

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50> CC BY 4.0

Диагностический маршрут пациента с сенсорно-вегетативной полинейропатией, ангидрозом и поведенческими нарушениями – от клиники к генетике

Е.В. Левитина¹, А.В. Мокина²¹ФБГОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 43;²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»; Россия, 625039 Тюмень, ул. Мельникайте, 75**Контакты:** Елена Владиславовна Левитина 401261@mail.ru

Представлено описание клинического случая ребенка 6 лет с прогрессирующим комплексом неврологических и системных нарушений, включавшим врожденную тотальную аналгезию и ангидроз, сенсорно-вегетативную полинейропатию с эпизодами острых парезов, мозжечковую атаксию, дизартрию, когнитивный дефицит, расстройства аутистического спектра, аутоагрессию, вегетативные кризы с постуральной гипотензией, а также поражения опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Несмотря на обширное обследование, этиология заболевания долгое время оставалась неясной. Ключевой находкой стало выявление методом полногеномного секвенирования гетерозиготного варианта неопределенного клинического значения chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T (p.Pro416Ser) в гене *ZFHX2*, ассоциированного с крайне редким синдромом Марсили. Данный случай иллюстрирует сложности в диагностике редких заболеваний, описывает уникальный расширенный фенотип и демонстрирует потенциальную роль нового генетического варианта в развитии сложного мультисистемного поражения. Подчеркивается важность высокотехнологичных генетических исследований в диагностике и многопрофильного подхода в ведении подобных пациентов.

Ключевые слова: наследственная сенсорно-вегетативная невропатия, синдром Марсили, *ZFHX2*, врожденная нечувствительность к боли, ангидроз, нарушение психологического развития, аутоагрессия, вариант неопределенного клинического значения

Для цитирования: Левитина Е.В., Мокина А.В. Диагностический маршрут пациента с сенсорно-вегетативной полинейропатией, ангидрозом и поведенческими нарушениями – от клиники к генетике. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):46–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50>

Diagnostic pathway for a patient with sensorineural-vegetative polyneuropathy, anhidrosis, and behavioral disorders – from clinical to genetic

E.V. Levitina¹, A.V. Mokina²¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 43 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;²Tyumen Regional Clinical Hospital No. 2; 75 Melnikayte St., Tyumen 625039, Russia**Contacts:** Elena Vladislavovna Levitina 401261@mail.ru

The article presents a description of a clinical case of a 6-year-old child with a progressive complex of neurological and systemic disorders, which included congenital total analgesia and anhidrosis, sensory-autonomic polyneuropathy with episodes of acute paresis, cerebellar ataxia, dysarthria, cognitive deficit, autism spectrum disorders, autoaggression, autonomic crises with postural hypotension, as well as lesions of the musculoskeletal, cardiovascular and endocrine systems. Despite extensive examination, the etiology of the disease remained unclear for a long time. The key finding was the detection of a heterozygous variant of uncertain clinical significance chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T (p.Pro416Ser) in the *ZFHX2* gene, associated with the extremely rare Marsili syndrome, using whole-genome

sequencing. This case illustrates the challenges in diagnosing rare diseases, describes a unique extended phenotype, and demonstrates the potential role of a new genetic variant in the development of complex multisystem lesions.

Keywords: hereditary sensory-autonomic neuropathy, Marsili syndrome, *ZFHX2*, congenital insensitivity to pain, anhidrosis, disorder of psychological development, autoaggression, variant of uncertain significance

For citation: Levitina E.V., Mokina A.V. Diagnostic pathway for a patient with sensorineural-vegetative polyneuropathy, anhidrosis, and behavioral disorders – from clinical to genetic. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):46–50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-46-50>

Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии (hereditary sensory-autonomic neuropathy, HSAN) – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушением болевой и температурной чувствительности, вегетативной дисфункцией и часто сопутствующими неврологическими расстройствами. К одной из редких и малоизученных форм относится синдром Марсили (OMIM: 147430), ассоциированный с гетерозиготным патогенным вариантом нуклеотидной последовательности chr14-23534080G>A, NM_033400:c.5738G>A, приводящий к замене аминокислотного остатка аргинина на лизин в позиции 1913 (p.Arg1913Lys) в гене *ZFHX2* (Zinc Finger Homeobox 2). К настоящему времени есть единичное описание синдрома итальянскими врачами в 2016 г. в семье Марсили [1, 2]. Заболевание, ассоциированное с гетерозиготными вариантами в гене *ZFHX2*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген *ZFHX2* кодирует транскрипционный фактор, участвующий в регуляции экспрессии других генов, необходимых для нормального развития и функционирования ноцицептивных и вегетативных нейронов. В результате патогенных вариантов нуклеотидной последовательности ген утрачивает способность регулировать экспрессию других генов, необходимых для нормального функционирования ноцицепторов.

Ключевыми клиническими признаками синдрома являются врожденная нечувствительность к боли, нарушение восприятия температуры (рецидивирующая лихорадка), ангидроз, нормальные когнитивные, двигательные способности и поведение, отсутствие роговичного рефлекса, самоповреждения. В отличие от других известных синдромов нечувствительности к боли (например, связанных с вариантами в генах *SCN9A*), которые влияют на ионные каналы или факторы роста [3–5], варианты в *ZFHX2* нарушают работу транскрипционного фактора – регулятора генной сети. Мы представляем уникальный случай ребенка с симптомокомплексом, клинически соответствовавшим HSAN IV типа, но с существенно более широким фенотипом, у которого был идентифицирован ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ZFHX2*.

Клинический случай

Пациент А., 6 лет (2019 г.р.), родился от 2-й беременности, преждевременных родов на сроке 29 нед путем кесарева сечения на фоне преэклампсии. Перинатальный период осложнился длительной реанимацией, зондовым вскармливанием, интерстициальной легочной эмфиземой и бронхолегочной дисплазией. Раннее психомоторное и речевое развитие с задержкой: самостоятельная ходьба с 1,5 года, первые слова ребенок произнес в возрасте 1,8 года, фразовая речь (эхолалии) сформировалась к возрасту 2,5 года. Из анализа родословной известно, что в семьях у обоих родителей больных родственников нет, сами родители также здоровы.

С рождения констатировалось отсутствие потовыделения (ангидроз), в том числе при повышении температуры тела. С началом ходьбы (с 1,5 года) родители стали отмечать отсутствие у ребенка болевой чувствительности, приводящее к частым травмам, ожогам, незаживающим ранам, множественным гематомам. При проведении инъекций, укусах, ушибах ребенок не демонстрировал негативных реакций. Появились истерики, агрессивные реакции. Отмечалась неустойчивость, шаткость походки (постоянно падал, ударялся).

В возрасте 2–4 лет начали нарастать поведенческие нарушения по типу расстройства аутистического спектра (отсутствие интереса к сверстникам, ролевых игр), протестное поведение, ауто- и гетероагрессия (бил, душил, кусал себя и брата), нарушения сна (малая продолжительность, затруднение засыпания). Неврологическая симптоматика имела нестабильный характер с эпизодами ухудшения, характеризующимися усилением шаткости, потерей контроля над тазовыми органами, отказом от твердой пищи. На коже по всему туловищу периодически появлялись пятна по типу псориатических, которые ребенок постоянно расчесывал, с незаживающими ранами после расчесов. Отмечались частые инфекционные заболевания (до 7–8 раз в год). Имел место однократный эпизод необъяснимой гипертермии с нарушением дыхания.

В возрасте 4–5 лет впервые появились острые неврологические эпизоды выраженной слабости, усиления атаксии, проксимального тетрапареза (не мог поднять руки, с трудом вставал с постели). Всего за период наблюдения зарегистрировано 3 таких эпизода. Длитель-

ность каждого составляла 5–7 сут до начала терапии. При проведении электронейромиографии в мае 2024 г. были выявлены признаки поражения подкрыльцовых нервов с первично-невральным уровнем поражения. Однако полученные данные требовали осторожной интерпретации в отсутствие других объективных признаков демиелинизации и могли быть объяснены техническими погрешностями проведения исследования. На фоне нейрометаболической терапии (цитофлавин, тиамин, пиридоксин, цианкобаламин) в течение 10 дней движения в проксимальных отделах конечностей восстановились полностью.

В возрасте 5–6 лет все основные симптомы (ангидроз, болевая анальгезия, умственная отсталость) сохранялись. Добавились эпизоды заведения глазных яблок вверх (трактовались как дистонии на фоне приема нейролептиков), редкие вегетативные кризы с постуральной гипотензией. В феврале 2025 г. вновь развилось обострение со слабостью в конечностях, тремором, девиацией языка вправо. В августе 2025 г. — повторный эпизод слабости в руках, атактическая походка, аутоагрессия с выбиванием передних зубов, поедание несъедобного (земли, волос). В мае 2025 г. — закрытый перелом левой локтевой кости без болевой реакции.

При осмотре обращали на себя внимание фенотипические особенности: макроцефалия, удлинённая форма черепа, высокий лоб, выступающие лобные бугры, запавшая переносица, диспластичные оттопыренные ушные раковины, грубоватые черты лица, полные губы, жестковатые волосы, короткая шея, непропорциональность головы и туловища, гипотрофия мышц плечевого пояса и нижних конечностей, гиперэластичная кожа, гипермобильность суставов, легкая инверсия сосков. На теле множество гематом. В неврологическом статусе — отсутствие рефлексов с нижних конечностей, мышечная гипотония. Сложные инструкции понимает с трудом, требуется демонстрация. Когнитивный дефицит, дизартричная речь.

При обследовании у ребенка отмечалась следующие сопутствующие патологии: опорно-двигательная система: плоскостопная деформация стоп II степени, вялая осанка; желудочно-кишечный тракт: долихосигма с хроническими запорами; сердечно-сосудистая система: дисфункция синусового узла — вагусзависимая синусовая брадиаритмия, дополнительная хорда левого желудочка, открытое овальное окно 3 мм; эндокринная система: повышение уровня тиреотропного гормона на фоне нормального уровня свободного тироксина — возможно, субклинический гипотиреоз; мочевыделительная система: нейрогенный мочевой пузырь, гиперрефлекторный тип, нарушение функции тазовых органов — подтекание мочи, каломазание. Пациент оперирован по поводу пупочной и паховой грыжи.

По данным нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, неоднократно с 2022 по 2025 г.) патологических

изменений не выявлено. При проведении электронейромиографии в динамике процесса данные были неоднозначны. Исследования в 2022 и 2025 г.: без стойких патологических изменений. В июне 2024 г. отмечено снижение амплитуды М-ответа малоберцовых нервов. Всегда отмечалось отсутствие болевого поведения во время исследования. Данные электроэнцефалографии также переменчивы: регистрировалась как нормальная картина, так и диффузная и региональная эпилептиформная активность низкого индекса (билатерально-синхронные комплексы, региональное замедление), носившая субклинический характер. Клинических судорожных приступов не зафиксировано.

При проведении лабораторных исследований отмечалось периодическое повышение уровней креатинфосфокиназы до 450–600 Ед/л (норма <190 Ед/л), креатинфосфокиназы МВ до 45–60 Ед/л (норма <25 Ед/л), лактатдегидрогеназы до 550–700 Ед/л (норма <450 Ед/л), лактата после пищевой нагрузки до 3,5–4,2 ммоль/л (норма <2,2 ммоль/л).

До 3 лет пациент наблюдался неврологами с диагнозом «органическое перинатальное поражение головного мозга гипоксически-ишемического генеза с задержкой психоречевого развития, неврозоподобными состояниями с нарушением поведения». В 2022 г. (3 года) консультирован генетиком Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского. Заключение: дифференциальный диагноз следует проводить между синдромальными формами задержки психоречевого развития, заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления и другими наследственными заболеваниями обмена веществ, хромосомной патологией. Проведено исследование на базе Медико-генетического научного центра им. Н.П. Бочкова. Диагноз альфа-маннозидоза снят. Пациент наблюдался генетиками г. Тюмени, были исключены синдромы Мартина–Белл, Прадера–Вилли, Леша–Нихена, лизосомные болезни (Кrabbe, Нимана–Пика, Фабри, Гоше, мукополисахаридоз I типа). Проведено полноэкзомное секвенирование: патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности не выявлено. В 2023 г. (4 года) ребенок проходил обследование и лечение в детском психоневрологическом отделении (Тюмень) с диагнозом: «Нейродегенеративное заболевание, недифференцированное. Атактический синдром. Когнитивный дефицит. Расстройство аутистического спектра». От направления для уточнения диагноза в условиях Российской детской клинической больницы (Москва) родители ребенка отказались. В 2024 г. (5 лет) находился на обследовании в Научно-исследовательском институте медицинской генетики (Томск). Выписан с диагнозом: «Клиническое соответствие HSAN и IV типа: тотальная болевая анестезия, ангидроз, дисгевзия, арефлексия с конечностей, задержка психоречевого развития, редкие вегетативные кризы с постуральной гипотензией, аутоагрессией». Рекомендовано полногеномное секвенирование. 23.05.2025 (6 лет)

пациенту проведено полногеномное секвенирование (Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск): выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности *chr14-23534080G>A, NM_033400.3:c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в экзоне 2 гена *ZFHX2*. Вариант классифицирован как вариант неопределенного клинического значения согласно критериям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Согласно базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), патогенные варианты в гене *ZFHX2* приводят к синдрому Марсили (OMIM: 147430). Популяционная частота синдрома, согласно базе данных *gnomAD*, крайне низкая (0,000001319). В базе данных популяционных частот генетических вариантов населения Российской Федерации вариант встречается с частотой 0,000062. Рекомендовано проведение сегрегационного анализа в формате трио (пациент, родители) с целью подтверждения наличия выявленного варианта и определения его происхождения (*de novo* или унаследованный). При прямом автоматическом секвенировании по Сэнгеру в формате трио вариант *NM_033400.3:c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2* подтвержден у пациента и не обнаружен у его родителей, что свидетельствует о его *de novo* происхождении.

В динамике заболевания проводились мультидисциплинарное наблюдение и посиндромная терапия, согласно рекомендациям специалистов (нейрометаболическая, витаминотерапия, коррекция поведения, нарушений сна).

Наследственные автономные невропатии — редкая группа заболеваний, связанных с сенсорной дисфункцией. В совокупности они называются наследственными сенсорными и автономными невропатиями (HSAN). Помимо количественной классификации 4 отдельных форм, предложенной Дайком и Отой (1975), были описаны и другие нозологические формы. Наиболее известными и интенсивно изучаемыми из HSAN являются семейная дизавтономия (синдром Райли—Дея, или HSAN III типа) и врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом, или HSAN IV типа. Диагностика HSAN в первую очередь зависит от клинического обследования и специфических сенсорных и автономных оценок [6, 7]. В последние годы описание новых генов, ассоциированных с различными формами HSAN, расширило возможности молекулярно-генетической диагностики, позволив в ряде случаев перейти от синдромального диагноза к нозологически определенному [8]. Однако наличие генетической гетерогенности, перекрывающихся фенотипов и ограниченной доступности широких панелей/секвенирования затрудняет данный процесс. Заместительная или радикальная терапия для всех этих заболеваний недоступна, поэтому лечение остается поддерживающим и направленным на устранение конкретных симптомов. Чаще HSAN наследуется по аутосомно-рецессивному типу, тогда как синдром Марсили, ассоциированный с гетерозигот-

ными патогенными вариантами в гене *ZFHX2*, — аутосомно-доминантно. Фенотип пациента, включающий врожденную аналгезию, ангидроз, арефлексию и вегетативную дисфункцию, также изначально позволял предполагать HSAN IV типа (врожденную нечувствительность к боли с ангидрозом, связанную с вариантами в гене *NTRK1*) [9], однако генетического подтверждения этой нозологии получено не было. Ключевой находкой стало выявление варианта неопределенного клинического значения *NM_033400.3, c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2*. Описание симптомов в семье Марсили частично перекликается с симптомами у нашего пациента: отмечены снижение болевой и температурной чувствительности, ангидроз, однако полное совпадение фенотипов отсутствует. У нашего пациента отмечаются более тяжелые и разнообразные проявления, не описанные при синдроме Марсили в итальянской семье: выраженные когнитивные и поведенческие расстройства (расстройство аутистического спектра, аутоагрессия), прогрессирующая полинейропатия с эпизодами острых парезов (что указывает на вовлечение не только мелких, но и крупных нервных волокон, а также на возможный аутоиммунный компонент заболевания), мозжечковая атаксия, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, мультисистемность поражения (сердце, костная система, желудочно-кишечный тракт, щитовидная железа). Это может указывать на более широкий спектр нарушений, ассоциированных с дисфункцией, опосредованной геном *ZFHX2*, или роль генетических модификаторов и других факторов (перинатальное поражение центральной нервной системы в результате недоношенности), а также на возможное сочетание у пациента 2 заболеваний, второе из которых не установлено на момент проведения всех исследований. Статус варианта «вариант неопределенного клинического значения» требует дальнейших исследований, включая функциональный анализ *in vitro*, для подтверждения его потенциальной патогенности и роли в формировании расширенного фенотипа.

Диагностика редких наследственных заболеваний нервной системы требует комплексного клинико-генетического подхода и длительного динамического наблюдения. Выявление у пациента с клиникой HSAN варианта нуклеотидной последовательности *chr14-23534080G>A, NM_033400.3, c.1246C>T* (p. Pro416Ser) в гене *ZFHX2*, хотя и не являющегося однозначно патогенным, открывает новые возможности для понимания патогенеза его заболевания. Данное наблюдение вносит вклад в описание потенциально более широкого фенотипа, ассоциированного с вариантами в гене *ZFHX2*, подчеркивает необходимость осторожности в отношении этого гена у пациентов со сложной комбинацией сенсорных, вегетативных, двигательных и когнитивных нарушений. Синдромы нечувствительности к боли, как правило, диагностируются поздно, что повышает вероятность травматизации, опасных фебрильных

реакций при острых воспалительных процессах. В настоящее время специфические методы лечения еще не разработаны, однако раннее установление диагноза и наличие специальных обучающих про-

грамм для пациентов и их родителей предотвращают случайные травмы или самокалечение, что в итоге положительно влияет на состояние детей и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Habib A.M., Matsuyama A., Okorokov A.L. et al. A novel human pain insensitivity disorder caused by a point mutation in *ZFHX2*. *Brain* 2018;141(2):365–76. DOI: 10.1093/brain/awx326
- OMIM Entry: 147430 – Marsili Syndrome. Available at: <https://www.omim.org/entry/147430>.
- Смирнова М.О., Потапова О.Н., Варламов Е.Е. и др. Синдром нечувствительности боли с ангидрозом у ребенка 6 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009;(4):54–8. Smirnova M.O., Potapova O.N., Varlamov E.E. et al. Pain insensitivity syndrome with anhidrosis in a 6-year-old child. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2009;(4):54–8. (In Russ.).
- Агранович О.В., Агранович А.О., Лобода Е.С., Хапаева М.М. Ранняя диагностика редкого наследственного заболевания – синдрома нечувствительности боли. Клинический случай. Медицинский вестник Северного Кавказа 2019;14(1.1):115–8. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14065
Agranovich O.V., Agranovich A.O., Loboda E.S., Khapaeva M.M. Early diagnosis of a rare hereditary disease – pain insensitivity syndrome. A clinical case. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus* 2019;14(1.1):115–8. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14065
- Axelrod F.B., Hilz M.J. Inherited autonomic neuropathies. *Semin Neurol* 2003;23(4):381–90. DOI: 10.1055/s-2004-817722
- Indo Y. Neurobiology of pain, interoception and emotional response: lessons from nerve growth factor-dependent neurons. *Neuroscience* 2014;39(3):375–91. DOI: 10.1111/ejn.12472
- Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(6):28. DOI: 10.1007/s11910-018-0834-6
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2019;18(2):3–23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS). *Meditinskaya genetika = Medical Genetics* 2019;18(2):3–23. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
- Kim W., Guinot A., Marleix S. et al. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV and orthopaedic complications. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99(7):881. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.05.006

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам Областной клинической больницы № 2 г. Тюмени, Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, Российской детской клинической больницы г. Москвы за проведение диагностических исследований, консультативную помощь и ведение пациента.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Regional Clinical Hospital No. 2 of Tyumen, the Research Institute of Medical Genetics of the Tomsk National Research Medical Center, and the Russian Children's Clinical Hospital of Moscow for conducting diagnostic studies, advisory assistance and patient management.

Вклад авторов

Е.В. Левитина: разработка дизайна работы, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

А.В. Мокина: сбор материала, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.V. Levitina: work design development, review of relevant publications, article writing;

A.V. Mokina: data collection, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Левитина / E.V. Levitina: <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>

А.В. Мокина / A.V. Mokina: <https://orcid.org/0009-0009-5778-6802>

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 conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 22.12.2025. **Принята к публикации:** 29.01.2026. **Опубликована онлайн:** 06.03.2026.

Article submitted: 22.12.2025. **Accepted for publication:** 29.01.2026. **Published online:** 06.03.2026.