

doi 10.18699/vjgb-26-95

Клинический случай X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии, вызванной дупликацией Xq13.1, затрагивающей ген *EDA*

В.И. Степаненко , И.Ж. Жалсанова , Е.А. Фонова , А.С. Зуев , С.Н. Государкина , Т.Н. Киреева ,
Е.Г. Равжаева¹, А.А. Агафонова , Г.Н. Сеитова , А.С. Монахова , Н.А. Скрыбин 

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук, Томск, Россия

² ООО «Биотехнологический кампус», Москва, Россия

 vsevolod.stepanenko@medgenetics.ru

Аннотация. X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Криста–Сименса–Турена, МКБ-10: Q82.4) представляет собой наиболее распространенную форму эктодермальной дисплазии, вызванной наследственными нарушениями развития производных эктодермы. Заболевание существенно влияет на качество жизни пациентов, проявляясь классической триадой симптомов: гипогидрозом, гипотрихозом и гиподонтией, что создает риски нарушения терморегуляции и требует сложной стоматологической реабилитации. Молекулярной основой патологии служат нарушения в гене *EDA*, ответственном за синтез эктодисплазина-А. Данный белок принадлежит к семейству фактора некроза опухоли (TNF) и играет критическую сигнальную роль в процессе эктодермально-мезенхимальных взаимодействий во время эмбрионального развития. В настоящей работе описан клинический случай мальчика с фенотипом X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии, обусловленный ранее не описанной структурной перестройкой. Методом полногеномного секвенирования (WGS) была выявлена микродупликация локуса Xq13.1 размером приблизительно 397.3 Кб, непосредственно затрагивающая ген *EDA*. Комплексный биоинформатический анализ подтвердил отсутствие дополнительных патогенных или вероятно патогенных вариантов в других генах, которые могли обуславливать фенотип пациента. Микродупликация Xq13.1 подтверждена у пробанда и его матери методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Анализ метилирования гена *AR* продемонстрировал у матери равновероятную инактивацию X-хромосомы (74/26 %), что объясняет ее бессимптомное носительство. Проведено сравнение клинических проявлений пробанда с описанными в литературе пациентами, имеющими близкие по координатам структурные перестройки. На основании международных и российских руководств по интерпретации данных массового параллельного секвенирования обнаруженный вариант классифицирован как патогенный. Идентификация этой структурной перестройки расширяет известный мутационный спектр гена *EDA*. Уточнение молекулярно-генетического диагноза в описанной семье имеет критическое значение не только для верификации нозологии, но и для коррекции тактики ведения пациента, включая междисциплинарный подход к лечению. Кроме того, это позволяет провести качественное медико-генетическое консультирование, выявить носительство у родственников женского пола и разработать эффективные меры первичной и вторичной профилактики заболевания в данной семье.

Ключевые слова: эктодермальная дисплазия; гипогидротическая дисплазия; синдром Криста–Сименса–Турена; *EDA*; вариации числа копий участков ДНК (CNV); массовое параллельное секвенирование (МПС)

Для цитирования: Степаненко В.И., Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Зуев А.С., Государкина С.Н., Киреева Т.Н., Равжаева Е.Г., Агафонова А.А., Сеитова Г.Н., Монахова А.С., Скрыбин Н.А. Клинический случай X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии, вызванной дупликацией Xq13.1, затрагивающей ген *EDA*. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(6):949-954. doi 10.18699/vjgb-26-95

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 122013100190-6.

A clinical case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by an Xq13.1 duplication affecting the *EDA* gene

V.I. Stepanenko , I.Zh. Zhalsanova , E.A. Fonova , A.S. Zuev , S.N. Gosudarkina , T.N. Kireeva ,
E.G. Ravzhaeva¹, A.A. Agafonova , G.N. Seitova , A.S. Monakhova , N.A. Skryabin 

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² LLC "Biotech Campus", Moscow, Russia

 vsevolod.stepanenko@medgenetics.ru

© Степаненко В.И., Жалсанова И.Ж., Фонова Е.А., Зуев А.С., Государкина С.Н., Киреева Т.Н., Равжаева Е.Г., Агафонова А.А., Сеитова Г.Н., Монахова А.С., Скрыбин Н.А., 2026

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

Abstract. X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED; Christ–Siemens–Touraine syndrome, ICD-10: Q82.4) is the most common type of ectodermal dysplasia, caused by genetic disorders of ectodermal derivatives. The condition significantly impacts patients' quality of life, presenting with a classic triad of hypohidrosis, hypotrichosis and hypodontia, which creates a risk of impaired thermoregulation and necessitates complex dental rehabilitation. The molecular basis of the disease lies in alterations of the *EDA* gene, which encodes ectodysplasin A. This protein belongs to the tumor necrosis factor (TNF) family and plays a critical signaling role in ectodermal-mesenchymal interactions during embryonic development. The present case report describes a boy with an XLHED phenotype caused by a previously unreported structural rearrangement. Whole-genome sequencing (WGS) identified a ~397.3 kb microduplication at the Xq13.1 locus directly involving the *EDA* gene. Comprehensive bioinformatic analysis ruled out additional pathogenic or likely pathogenic variants in other genes that could account for the patient's phenotype. The Xq13.1 microduplication was confirmed in both the proband and his mother using quantitative real-time PCR (qPCR). Androgen receptor (*AR*) gene methylation analysis in the mother revealed a random X-chromosome inactivation (74/26 %), explaining her asymptomatic carrier status. The proband's clinical manifestations were also compared to those of literature-reported patients with overlapping genomic rearrangements. Based on international and Russian guidelines for the interpretation of massively parallel sequencing data, the identified variant was classified as pathogenic. Identification of this structural rearrangement expands the known mutational spectrum of the *EDA* gene. Establishing a precise molecular genetic diagnosis in this family is critical not only for disease verification but also for optimizing patient management through a multidisciplinary approach. Furthermore, it enables comprehensive genetic counseling, identification of female carriers among relatives and the development of timely primary and secondary prevention measures for the disease in this family.

Key words: ectodermal dysplasia; hypohidrotic; Christ–Siemens–Touraine syndrome; *EDA*; copy number variations (CNV); next-generation sequencing (NGS)

For citation: Stepanenko V.I., Zhalsanova I.Zh., Fonova E.A., Zuev A.S., Gosudarkina S.N., Kireeva T.N., Ravzhaeva E.G., Agafonova A.A., Seitova G.N., Monakhova A.S., Skryabin N.A. A clinical case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by an Xq13.1 duplication affecting the *EDA* gene. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(6):949-954. doi 10.18699/vjgb-26-95

Введение

Эктодермальная дисплазия – генетически и клинически гетерогенная группа заболеваний, связанных с поражением двух или более производных эктодермы, таких как потовые железы, волосы и зубы (Visinoni et al., 2009). Гипогидротическая эктодермальная дисплазия – группа эктодермальных дисплазий, характерная клиническая особенность которой состоит в снижении функции потовых желез, с чем связано нарушение терморегуляции (Anbouba et al., 2020; Wohlfart et al., 2020). В 90 % случаев гипогидротическая эктодермальная дисплазия вызвана патогенными вариантами в четырех генах: *EDA* (X-сцепленные формы), *EDAR*, *EDARADD* (ответственны одновременно за ауто-сомно-доминантные и ауто-сомно-рецессивные формы) и *WNT10A* (ауто-сомно-рецессивные формы) (Cluzeau et al., 2011).

X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Криста–Сименса–Турена, XLHED) (OMIM # 305100) – наследственное заболевание, поражающее структуры эктодермального происхождения, такие как волосы, зубы, ногти и потовые железы. Причиной заболевания считают патогенетически значимые варианты гена *EDA*, отвечающего за синтез белка эктодисплазина-A, который принадлежит к лигандам семейства фактора некроза опухоли (TNF) и играет важную роль в формировании структур эктодермального происхождения во время эмбриогенеза (Kere et al., 1996; Mikkola, Thesleff, 2003). Согласно литературным данным, X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия – наиболее распространенная в мире форма гипогидротической эктодермальной дисплазии (Lamartine, 2003). Распространенность заболевания составляет, по разным оценкам, от 1 до 22 на 100 000 человек (Cañueto et al., 2011; Nguyen-Nielsen et al., 2013). Клиническая картина заболевания представляет со-

бой различное сочетание следующих проявлений: гипогидроз, гипотрихоз и гиподонтия (Itin, Fistarol, 2004; Bagdey et al., 2022). В настоящей работе представлен клинический случай с ранее не описанной дупликацией хромосомного региона Xq13.1.

Материалы и методы

В исследовании приняла участие семья с подозрением на эктодермальную дисплазию у сына. Исследование проводили с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Было получено информированное согласие всех членов семьи на участие в эксперименте. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (протокол № 10 от 20.01.2021).

Периферическую кровь пациента и его родителей собирали в пробирки, содержащие ЭДТА, для молекулярно-генетического анализа. Выделение геномной ДНК из крови осуществляли с помощью фенол-хлороформного метода.

Исследование генома пациента проведено в рамках совместной научно-исследовательской программы с Национальной генетической инициативой «100 000+Я» на базе ООО «Биотек кампус». Полногеномное секвенирование проводили на секвенаторах DNBSEQ-T7 (MGI) с помощью реагентного набора для приготовления библиотек MGIEasy FS PCR-Free Library Prep Set (MGI). Длина прочтений составила 2 × 150 п. н. Биоинформатический пайплайн содержит шаги очистки данных от адаптерных и низкокачественных последовательностей, с последующим картированием прочтений на референсный геном GRCh38 с помощью программы bwa mem v0.7.17 (<http://bio-bwa.sourceforge.net/>). Дублицированные прочтения размечали с помощью программы GATK MarkDuplicates v4.3.0.0

(McKenna et al., 2010). Коллинг точечных вариантов проводили с помощью программы DeepVariant v4.0.0. Для каждого образца число прочтений с качеством не менее Q30 составило не менее 90 % от числа прочтений, полученных в результате секвенирования.

Для аннотирования применяли программу Annotvar (Wang et al., 2010). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы базы данных OMIM (<http://www.omim.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), gnomAD v4.1.0 exomes (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), HPO (<https://hpo.jax.org/>), Decipher (<https://www.deciphergenomics.org/>) и литературные данные.

Для подтверждения микродупликации Xq13.1 проведена количественная полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием следующих праймеров: на экзон 2 гена *EDA* (F5'-TGGCTATGACTGAGTGGGGT-3'; R5'-GCTTCTTTTATTGCGGCGAAC-3'); на интрон 1 гена *EDA* (F5'-GTGGGATGTTGGAGGAAC-3'; R5'-TGCGAACTTTGGTGAAGAAGC-3') у пробанда и его родителей (Синтол, Россия).

Праймеры были подобраны с использованием ресурса Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Выбранные варианты праймеров протестированы на наличие шпилек, само- и гетеродимеров с помощью инструмента OligoAnalyzer (<https://eu.idtdna.com/calc/analyzer>).

Статус инактивации X-хромосомы определяли на основе амплификации высокополиморфного CAG-повтора в первом экзоне гена рецептора андрогена (*AR*, Xq12) после гидролиза ДНК метил-чувствительной эндонуклеазой рестрикции HpaII. Продукты ПЦР разделяли с помощью фрагментного анализа. Степень инактивации менее 80 % расценивали как равновероятный характер инактивации, тогда как степень инактивации более 80 % рассматривали как признак смещенной (асимметричной) инактивации X-хромосомы (sXCI) (Allen et al., 1992).

Результаты

Клинический случай. Мальчик, 14 лет, обследован в Генетической клинике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ с подозрением на диагноз «ангидротическая экто-

дермальная дисплазия». Из анамнеза известно, что с рождения у ребенка выявлено отсутствие потоотделения, нарушена терморегуляция. В возрасте двух месяцев был поставлен на диспансерный учет с диагнозом «атопический дерматит, волнообразное течение заболевания». В течение последующих лет ребенок регулярно проходил госпитализацию с острыми аллергическими состояниями: атопические дерматиты, крапивница. В возрасте 8 месяцев прорезались первые зубы: конической формы (шило-видные).

Впервые диагноз «синдром Криста–Сименса–Турена, X-сцепленный рецессивный тип наследования» выставлен в возрасте 1 год и 5 месяцев после консультации врача-генетика на основании клинической картины.

В возрасте 2 лет перенес фимоз с развитием синехий. В возрасте 6 лет пробанд был госпитализирован в хирургический стационар с диагнозом: острый баланопостит, синехии крайней плоти. С возраста 7 лет наблюдается у невролога с диагнозом: невроз навязчивых движений, моторный локализованный тик с вовлечением параорбитальной мускулатуры.

На осмотре у врача-генетика в возрасте 14 лет отмечены следующие фенотипические особенности: гиподонтия верхней челюсти с конусообразными зубами, адонтия нижней челюсти, гипотрихоз, периорбитальная гиперпигментация, ладонно-подошвенный кератоз. Пациент был направлен на молекулярно-генетическое подтверждение диагноза.

По результатам проведенного полногеномного секвенирования у пробанда были получены данные в пользу наличия дупликации участка хромосомы X с приблизительно границами chrX:69620777-70018072 и размером ~397.3 Kb, которая охватывает один морбинный ген (*EDA*), в гемизиготном состоянии (рис. 1).

С помощью количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) была подтверждена микродупликация Xq13.1 у пробанда и его матери (рис. 2).

У родителей пробанда не отмечено клинических проявлений заболевания. Анализ статуса инактивации X-хромосомы у матери пробанда продемонстрировал равновероятную инактивацию X-хромосомы (74/26 %).



Рис. 1. NGS анализ пробанда (IGV browser).

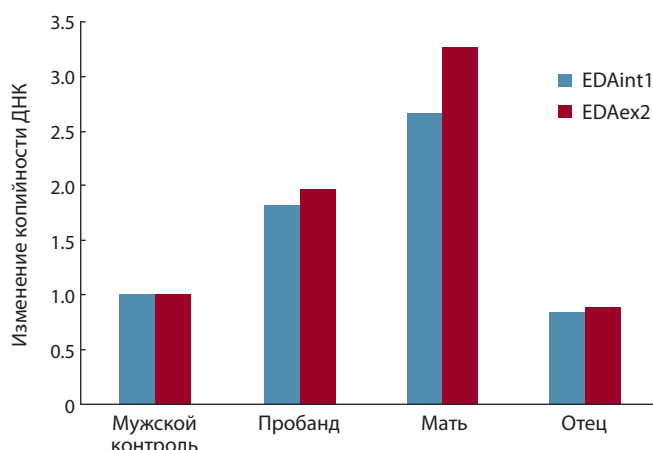


Рис. 2. Анализ копийности участка Xq13.1 у пробанда и его родителей. Результаты Real-time PCR (интрон 1 и экзон 2 гена *EDA*).

Обсуждение

Ген *EDA* состоит из 419 т. п. н., содержит 8 экзонов и кодирует белок эктодисплазин-А, который является сигнальным лигандом семейства фактора некроза опухоли (TNF) и осуществляет ключевую функцию в формировании эктодермальных структур во время эмбриогенеза. Функция эктодисплазина-А заключается в передаче положительного сигнала для поддержания жизнедеятельности, роста и специализации клеток при взаимодействии с эпителиальной и мезенхимальной тканями и формировании волосных фолликулов (Laurikkala et al., 2002).

По литературным данным, гипогидротическая эктодермальная дисплазия часто сопровождается развитием atopических заболеваний, таких как atopический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма (Stein, 2007). Это можно объяснить нарушением барьерной функции кожи и слизистых оболочек, что приводит к ксерозу (сухости кожи), а также нарушению терморегуляции, вызванному поражением потовых желез. Отмечается также дисфункция бронхиальных желез, что может приводить к частым респираторным инфекциям и бронхитам. В нашем клиническом случае у пациента с первых месяцев жизни отмечались проявления atopического дерматита, что требовало оказания медицинской помощи.

Клинические проявления у пробанда укладываются в общепринятую клиническую картину X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии (Itin, Fistarol, 2004), при этом симптоматика также сходна с ранее описанными в литературе случаями, связанными с патогенными CNV: делециями (Пациент-1, Пациент-2) и дупликацией (Пациент-3), затрагивающими ген *EDA* (см. таблицу).

Согласно литературным данным и базам данных, описано три случая внутригенных CNV, два из которых представляют собой микроделеции и один случай микродупликации. Все они описаны у пациентов с выраженной клинической картиной специфического фенотипа заболевания.

В случае Пациент-1 (Hayashi et al., 2013) описана перестройка NC_000023.11(NM_001399.5):c.397-1589_502+13848del, представляющая собой делецию региона Xq13.1 с координатами chrX:69955438-69970980, которая включает экзон 2 гена *EDA*. В случае Пациент-2 (Li et al., 2008) описана внутригенная делеция 22 п. н. в экзоне 8 гена *EDA*, приводящая к сдвигу рамки считывания. В случае Пациент-3 (Al Marzouqi et al., 2014) описана внутригенная дупликация, затрагивающая экзон 2 гена *EDA*. В базе данных Decipher зарегистрирована также дупликация с близкими координатами, классифицированная как патогенная (Patient:289747) (рис. 3).

Структурные варианты с похожими координатами не встречаются в базах данных популяционных частот GnomAD CNVs/SVs v4.1.0.

По критериям ACMG, разработанным для оценки патогенности CNV, такая перестройка является патогенной (1 балл: 1A, 2A, 3A) (Riggs et al., 2020). Согласно уточненным критериям ACMG/AMP, адаптированным для оценки моногенных CNV, данная перестройка также классифицируется как патогенная (PVS1, PM2, PP4) (Brandt et al., 2020).

Известно, что X-сцепленная гипогидротическая эктодермальная дисплазия может демонстрировать неполную пенетрантность у женщин-носительниц за счет X-сцепленного рецессивного типа наследования (Munoz et al., 1997; Cambiaghi et al., 2000). Обнаруженный вариант унаследован от матери – гетерозиготной бессимптомной носительницы. Клиническое проявление X-сцепленных рецессивных заболеваний у женщин может отсутствовать по причине гетерозиготного состояния X-хромосомы и равновероятной инактивации X-хромосомы (Vincent et al., 2001). При смещении инактивации X-хромосомы у женщин-носительниц могут быть отмечены клинические симптомы, если активным остается гомолог с патогенным вариантом. Нами выявлена равновероятная инактивация X-хромосомы у матери пробанда, что объясняет отсутствие клинических проявлений заболевания. Оценка клинической значимости данной перестройки в совокупности с критериями патогенности и литературными данными позволяет классифицировать данную перестройку как патогенную.

Важнейший аспект представленного клинического случая – использование метода полногеномного секвенирования в диагностике, так как верифицировать внутригенную микродупликацию на X-хромосоме у мужчин методом NGS (секвенирование гена или полноэкзомное секвенирование) крайне затруднительно. Гемизиготное состояние X-хромосомы в совокупности с увеличением копийности определенного участка может рассматриваться как большее покрытие гена, что, в свою очередь, может привести к ложноотрицательной диагностике. Кроме того, методы, использующие определение количества копий ДНК, такие как MLPA, aCGH или Real-time PCR, для рутинной диагностики синдрома Криста–Сименса–Турена не используются, так как до 90 % случаев патогенные варианты представлены различными SNV.

Сравнение клинических признаков пробанда с данными литературы

Клинический признак	Пробанд	Пациент-1 ^a	Пациент-2 ^b	Пациент-3 ^c
Изменения кожи				
Поверхностное сухое шелушение кожи при рождении	+	N/A	+	+
Сухая и часто гипопигментированная кожа	+	N/A	+	+
Дерматит, напоминающий атопическое заболевание кожи	+	N/A	–	–
Нарушение функции потовых желез				
Отсутствие или снижение потоотделения	+	+	+	+
Гипертермия в теплых условиях	+	+	+	+
Аномалии волосяных фолликулов				
Редкие, выщипавшиеся и светлые волосы	+	+	+	+
Алопеция из-за гипотрихоза или повышенной ломкости волос	+	+	+	+
Отсутствие/редкость или деформация бровей или ресниц	+	+	+	+
Изменения ногтей				
Лейконихия	–	–	–	–
Дистрофические и деформированные ногти	–	–	–	–
Изменения зубов				
Гипо- или анодонтия	+	N/A	+	+
Деформированные зубы конусообразной или колышковидной формы	+	N/A	+	+
Склонность к кариесу из-за дефекта эмали или дисфункции слюнных желез с ксеростомией	+	N/A	N/A	+
Изменения лица				
Дисморфические черты	–	+	+	–
Многочисленные лицевые мальформации	–	+	+	–
Аномалии глаз				
Дисплазия роговицы	–	–	–	–
Катаракта	–	–	–	–
Смещение или стеноз слезных точек	–	–	–	–
Дефектное или сниженное слезоотделение	–	–	–	–

Примечание. Данные: ^a (Hayashi et al., 2013), ^b (Li et al., 2008), ^c (Al Marzouqi et al., 2014); N/A – нет данных.

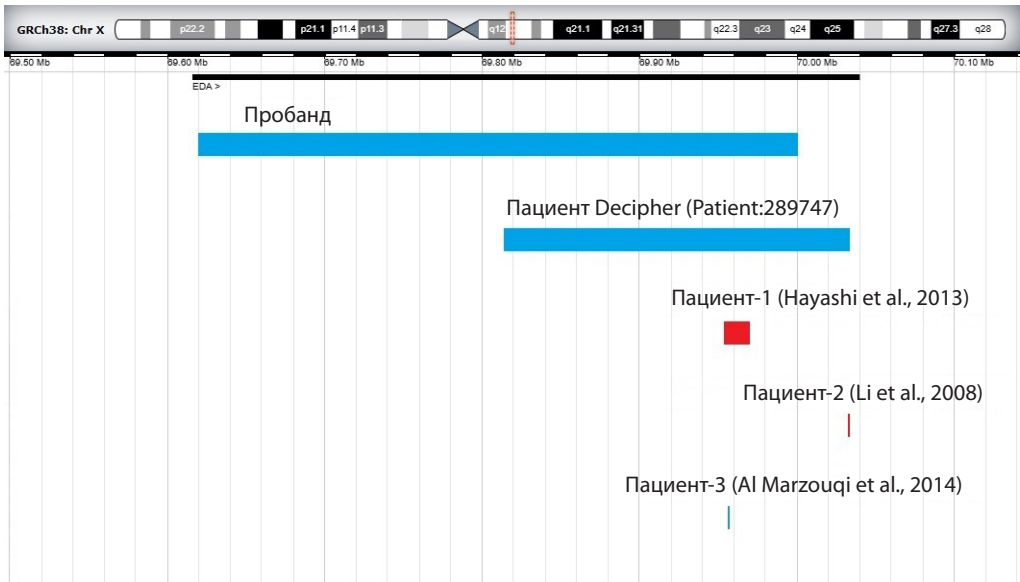


Рис. 3. Схематическое масштабированное представление перестроек у ранее описанных пациентов с дупликациями (синие полосы), делециями (красные полосы) и пробанда в гене *EDA*.

Заключение

Таким образом, представленный нами клинический случай X-сцепленной гипогидротической эктодермальной дисплазии вызван ранее не описанной дупликацией хромосомного региона Xq13.1 с примерными границами chrX:69620777-70018072 и размером ~397.3 Kb, затрагивающей ген *EDA*. Диагноз заболевания был установлен на основании характерной клинической картины. Подтверждение молекулярно-генетическими методами позволило уточнить этиологию и выявить носительство у бессимптомной матери с равновероятной инактивацией X-хромосомы. Это открывает возможности для преко-нцепционной и пренатальной диагностики будущих беременностей в этой семье, учитывая потенциальную возможность передачи заболевания от женщин-носительниц.

Список литературы / References

- Al Marzouqi F., Michot C., Dos Santos S., Bonnefont J.P., Bodemer C., Hadj-Rabia S. Bilateral amastia in a female with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):671-673. doi 10.1111/bjd.13023
- Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., Rosenblatt H.M., Belmont J.W. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet*. 1992;51(6):1229-1239
- Anbouba G.M., Carmany E.P., Natoli J.L. The characterization of hypodontia, hypohidrosis, and hypotrichosis associated with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A systematic review. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):831-841. doi 10.1002/ajmg.a.61493
- Bagdey S.P., Moharil R.B., Dive A., Bodhade A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: A case report with review and latest updates. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022;26(Suppl. 1):S12-S16. doi 10.4103/jomfp.jomfp_287_21
- Brandt T., Sack L.M., Arjona D., Tan D., Mei H., Cui H., Gao H., ... Vincent L.M., Reavey C., Lai A., Richard G., Meck J.M. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genet Med*. 2020;22(2):336-344. doi 10.1038/s41436-019-0655-2
- Cambiaghi S., Restano L., Pääkkönen K., Caputo R., Kere J. Clinical findings in mosaic carriers of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol*. 2000;136(2):217-224. doi 10.1001/archderm.136.2.217
- Cañueto J., Zafra-Cobo M.I., Ciria S., Unamuno P., González-Sarmiento R. A novel *EDA* gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(9):722-725. doi 10.1016/j.ad.2011.04.004
- Cluzeau C., Hadj-Rabia S., Jambou M., Mansour S., Guigue P., Mas-moudi S., Bal E., ... de Prost Y., Munnich A., Bonnefont J.P., Bodemer C., Smahi A. Only four genes (*EDA1*, *EDAR*, *EDARADD*, and *WNT10A*) account for 90 % of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat*. 2011;32(1):70-72. doi 10.1002/humu.21384
- Hayashi R., Farooq M., Fujikawa H., Fujimoto A., Hashimoto T., Ito M., Shimomura Y. Case of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by a large deletion mutation in the *EDA* gene. *J Dermatol*. 2013;40(4):281-283. doi 10.1111/1346-8138.12077
- Itin P.H., Fistarol S.K. Ectodermal dysplasias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;131C(1):45-51. doi 10.1002/ajmg.c.30033
- Kere J., Srivastava A.K., Montonen O., Zonana J., Thomas N., Ferguson B., Munoz F., ... Chen E.Y., Ezer S., Saarialho-Kere U., de la Chapelle A., Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet*. 1996;13(4):409-416. doi 10.1038/ng0895-409
- Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(4):351-355. doi 10.1046/j.1365-2230.2003.01319.x
- Laurikkala J., Pispä J., Jung H.S., Nieminen P., Mikkola M., Wang X., Saarialho-Kere U., Galceran J., Grosschedl R., Thesleff I. Regulation of hair follicle development by the TNF signal ectodysplasin and its receptor Edar. *Development*. 2002;129(10):2541-2553. doi 10.1242/dev.129.10.2541
- Li M., Xu T.Y., Yang L.J., Zhu X.H. A novel 22-bp deletion mutation in a Chinese family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(7):389-391. doi 10.1007/s00403-008-0855-0
- McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernytsky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 2010;20(9):1297-1303. doi 10.1101/GR.107524.110
- Mikkola M.L., Thesleff I. Ectodysplasin signaling in development. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(3-4):211-224. doi 10.1016/s1359-6101(03)00020-0
- Munoz F., Lestringant G., Sybert V., Frydman M., Alswaini A., Fros-sard P.M., Jorgenson R., Zonana J. Definitive evidence for an autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia clinically indistinguishable from the more common X-linked disorder. *Am J Hum Genet*. 1997;61(1):94-100. doi 10.1086/513905
- Nguyen-Nielsen M., Skovbo S., Svaneby D., Pedersen L., Fryzek J. The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995-2010. *Eur J Med Genet*. 2013;56(5):236-242. doi 10.1016/j.ejmg.2013.01.012
- Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A., Raca G., Ritter D.I., South S.T., Thorland E.C., Pineda-Alvarez D., Aradhya S., Martin C.L. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020;22(2):245-257. doi 10.1038/s41436-019-0686-8
- Stein R.A. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th edition. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):562
- Vincent M.C., Biancalana V., Ginisty D., Mandel J.L., Calvas P. Mutational spectrum of the ED1 gene in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(5):355-363. doi 10.1038/sj.ejhg.5200635
- Visinoni A.F., Lisboa-Costa T., Pagnan N.A., Chautard-Freire-Maia E.A. Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(9):1980-2002. doi 10.1002/ajmg.a.32864
- Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi 10.1093/nar/gkq603
- Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J., Park J., Menzel-Severing J., Melicher V.O., Huttner K., Johnson R., Porte F., Schneider H. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: a 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):7. doi 10.1186/s13023-019-1288-x

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 07.03.2026. После доработки 01.06.2026. Принята к публикации 02.06.2026.