

## Случай «мягкого» варианта синдрома Пирсона

**М.Ю. Каган, Н.Н. Бервина, А.А. Жанетова**

**ГУЗ «Областная детская клиническая больница», г. Оренбург**

### A case of mild variant of Pierson syndrome

**M.Iu. Kagan, N.N. Bervina, A.A. Janetova**

*Ключевые слова: врожденный нефротический синдром,  $\beta_2$ -ламинин, синдром Пирсона.*

Врожденный нефротический синдром (ВНС) известен как гетерогенная патология, объединяющая группу заболеваний с конгенитальным повреждением клубочкового фильтра и плохим прогнозом. Большинство пациентов имеют прогрессирующую хроническую почечную недостаточность (ХПН) в раннем детском возрасте. Недавно были исследованы мутации в гене *LAMB2*, кодирующем  $\beta_2$ -ламинин, являющиеся причиной синдрома Пирсона, для которого характерно сочетание ВНС с комплексом врожденных аномалий органа зрения, и прежде всего микрокорией. У детей, страдающих данным заболеванием, отмечалось раннее начало ХПН, отставание в психомоторном развитии и прогрессирующая слепота. Мы приводим результаты наблюдения за ребенком, имеющим ВНС, высокую степень миопии и другие структурные аномалии органа зрения, но без микрокории. У нашего пациента к возрасту 11 месяцев отсутствовала ХПН и отмечалось нормальное психомоторное развитие. У него выявлена неизвестная ранее точковая гомозиготная мутация в гене *LAMB2*. Наше наблюдение, наряду с двумя недавними описаниями «мягкого» варианта синдрома Пирсона, позволяет предположить определенную клиническую вариабельность данной патологии.

Congenital nephrotic syndrome (CNS) comprises a heterogeneous group of conditions having in common the disruption of normal glomerular permselectivity, and carries a poor prognosis, with most patients progressing to end stage renal disease. Recently mutations in the *LAMB2* gene encoding  $\beta_2$ -laminin were described as the cause of Pierson syndrome that is characterized by CNS and a complex ocular maldevelopment with microcoria as the most prominent clinical feature. Most affected children exhibit early onset of chronic renal failure, neurodevelopmental deficits, and blindness.

We report on a patient with CNS, high grade myopia, and structural eye anomalies including remnants of pupilla membranes, but no microcoria. The patient did not develop renal failure by the age of 11 months and showed no neurodevelopmental deficits. He turned out to be homozygous for a novel *LAMB2* missense mutation. This observation together with two recent reports on milder variants of Pierson syndrome corroborates the concept that the clinical expression of Pierson syndrome is more variable, and that milder phenotypes may be related to hypomorphic *LAMB2* alleles.

#### Введение

ВНС развивается в первые 3 месяца жизни [1] и объединяет гетерогенную группу в основном генетических заболеваний. У большинства пациентов отмечается быстрое прогрессирующее снижение почечных функций с развитием терминальной ХПН [3]. В течение многих лет диагностика ВНС основывалась на нескольких критериях, включая клинико-лабораторные данные, семейный анамнез и морфологическое исследование почечной ткани. Прогресс в изучении генетического базиса наследственных гломерулярных заболеваний внес большой вклад в понимание причин многих вариантов ВНС. Сейчас известно, что более 90% всех случаев ВНС обусловлены мутациями в генах *HPH1*, *NPHS2* и *WT1* [5]. Тем не менее у некоторых пациентов с изолированным ВНС и у большинства с синдромными формами генетическая составляющая до сих пор оста-

ется неизвестной. Одним из самых впечатляющих недавних успехов в понимании генетических причин ВНС является открытие мутаций гена *LAMB2*, кодирующего  $\beta_2$ -ламинин, как причины, лежащей в основе синдрома Пирсона (Pierson syndrome – OMIM#609049) [11]. Это состояние было впервые описано M. Pierson et al. в 1963 г. [6] и характеризуется сочетанием ВНС и микрокории как наиболее яркого клинического проявления комплекса аномалий органа зрения [12].  $\beta_2$ -ламинин – типичный представитель семейства ламининов – гетротримерных экстрацеллюлярных гликопротеинов, состоящих из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей. Являясь одним из главных компонентов базальных мембран, ламинины играют важную роль в клеточной адгезии, пролиферации и миграции [7]. Большинство ранее описанных пациентов с синдромом Пирсона имели отставание в развитии, раннее начало ХПН, тяжелые нервно-психические отклонения, микроцефалию и слепоту [8, 9, 12]. Мы

*Адрес для переписки: 460024, г. Оренбург, ул. Туркестанская, д. 15а, кв. 37*

*Телефон: 8 (3532) 57-20-04. Каган Михаил Юдович*

*E-mail: mkaganorenburg@yahoo.com*

приводим клиническое наблюдение пациента с более легким фенотипом и неизвестной ранее мутацией *LAMB2*.

### Клинико-лабораторные данные

Мальчик А.Ш., родившийся 11.01.2006 г. при сроке гестации 41 неделя, от второй неосложненной беременности и родов, поступил в ГУЗ ОДКБ г. Оренбурга 7.03.2006 г. в возрасте 55 дней с развернутой клинической картиной нефротического синдрома. Его родители, по национальности азербайджанцы, являются троюродными сибсами. Старший брат ребенка умер в возрасте 3 месяцев в Азербайджане в 2003 г. от неясных причин. Известно только, что у него отмечалась диарея и увеличение живота. Смерть произошла вне специализированных медицинских центров, и аутопсия не проводилась.

Во время беременности у матери не было симптомов инфекционных заболеваний и не отмечалось явлений токсикоза. Пренатальное УЗИ, выполненное при сроке гестации 22 недели, не выявило отклонений в анатомии плода,  $\alpha$ -фетопротеин во время беременности не исследовался. При рождении вес 3900 грамм, рост 51 см, окружность головы 36 см. Оценка по шкале Апгар 7 баллов и через 5 минут 8 баллов. Вес плаценты неизвестен. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 40 дней при ОРВИ общий анализ мочи (ОАМ) выявил белок и эритроциты. Через 2 недели появились отеки, в связи с чем был направлен в ГУЗ ОДКБ. При поступлении отмечались отеки лица, ног, передней брюшной стенки, асцит. Вес 5250, рост 57 см. В общем анализе мочи (ОАМ): уд. вес 1005, белок 1,26 г/л, эритроциты – 8–12 в п/зр.

В объективном статусе, кроме отеков, выявлено двустороннее сходящееся косоглазие. Наружные половые органы развиты правильно, по мужскому типу. Артериальное давление 85/55 мм рт. ст. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Общий анализ крови (ОАК):  $Hb$  116 г/л, эр.  $4,52 \times 10^6$ , л.  $13,6 \times 10^3$ , тромбоциты  $442 \times 10^3$ , СОЭ 20 мм/ч. Диурез 550–650 мл в сутки. Суточная протеинурия 800–1200 мг. Биохимия крови: общий белок 35 г/л, альбумин 16 г/л, холестерин 3,4 ммоль/л, мочевина 1,6 ммоль/л, креатинин 40 мкмоль/л, калий 4,84 мэкв/л, натрий 139 ммоль/л, АЛТ, кальций, фосфор сыворотки в норме. При УЗИ определялось умеренное увеличение размеров почек (левая почка: 62 × 26 мм, правая почка: 60 × 26 мм), гиперэхогенность почечной паренхимы. Кариотип 46XY. ИФА на антитела к возбудителям цитомегалии, токсоплазмоза, простого герпеса (тип 1 и 2), краснухи – отрицательные. HBsAg в сыворотке не обнаружен. Не было выявлено антител к вирусу гепатита С и ВИЧ. Реакция Вассермана отрицательная у ребенка и у матери. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции, Эхо-КГ, нейросонография не выявили отклонений. Глюкозурия и аминокацидурия отсутствуют. Значительные изменения были найдены окулистом: с обеих сторон определяются остатки эмбриональной зрачковой мембраны – деформирующие зрачок при мидриазае, двустороннее сходящееся косоглазие, двусторонняя миопия высокой степени (более 20 диоптрий) и пятна депигментации на глазном дне.

### Результаты морфологического исследования почечной ткани

Нефробиопсия была проведена в возрасте 124 дня.

Протокол морфологического исследования:

*Световая микроскопия* (рис. 1) проведена на 60 клубочках с использованием следующих окрасок: гематокси-

лин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону, серебрение по Джонсу. Все клубочки имеют признаки незрелости разной степени выраженности. Просветы капиллярных петель хорошо видны. Стенки капилляров одноконтурные. В клубочках нет проявлений фокально-сегментарного склероза и клеточной гиперцеллюлярности, нет полулуний и явлений адгезии. В цитоплазме некоторых клеток канальцевого эпителия определяются явные признаки вакуолизации. Артерии и артериолы не изменены.

*Электронная микроскопия* (рис. 2, рис. 3):

Ультраструктурное исследование выполнено в биоптате из 7 клубочков. Во всех клубочках отмечаются значительные изменения. Гломерулярная базальная мембрана чрезвычайно неоднородна. В ней наблюдается чередование очень тонких участков шириной до 50 нм и отрезков с причудливыми расширениями в сторону цитоплазмы подоцитов шириной

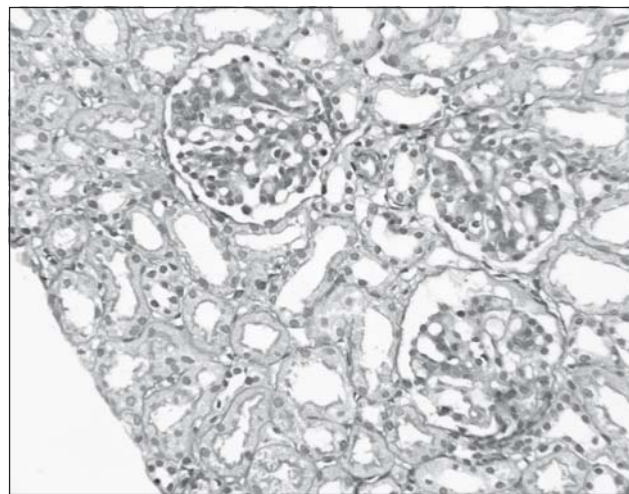


Рис. 1. Световая микроскопия – гематоксилин-эозин.  $\times 250$

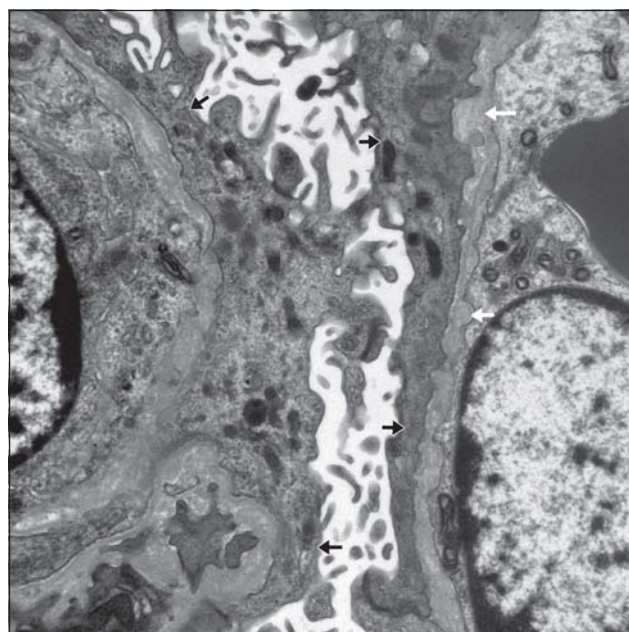


Рис. 2. Электронная микроскопия.  $\times 15000$ . Неровный контур гломерулярной базальной мембраны – белые стрелки. Диффузное слияние малых отростков подоцитов – черные стрелки

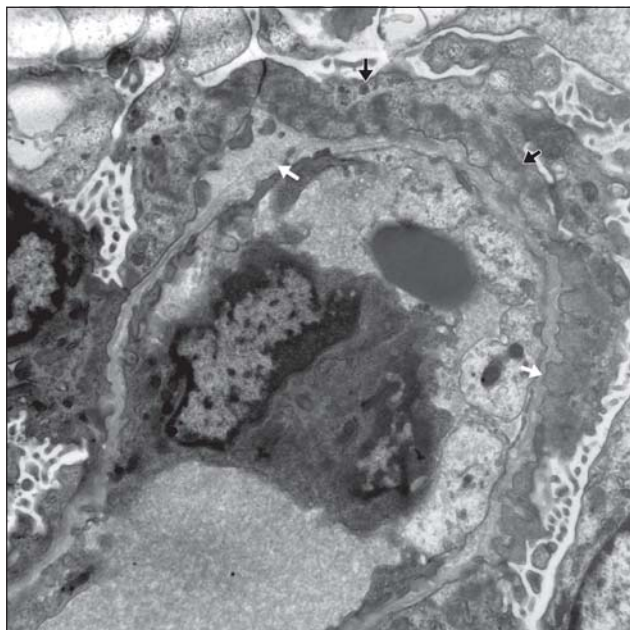


Рис. 3. Электронная микроскопия.  $\times 12\,000$ . Неодинаковая ширина гломерулярной базальной мембраны – белые стрелки. Диффузное слияние малых отростков подоцитов – черные стрелки

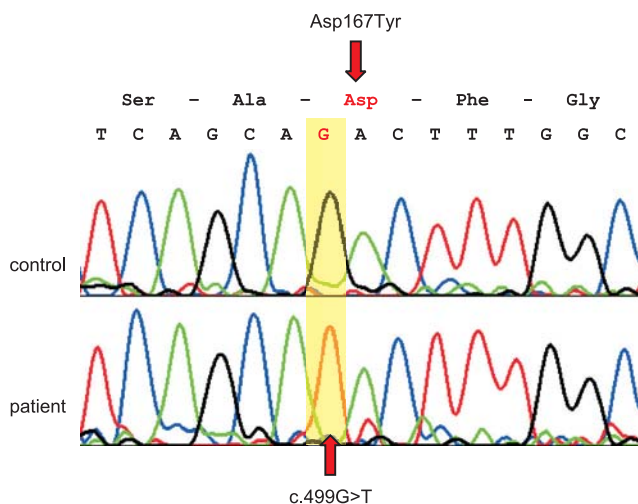


Рис. 4. Электрофореграмма, демонстрирующая гомозиготную нуклеотидную замену в образце пациента по сравнению с контролем

до 200–250 нм. *Lamina densa* на всем протяжении имеет прерывистый контур, слоистое строение и состоит из отдельных фибрилл, не соприкасающихся между собой. Некоторые причудливо расширенные участки гломерулярной базальной мембраны выглядят абсолютно светлыми с отсутствием *lamina densa*. Отмечается диффузное расплавление малых отростков подоцитов. В препарате отсутствуют депозиты иммунокомплексного типа. Базальная мембрана канальцев не изменена.

Морфологический диагноз: врожденная аномалия гломерулярной базальной мембраны.

Комментарии: выявлены значительные ультраструктурные изменения гломерулярной базальной мембраны, которые, тем не менее, не являются специфичными для какого-либо определенного врожденного синдрома.

## Генетическое исследование

Геномная ДНК была экстрагирована из пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге, с использованием набора реагентов QIAamp DNA Micro Kit (Qiagen, Hilden, Germany). В связи с тем, что родители пациента являются близкими родственниками, прежде всего была проверена гомозиготность локуса *LAMB2* на хромосоме 3p21 путем генотипирования микросателлитов этой области. Было определено, что пациент является гомозиготным в участке ДНК, состоящем, по крайней мере, из 20 Мб, включая *LAMB2*-локус. После этого все кодирующие экзоны *LAMB2*-гена, включая области экзон-интронных соединений, были исследованы с помощью прямого секвенирования. У ребенка была выявлена гомозиготная точечная мутация с.499G>T в 5-м экзоне *LAMB2*-гена (рис. 4). Эта мутация вызывает изменение D167Y в молекуле  $\beta_2$ -ламнина (замена 167-й аминокислоты – аспарагина на тирозин) (рис. 4), которое локализовано в VI домене, влияющем на полимеризацию ламнина [7]. Та же мутация в гетерозиготной форме была выявлена у матери пациента.

Экстрагированная ДНК ребенка была также использована для проведения прямого секвенирования всех экзонов и участков экзон-интронных соединений гена *NPHS2* и 8 и 9 экзонов гена *WT1*. В этих генах мутаций не было обнаружено.

## Лечение и наблюдение

Пациенту была назначена заместительная терапия инфузиями 20% альбумина в дозе 1 грамм альбумина на килограмм массы тела внутривенно через день. С антипротеинурической целью больной получал внутрь каптоприл в дозе 0,3 мг/кг в сутки в 3 приема и индометацин 0,8 мг/кг в сутки в 2 приема. В течение последующих 10 дней был получен положительный эффект в виде снижения суточной протеинурии до 400–600 мг в сутки, уменьшения и постепенного купирования отечного синдрома. Внутривенные инфузии альбумина были полностью отменены через 2 недели. В возрасте 11 месяцев (последняя явка в ГУЗ ОДКБ) у ребенка отсутствовали отеки, масса тела 9400 грамм, рост 72 см. Он продолжал получать терапию каптоприлом и индометацином и не имел каких-либо видимых побочных эффектов от данного лечения. Дозы этих препаратов корректировались соответственно увеличивающейся массе пациента. Уровень мочевины сыворотки был 3,1 ммоль/л, креатинина 42 мкмоль/л. Общий белок сыворотки 51 г/л, альбумин сыворотки 20 г/л, холестерин 6,3 ммоль/л. Сохранялась протеинурия от 0,8 до 1,6 г/л и микрогематурия до 20 эритроцитов в поле зрения. Суточная протеинурия была от 600 до 1100 мг.

## Обсуждение

ВНС – это гетерогенная группа заболеваний, в основном генетической природы. Выявление причины и механизма ВНС у конкретного пациента является трудной задачей, решение которой требует тщательного анализа клинико-лабораторных данных, морфологических изменений почечной ткани и данных генетического исследования. У представленного нами пациента диагноз синдрома Пирсона основывался на

комбинации ВНС с неспецифическими врожденными изменениями органа зрения, выявлении структурной аномалии гломерулярной базальной мембраны при электронной микроскопии почечного биоптата и результатах генетического тестирования. Синдром Пирсона был описан как летальная патология вследствие раннего начала почечной недостаточности, причем микрокория являлась почти патогномичным клиническим симптомом. Однако недавно были опубликованы две работы, в которых отмечалась возможная вариабельность глазных аномалий и, в ряде случаев, их отсутствие [2, 4]. Совершенно очевидно, что к настоящему моменту мы не знаем полного спектра клинических манифестаций и морфологических проявлений *LAMB2*-ассоциированных заболеваний. Наше наблюдение представляет довольно «мягкий» вариант синдрома Пирсона с отсутствием типичной микрокории. У нашего пациента наиболее ярким изменением органа зрения является врожденная миопия высокой степени. Описание подобного случая было недавно опубликовано [9]. В связи с этим мы считаем, что сочетание ВНС с любой глазной аномалией (не только микрокорией) заставляет думать о синдроме Пирсона. Можно высказать предположение о том, что относительно легкое течение синдрома у нашего пациента обусловлено точковой missense *LAMB2*-мутацией, которая, по всей вероятности, не приводит к полной потере функции  $\beta_2$ -ламинина и как следствие – более легкому фенотипу. Ряд исследователей ранее наблюдали несколько подобных клинических случаев при других мутациях этого гена [2, 4]. Мутация, выявленная у нашего пациента, видимо, определяет и благоприятный эффект от терапии относительно низкими дозами каптоприла и индометацина. На наш взгляд, синдром Пирсона является важной дифференциально-диагностической категорией у детей с ВНС. Это заболевание остается недостаточно изученным к настоящему моменту, несмотря на то, что было описано еще в 1963 г. [6]. После 2004 г., когда была осуществлена окончательная молекулярная идентификация этого синдрома, отмечается драматическое увеличение числа пациентов, у которых диагностируется данная патология [2, 4, 8–10, 12, 13]. Все это позволяет высказать предположение о том, что в прошлом отмечалась недостаточная диагностика синдрома. Истинная частота этого состояния неизвестна и сейчас, но вполне вероятно, что синдром Пирсона является четвертой наиболее распространенной причиной ВНС после нефротического синдрома финского типа (вызванного дефектом нефрина), аутосомно-рецессивного стероид-резистентного нефротического синдрома (вызванного дефектом подоцина) и синдрома Дениса–Драша (мутация *WT1*). В настоящее время генетичес-

кое исследование *LAMB2* остается малодоступным, что значительно ограничивает возможности его использования. Тем не менее мы считаем, что в ближайшем будущем этот анализ должен быть рекомендован в качестве теста первой линии всем пациентам, у которых ВНС сочетается с патологией органа зрения, а при изолированном ВНС – после исключения мутаций в генах *HPS1*, *NPHS2* и *WT1*.

**Авторы выражают глубокую признательность за помощь морфологу Артуру Коэну (Arthur Cohen, Cedars – Sinai Medical Center, Los Angeles, USA), выполнившего оценку почечных биоптатов; генетику Мартину Зенкеру (Martin Zenker, Institute of Human Genetics, University of Erlangen–Nuremberg, Erlangen, Germany), проводившему молекулярное исследование *LAMB2*, и генетику Кристоферу Влангосу (Christopher Vlangos, Department of Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor, USA), осуществившему молекулярный анализ *NPHS2* и *WT1*.**

### Литература

1. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993; 7 (4): 347–353.
2. Hasselbacher K. et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int* 2006; 70 (6): 1008–1012.
3. Jalanko H., Kääriäinen H., Norio R. Nephrotic disorders. In: Principles and practice of Medical Genetics. Ed. D.L. Rimo et al. Churchill Livingstone: London, 2002: 1708–1719.
4. Matejas V. et al. A syndrome comprising childhood-onset glomerular kidney disease and ocular abnormalities with progressive loss of vision is caused by mutated *LAMB2*. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3283–3286.
5. Mucha B. et al. Congenital nephrotic syndrome is primarily caused by mutations in nephrin, podocin and *WT1*. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 365A.
6. Pierson M. et al. [an Unusual Congenital and Familial Congenital Malformative Combination Involving the Eye and Kidney]. *J Genet Hum* 1963; 12: 184–213.
7. Timmgal P. et al. Laminins: structure and genetic regulation. *Microsc Res Tech* 2000; 51 (3): 214–227.
8. Van De Voorde R. et al. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006; 118 (2): e501–505.
9. Wübl E. et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; in press.
10. Zenker M. et al. Demonstration of two novel *LAMB2*-mutations in the original Pierson syndrome family reported 42 years ago. *Am J Med Genet A* 2005; 138 (1): 73–74.
11. Zenker M. et al. Human laminin {beta} 2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (21): 2625–2632.
12. Zenker M. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 130A (2): 138–145.
13. Zurowska A., Zaluska-Lesniewska I., Zenker M. *LAMB2*-gene mutation as a cause of congenital nephrotic syndrome with distinct eye abnormalities and hypotonia. *Przegl Lek* 2006; 63 (Suppl. 3): 37–39.