репарацию в культивируемых фибробластах кожи пациентов [10]. Стабильные фотопродукты ДНК были идентифицированы Сетлоу

(Setlow) в 1962 г. [10]. После воздействия на ДНК УФ-излучения образуются фотопродукты на основе нуклеиновых кислот (например, димеры пириимидина 6–4 и димеры циклобутан-пириимидина), которые поддаются репарации ДНК с помощью процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (NER). NER способен удалять эти фотопродукты на основе нуклеиновых кислот и заменять поврежденную ДНК новой ДНК [9, 16]. В клетках пациентов с пигментной ксеродермой обнаруживаются дефекты эксцизионной репарации, включая кератиноциты, фибробласты, клетки конъюнктивы и лимфоциты [12, 20]. Повышенная чувствительность клеток к солнечному свету способствовало открытию и генетическому и биохимическому анализу восьми продуктов генов ХР (ХРА-ХРГ плюс ХРV), ответственных за это состояние [17, 19]. Дальнейшие исследования показали гетерогенность молекулярных аномалий, составляющих пигментную ксеродерму, выявляя формы заболевания с различными дефектами репарации ДНК, поврежденной УФ-излучением. Когда ДНК подвергается воздействию УФ-излучения, образуются фотопродукты на основе множества нуклеиновых кислот, которые служат субстратом для репарации ДНК посредством процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) (рис. 1) [17].

Варианты молекулярных дефектов репарационного пути NER и соответствующих им клинических фенотипов приведены в табл. 1 [2].

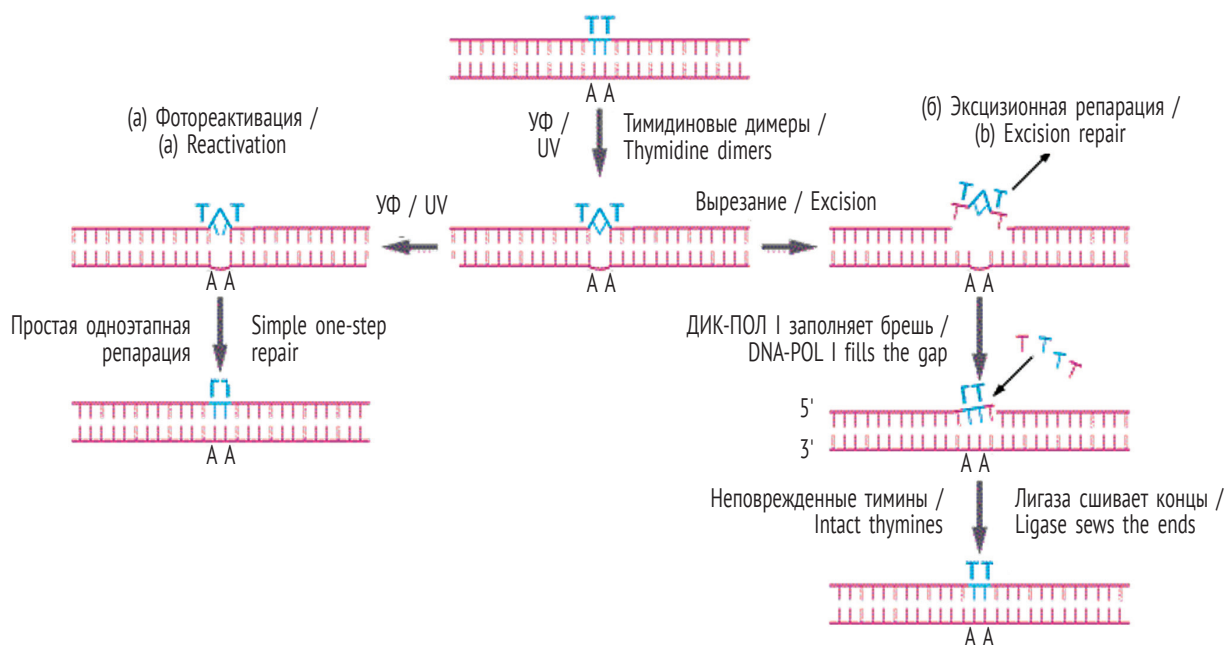


Рис. 1. Механизмы репарации повреждений в ДНК, вызванных УФ-излучением [22]

Fig. 1. Mechanism of UV-induced DNA damage repair [22]

Таблица 1/ Table 1

Мутации в пути NER и соответствующие клинические типы
Molecular defects in NER-pathway and corresponding phenotypes

Ген / Gene	Нормальная функция белка / Protein function	Клинический синдром / Phenotype	Характеристика заболевания / Characterization
<i>XPA</i>	Белок, который способствует раскручиванию ДНК / Protein that assists with DNA unwinding	XP-A	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPB/ERCC3</i>	Геликаза участвует в раскручивании ДНК / Helicase involved with DNA unwinding	XP-B, CS, TTD	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPC</i>	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-C	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer
<i>XPB/ERCC2</i>	Геликаза участвует в раскручивании ДНК / Helicase involved with DNA unwinding	XP-D, TTD, COFS, CS	Фоточувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration, brain tumors
<i>XPE/DDB2</i>	Белок распознает глобальные дефекты генома / Protein recognizing global genome defects	XP-E	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPB/ERCC4</i>	Образует эндонуклеазу вместе с ERCC1, которая разрезает поврежденную ДНК для восстановления / Forms an endonuclease together with ERCC1 that incises damaged DNA for repair	XP-F, XFE прогероидный синдром, анемия Фанкони / XP-F, XFE progeroid syndrome, Fanconi anemia	Фоточувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация, опухоли головного мозга / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration, brain tumors
<i>XPB/ERCC5</i>	Эндонуклеаза, разрезающая поврежденную ДНК / Endonuclease that incise damaged DNA	XP-G	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>XPV/POLH</i>	ДНК-полимераза эта (pol-eta), которая выполняет транс-поврежденный синтез ДНК за пределами ультрафиолета / DNA-polymerase eta (pol-eta) which performs trans-lesion DNA synthesis past ultraviolet	Вариант XP. XP variant	Более легкая светочувствительность и пойкилодермия / Milder photosensitivity and poikiloderma
<i>ERCC1</i>	Образует эндонуклеазу вместе с <i>XPB/ERCC4</i> , которая разрезает поврежденную ДНК для восстановления / Forms an endonuclease together with <i>XPB/ERCC4</i> that incises damaged DNA for repair	XP, CS, COFS	Светочувствительность, пойкилодермия, лентиго, рак кожи, нейродегенерация / Photosensitivity, poikiloderma, lentigines, skin cancer, neurodegeneration
<i>CSA/ERCC8</i>	Белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в путях TCR / DNA excision repair protein involved in the TCR pathways	CS	Нарушение роста и неврологического развития, светочувствительность, глазные заболевания, преждевременное старение / Growth failure, impaired neurodevelopment, photosensitivity, eye disorders, premature aging
<i>CSB/ERCC6</i>	Белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в пути TCR / DNA excision repair protein involved in the TCR pathway	CS, COFS	Нарушение роста, серьезные нарушения развития нервной системы, светочувствительность, глазные заболевания, преждевременное старение / Growth failure, severely impaired neurodevelopment, photosensitivity, eye disorders, premature aging
<i>GTF2H5</i>	Белок TTDA стабилизирует комплекс ДНК — белок во время раскручивания цепи ДНК для восстановления / TTDA protein stabilizes the DNA/protein complex during unwinding of DNA strand for repair	TTD	Ломкость волос, умственная отсталость, светочувствительность / Brittle hair, intellectual impairment, photosensitivity
<i>TTDN1 / C7orf11</i>	Регулирует митоз и цитокinesis / Regulates mitosis and cytokinesis	TTD	Нефоточувствительный TTD / Non-photosensitive TTD

Поврежденная ДНК распознается в активно транскрибируемых генах посредством пути связанной с транскрипцией репарации (TCR) и в остальной части генома через более медленный путь глобальной репарации генома (GGR). В пути TCR специализированные белки (продукты генов *CSA* и *CSB*) распознают аномальный сегмент и блокируют активность РНК-полимеразы II. В пути GGR другой набор белков (DDB2, продукт гена *XPE* и продукты гена *XPC*) распознает аномально измененную УФ-излучением ДНК, эффективно маркируя их для восстановления. Оба пути затем приводят к раскручиванию спирали ДНК в области поврежденной ДНК через множество различных белков, включая две геликазы, ERCC3 и ERCC2, гены *XPB* и *XPD*, соответственно, и дополнительные белки, включая продукты генов *XPA* и *XPG* (*ERCC5*) и белок репликации А (RPA) (рис. 2). Эндонуклеазы XPF (*ERCC4*) и XPG (*ERCC5*) разрезают цепь ДНК и вырезают небольшие фрагменты пораженного генома. Образовавшийся дефект устраняется с использованием хорошо изученных путей синтеза ДНК с участием ДНК-полимеразы и лигаз [15].

В последние годы были выявлены точные молекулярные аномалии, ответственные за типы ком-плементации [6, 11]. Мутации в любом из этих

белков либо путей TCR, GGR, либо общих путей NER приводят к нарушениям репарации ДНК. Эти мутации приводят ко множеству клинических синдромов, таким как, например, включая пигментную ксеродерму, синдром Кокейна, церебро-окуло-лицево-скелетный синдром и трихотиодистрофия с перекрывающимися признаками [6, 11, 18]. Все типы ком-плементации обладают фоточувствительностью и повышенным риском рака кожи, но между типами есть несколько различий. Типы XPC, XPE и XPV были связаны с менее сильным солнечным ожогом после минимального пребывания на солнце. Пациенты с этими типами могут загореть, но все же приобретают аномальную пигментацию [7]. Нейродегенерация наблюдается не во всех типах, но чаще всего связана с типами XPA, XPB, XPD, XPF и XPG и редко с типами XPC и XPE [16].

При рождении кожа у детей с пигментной ксеродермой вначале имеет нормальный вид, а заболевание у них может проявляться двумя разными способами. У некоторых пациентов наблюдается повышенная реакция на воздействие ультрафиолета с выраженным жжением и пузырями при минимальном воздействии солнечного света. У других наблюдается нормальная реакция на пребывание

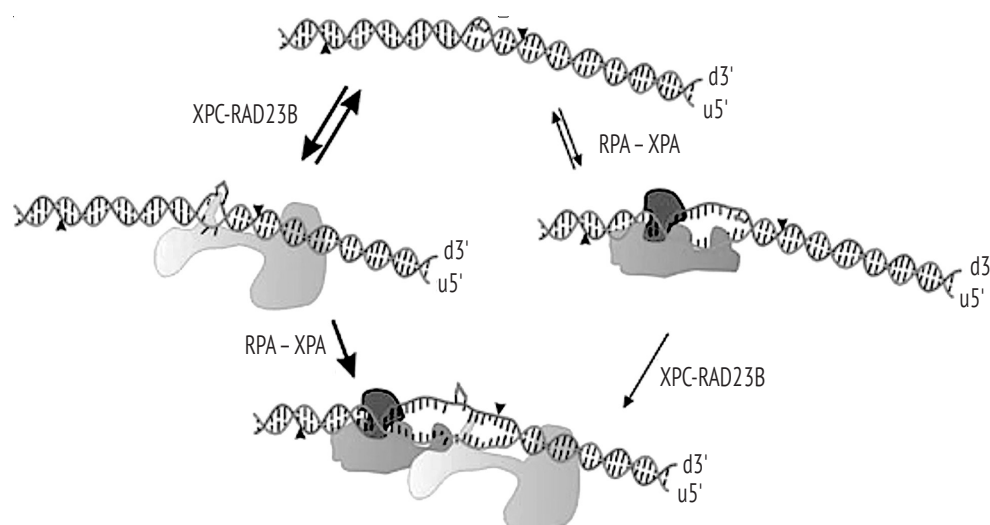


Рис. 2. Инициация сборки комплексов белков при эксцизионной репарации ДНК. Белковые комплексы нарушают двуцепочечное строение ДНК путем вставки b-хайплина. Далее комплекс XPC-RAD23B (светло-серый) встраивается в позицию последнего белка. Схожая инициация наблюдается при встраивании комплекса RPA – XPA (темно-серый), однако этот комплекс формирует репликативные глазки большего размера. Место разрыва водородных связей в ДНК указано серым комплексом. Поврежденная цепь ДНК обозначена «d», неповрежденная – «u» [21]

Fig. 2. Recognition of bulky adduct-DNA damage. Bulky DNA adducts distort DNA structure and initial binding by XPC-RAD23B (light grey) is potentially accompanied by insertion of a beta-hairpin between the strands of the duplex. Similarly, if the RPA-XPA complex (dark grey) encounters a damaged DNA, localized unwinding occurs inducing a greater distortion in the duplex. These potential pathways converge with the addition of second protein complex recognizing the greater distortion of the duplex. The position of cleavage is indicated by the carats and the position of the DNA adduct is depicted in grey on the damaged strand. The damaged strand is denoted with the "d" and the undamaged strand with the "u". The orientation is denoted for each strand of the duplex [21]

на солнце. Пациенты с дефектами комплементации групп А, В, D и G, как правило, имеют ожоги с образованием пузырей при минимальном воздействии солнца; в то время как в группах С, Е этого нет [11]. Тем не менее у всех пациентов на участках кожи, подверженных воздействию солнечного света, появляются пигментные изменения (веснушки), которые в конечном итоге проявляются как пойкилодермия (гиперпигментация, гипопигментация, атрофия и телеангиэктазии). В отличие от здоровых детей, веснушки (лентигозная гиперпигментация) у больных пигментной ксеродермой обычно появляются в возрасте до 2 лет. По сравнению с нормальными веснушками, размеры этих веснушчатых пигментированных пятен различаются и имеют неоднородный цветовой тон, от бледно-коричневого до коричневого или черно-коричневого цвета [3, 4, 11, 13]. Сообщается, что средний возраст для первого появления рака кожи составляет 9 лет (возрастной диапазон 1–32 года) для немеланоцитарного рака кожи и 22 года для меланомы (возрастной диапазон 2–47 лет) [5, 7]. Кожа больных также претерпевает преждевременное старение с прогрессирующей атрофией, сухостью, телеангиэктазиями и аномальной лентигозной пигментацией со смешанными гипопигментированными и гиперпигментированными участками [14, 17]. У пациентов с пигментной ксеродермой риск развития немеланоцитарного рака кожи в течение жизни в 10 000 раз выше, чем в общей популяции, а риск развития меланомы в 2000 раз выше. Этот повышенный риск развития рака приводит к снижению продолжительности жизни до 58 лет при первом немеланоцитарном раке кожи, который возникает у пациентов с пигментной ксеродермой, и соответственно до 33 лет — при первой меланоме [7].

Пациенты с пигментной ксеродермой имеют различные офтальмологические заболевания, поскольку передние части глаза также подвержены риску повышенного воздействия УФ-излучения.

В одном из долгосрочных исследований у 91 % пациентов с пигментной ксеродермой встречались те или иные нарушения со стороны глаз [8]. Наиболее часто наблюдали конъюнктивит (51 %), неоваскуляризацию роговицы (44 %), сухой глаз (38 %), рубцевание роговицы (26 %), эктропион (25 %), блефарит (23 %), меланоз конъюнктивы (20 %) и катаракты (14 %).

Центральная нервная система поражена у значительной части пациентов с пигментной ксеродермой [11, 12]. ЦНС не подвергается прямому воздействию УФ-излучения, что делает неясным механизм развития заболевания, но в качестве воз-

можной причины была предложена гипотеза неизлечимого окислительного повреждения [6]. Нейродегенерация происходит примерно у 24 % больных, включая потерю интеллектуального функционирования, ухудшение неврологического статуса, нарушение слуха, ненормальную речь, арефлексию, атаксию, периферическую невропатию и потерю способности ходить и говорить. Эти недостатки коррелируют с потерей нейронов, кортикальной атрофией и дилатацией желудочков без воспаления, как это видно при визуализирующих исследованиях и патологическом исследовании. Наиболее затронутыми группами комплементации являются пациенты с мутациями XPD и XPA [6].

Родственные синдромы, имеющие общие черты с пигментной ксеродермой, включают синдром Кокейна и трихотриодистрофию. Синдром Кокейна характеризуется низким ростом с микроцефалией, пигментной дегенерацией сетчатки, кифосколиозом, дефектами походки, нейросенсорной глухотой и характерными чертами лица, включая глубоко посаженные глаза, выступающие уши и морщинистую кожу [10, 12, 17].

Трихотриодистрофия характеризуется аномальными волосами, умственными нарушениями, снижением фертильности, низким ростом и ихтиозом [13].

Диагноз пигментной ксеродермы ставится клиническим и подтверждается клеточными тестами на дефектную репарацию ДНК.

Дифференциальная диагностика должна отличать пигментную ксеродерму от других, так называемых синдромов дефицита репарации ДНК, таких как синдром Кокейна и трихотриодистрофия [13].

Хотя генетические дефекты при обоих заболеваниях влияют на репаративные белки пигментной ксеродермы групп В и D, синдром Кокейна и трихотриодистрофия не дают повышенного риска развития рака кожи по сравнению с нормальной популяцией. Это наблюдение привело к предположению, что усиление канцерогенеза у пациентов с пигментной ксеродермой происходит не только из-за недостаточной системы репарации ДНК. Пока не выяснено, в какой степени различные мутации дефектных генов репарации или дополнительные, еще не идентифицированные факторы инициации, или промотирования, играют роль в канцерогенезе пигментной ксеродермы [13].

При лечении пациентов с пигментной ксеродермой основное внимание уделяется ранней диагностике. Для профилактики необходим постоянный светозащитный образ жизни. Все окна в доме, машине, школе должны быть закрыты пленкой,

устойчивой к ультрафиолетовому излучению. Следует избегать галогенных и люминисцентных ламп. На улице в светлое время суток открытые участки кожи следует покрывать солнцезащитным кремом и бальзамом для губ. Необходимо носить длинные брюки, рубашки с рукавом, перчатки, защитную маску от УФ-излучения. Строгая защита от солнца может привести к дефициту витамина D, поэтому его следует принимать постоянно. Следует регулярно посещать дерматолога, чтобы любые предраковые поражения кожи можно было диагностировать и удалить как можно раньше. [14].

В настоящее время есть сообщения об успешном применении топического фермента восстановления ДНК. Это рекомбинантная инкапсулированная в липосомах эндонуклеаза V T4, которая восстанавливает УФ-индуцированные димеры циклобутан-пиримидина. В будущем этиотропная терапия может быть основана на генной терапии. Введение интактного гена репарации, который специфически кодирует белок репарации, могло бы дать новые возможности в лечении пигментной ксеродермы [16].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 8 лет, из Махачкалы. Поступила в кожную клинику СПбГПМУ в декабре 2020 г. Из анамнеза известно: больна с 2 мес., появились изменения на коже — на местах, куда попадало солнце, отмечалось покраснение и появление пузырей. В дальнейшем воспалительные изменения разрешились, осталась пигментация. Отмечались солнечные ожоги роговицы. В более позднем возрасте высыпания после воздействия солнца стали менее выраженными. Пигментация на местах высыпаний стабильна. В настоящее время новых высыпаний практически не появляется, так как ребенок не бывает на солнце. Наследственность не отягощена.

Status spaecialis. Поражение кожи: распространенное симметричное, преимущественно локализуется на лице, в зоне декольте, на плечах, меньше на предплечьях. Изменения представлены множественными мелкими, около 3–6 см, темно-коричневыми пятнами и депигментированными рубчиками разной степени интенсивности (рис. 3). На кистях высыпаний практически нет.

Проведено гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, Ван-Гизону. Макроскопическое описание: лоскут кожи с подкожно-жировой клетчаткой, размерами 0,9 × 0,2 см, с коричневым пятном диаметром 0,1 см. Микроскопическое описание: пласт многослойного плоского эпителия эпидермиса с сосочковидной трансформацией, гиперкератозом и акантозом. В базальном



Рис. 3. Поражение кожи у пациентки
Fig. 3. Skin lesions in a patient

слое и акантотических тяжах эпидермиса скопления меланоцитов с зернами меланина, а также небольшие группы меланофоров с коричневым пигментом меланином. В сосочковом слое дермы очаговые лимфоцитарные инфильтраты в местах скопления меланофоров. Патоморфологическое заключение: гистологическая картина хронического дерматита с меланозом, что не противоречит клиническому диагнозу «пигментная ксеродерма».

Пациентка консультирована врачом-генетиком. По предварительному клиническому диагнозу пигментной ксеродермы было рекомендовано генетическое дообследование с целью верификации молекулярного диагноза.

Методом выбора генетической диагностики стало полное секвенирование экзона. ДНК для анализа было выделено из гистологических блоков, приготовленных из биопсийного материала ткани пораженных участков кожи. По результатам секвенирования был выявлен только один патогенный NGS-вариант в гомизиготном состоянии в гене *XPA* (рис. 4). Учитывая характерную клиническую картину, обнаруженный вариант в одном из предполагаемых генах, отсутствие молекулярных дефектов в других генах, результаты NGS впоследствии не подтверждались референсным методом и считались подтверждающими генетический диагноз.

Девочка была выписана из клиники с рекомендациями избегать инсоляции. Необходимо находиться на диспансерном наблюдении у дерма-

Патогенные генетические варианты

Ген	Ассоциированное заболевание (OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (Изменение белка)	Зиготность (Тип наследования)	Частота (gnomAD v3.1.1)
XPA	Пигментная ксеродерма, группа A (278700)	9:g.97684965G>A ENST00000375128.5: c.631C>T ENSP00000364270.5: p.Arg211Ter	Гомо- либо гемизигота (Рецессивный)	0

Обнаружен ранее описанный в литературе вариант rs149226993 в гомо- либо гемизиготном состоянии в экзоне 5 из 6 гена XPA, приводящий к приобретению стоп-кодона и преждевременной термации трансляции p.Arg211Ter. Патогенные биаллельные варианты в гене XPA приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания пигментная ксеродерма. Выявленный вариант был описан патогенным у пациентов с соответствующим фенотипом в статьях [PUBMEDID: 1372103, 27607234, 15214909, 9671271].

Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD v3.1.1, располагается в неконсервативном сайте (GERP++), с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена. Вариант аннотирован патогенным/вероятно патогенным в базе данных ClinVar 3 лабораториями.

Для уточнения генотипа пациента рекомендуется исследование сегрегации варианта референсным методом (секвенирование трио по методу Сэнгера).

Pathogenic Variant				
Gene Transcript	Disease (phenotype MIM number)	Variant (GRCh38.p13)	Zygosity	Allele frequency (gnomADv3.1.1)
XPA NM_000380.4	Xeroderma pigmentosum, group A (278700)	chr9:97684965G>A c.631C>T (p.Arg211Ter)	Homozygous/Hemizygous (Recessive)	0

The p.Arg211Ter homozygous/hemizygous pathogenic variant in the exon 5 out of total 6 exons in the XPA gene (rs149226993) has been reported previously in patients with Xeroderma pigmentosum, group A. It leads to the termination of a protein translation by changing an amino acid codon to the stop codon. Pathogenic biallelic variants in the XPA gene cause autosomal recessive disease Xeroderma pigmentosum. This variant has been reported as pathogenic in patients with a phenotype that matches the known spectrum of clinical features for the disease (PMID: 1372103, 27607234, 15214909, 9671271).

The p.Arg211Ter variant was not observed in the gnomAD v3.1.1 database. It's present in non-conserved region (GERP++) and likely leads to loss of function. Three clinical laboratories recently report variant as pathogenic in the ClinVar database. The variant should be validated by Sanger sequencing (strongly recommended evaluating co-segregation in family using "trio" testing).

Рис. 4. Результат полноэкзомного исследования
Fig. 4. Whole-exome sequencing results

толога по месту жительства для своевременной диагностики развития возможных злокачественных новообразований.

Ранняя диагностика и профилактические меры могут кардинально улучшить и продлить жизнь пациентов с пигментной ксеродермой. Учитывая генетическую гетерогенность, постановка молекулярного диагноза является важным этапом, так как мутации разных генов-кандидатов заболевания могут иметь различный фенотип и прогноз. Раннее удаление предраковых и злокачественных поражений имеет важное значение для долгосрочного выживания пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.
2. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Клецкая И.С., и др. Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 6S. С. 611–617. DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2370
3. Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М. Пигментная ксеродерма // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 4. С. 442–447. DOI: 10.17116/klinderma201918041442
4. Горланов И.А., Леина Л.М., Скородок Ю.Л., Мильявская И.Р. Поражение кожи при эндокринных заболеваниях у детей // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 53–64. DOI: 10.17816/PED12253-64
5. Balakrishnan P., Babu T.A. Multiple cutaneous malignancies in a child with *xeroderma pigmentosa* // J Indian Assoc Pediatr Surg. 2021. Vol. 26, No. 1. P. 63–64. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_97_20
6. Black J.O. Xeroderma Pigmentosum // Head Neck Pathol. 2016. Vol. 10, No. 2. P. 139–144. DOI: 10.1007/s12105-016-0707-8
7. Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D., et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair // J Med Genet. 2011. Vol. 48, No. 3. P. 168–176. DOI: 10.1136/jmg.2010.083022
8. Brooks B.P., Thompson A.H., Bishop R.J., et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage // Ophthalmology. 2013. Vol. 120, No. 7. P. 1324–1336. DOI: 10.1016/j.optha.2012.12.044
9. Broughton B.C., Cordonnier A., Kleijer W.J., et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients // Proc Natl Acad Sci USA. 2002. Vol. 99, No. 2. P. 815–820. DOI: 10.1073/pnas.022473899
10. Cleaver J.E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum // Nature. 1968. Vol. 218. P. 652–656. DOI: 10.1038/218652a0
11. DiGiovanna J.J., Kraemer K.H. Shining a light on *xeroderma pigmentosum* // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132, No. 3. P. 785–796. DOI: 10.1038/jid.2011.426
12. Emmert B., Hallier E., Schön M.P., Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Genetische Modellerkrankung bringt Licht ins Dunkel von UV-induziertem Hautkrebs // Hautarzt. 2011. Vol. 62, No. 2. P. 91–97. DOI: 10.1007/s00105-010-2050-4
13. García-Carmona J.A., Yousefzadeh M.J., Alarcón-Soldevilla F., et al. Case report: Identification of a heterozygous XPA c.553C>T mutation causing neurological impairment in a case of *xeroderma pigmentosum* complementation group A // Front Genet. 2021. Vol. 12. ID 717361. DOI: 10.3389/fgene.2021
14. Herouy Y., Krutmann J., Norgauer J., Schöpf E. Xeroderma pigmentosum: Mondscheinkinder // J Dtsch Dermatol Ges. 2003. Vol. 1, No. 3. P. 191–198. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.02032.x
15. Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum // Orphanet J Rare Dis. 2011. Vol. 6. ID70. DOI: 10.1186/1750-1172-6-70
16. Leung A.K., Barankin B., Lam J.M., et al. Xeroderma pigmentosum: an updated review // Drugs Context. 2022. Vol. 11. ID2022–2–5. DOI: 10.7573/dic.2022-2-5
17. Musich P.R., Li Z., Zou Y. Xeroderma Pigmentosa group A (XPA), nucleotide excision repair and regulation by ATR in response to ultraviolet irradiation // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 996. P. 41–54. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_4
18. Natale V., Raquer H. Xeroderma pigmentosum – Cockayne syndrome complex // Orphanet J Rare Dis. 2017. Vol. 12, No. 1. ID65. DOI: 10.1186/s13023-017-0616-2
19. Nishigori C., Nakano E., Masaki T., et al. Characteristics of xeroderma pigmentosum in Japan: lessons from two clinical surveys and measures for patient care // Photochem Photobiol. 2019. Vol. 95, No. 1. P. 140–153. DOI: 10.1111/php.13052
20. Norgauer J., Idzko M., Panther E., et al. Xeroderma pigmentosum // Eur J Dermatol. 2003. Vol. 13, No. 1. P. 4–9. PMID: 12609773
21. Shuck S.C., Short E.A., Turchi J.J. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology // Cell Res. 2008. Vol. 18, No. 1. P. 64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2
22. www.mun.ca [Электронный ресурс]. Steven M. Carr Lab, Memorial University of Newfoundland. Research Interests. Доступ по ссылке: <https://www.mun.ca/biol-ogy/scarr/Research.html>

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatrics: National's noe rukovodstvo. T. 1*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russ.)
2. Belysheva TS, Nasedkina TV, Kletskaya IS, et al. Xeroderma pigmentosum: clinical and genetic features and therapeutic approaches. *Current Pediatrics*. 2021;20(6s): 611–617. (In Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v20i6S.2370
3. Gadzhimuradov MN, Alieva MG, Mamasheva GD, Gadzhimuradova KM. Xeroderma pigmentosa. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):442–447. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma201918041442
4. Gorlanov IA, Leina LM, Skorodok YL, Milyavskaya IR. Cutaneous manifestations of endocrine diseases in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2): 53–64. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12253-64

5. Balakrishnan P, Babu TA. Multiple cutaneous malignancies in a child with xeroderma pigmentosa. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021;26(1):63–64. DOI: 10.4103/jiapsJIAPS_97_20
6. Black JO. Xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):139–144. DOI: 10.1007/s12105-016-0707-8
7. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168–176. DOI: 10.1136/jmg.2010.083022
8. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology.* 2013;120(7):1324–1336. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.12.044
9. Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ, et al. Molecular analysis of mutations in DNA polymerase eta in xeroderma pigmentosum-variant patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(2):815–820. DOI: 10.1073/pnas.022473899
10. Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature.* 1968;218:652–656. DOI: 10.1038/218652a0
11. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):785–796. DOI: 10.1038/jid.2011.426.
12. Emmert B, Hallier E, Schön MP, Emmert S. Xeroderma pigmentosum: Genetische Modellerkrankung bringt Licht ins Dunkel von UV-induziertem Hautkrebs. *Hautarzt.* 2011;62(2):91–97. DOI: 10.1007/s00105-010-2050-4
13. García-Carmona JA, Yousefzadeh MJ, Alarcón-Soldevilla F, et al. Case report: identification of a heterozygous XPA c.553C>T mutation causing neurological impairment in a case of xeroderma pigmentosum complementation group A. *Front Genet.* 2021;12:717361. DOI: 10.3389/fgene.2021
14. Herouy Y, Krutmann J, Norgauer J, Schöpf E. Xeroderma Pigmentosum: Mondscheinkinder. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003;1(3):191–198. DOI: 10.1046/j.1610-0387.2003.02032.x
15. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:70. DOI: 10.1186/1750-1172-6-70
16. Leung AK, Barankin B, Lam JM, et al. Xeroderma pigmentosum: an updated review. *Drugs Context.* 2022;11:2022–2–5. DOI: 10.7573/dic.2022-2-5
17. Musich PR, Li Z, Zou Y. Xeroderma Pigmentosa group A (XPA), nucleotide excision repair and regulation by ATR in response to ultraviolet irradiation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:41–54. DOI: 10.1007/978-3-319-56017-5_4
18. Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum – Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):65. DOI: 10.1186/s13023-017-0616-2
19. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, et al. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: lessons from two clinical surveys and measures for patient care. *Photochem Photobiol.* 2019;95(1):140–153. DOI: 10.1111/php.13052
20. Norgauer J, Idzko M, Panther E, et al. Xeroderma pigmentosum. *Eur J Dermatol.* 2003;13(1):4–9. PMID: 12609773
21. Shuck SC, Short EA, Turchi JJ. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology. *Cell Res.* 2008;18(1):64–72. DOI: 10.1038/cr.2008.2
22. www.mun.ca [Internet]. Steven M. Carr Lab, Memorial University of Newfoundland. Research Interests. Available at: <https://www.mun.ca/biology/scarr/Research.html>

◆ Информация об авторах

Игорь Александрович Горланов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Gorlanov53@mail.ru

Ольга Константиновна Минеева — врач кожной клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: o-mine@ya.ru

* Сергей Александрович Лаптиев — канд. биол. наук, доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: s.laptiev@icloud.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

Igor A. Gorlanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department. Department of dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Gorlanov53@mail.ru

Olga K. Mineeva — Dermatovenereologist. Clinic of Dermato-venerology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: o-mine@ya.ru

* Sergei A. Laptiev — PhD, Associate Professor, General and Molecular Medicine Genetics Chair. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.laptiev@icloud.com

◆ Информация об авторах

Лариса Михайловна Леина — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: larisa.leina@mail.ru

Ирина Романовна Милевская — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

Елена Павловна Федотова — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Kris6060@mail.ru

Елена Семеновна Большакова — заведующая кожно-венерологическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Bolena2007@rambler.ru

◆ Information about the authors

Larisa M. Leina — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: larisa.leina@mail.ru

Irina R. Milyavskaya — MD, PhD, Associate Professor Department of Dermatovenereology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: imilyavskaya@yandex.ru

Elena P. Fedotova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kris6060@mail.ru

Elena S. Bolshakova — Head of Dermatovenereology department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Bolena2007@rambler.ru