

52. Reusz G, Szabo A, Fekete A. Nephrotic syndrome in childhood. *Orv Hetil* 2006; 147 (47): 2251–2260.
53. Sanna-Cberchi S, Somenzi D, Carnevali ML et al. Recurrent autosomal-dominant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 70 (9): 1664–1665.
54. Saven L. Organogenesis in the Kidney. Cambridge University Press: Cambridge, 1997.
55. Schwartz M.M. et al. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1900–1907.
56. Shankland S.J., Al-Douabji M. Cell cycle regulatory proteins in glomerular disease. *Exp Nephrol* 1999; 7: 207–211.
57. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131–2147.
58. Sbatat I.F., Schoeneman M., Flynn J.T. et al. Association of steroid and cyclosporine resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (6): 834–839.
59. Shib N.Y., Li J., Cotran R. et al. CD2AP localizes to the slit diaphragm and binds to nephrin via a novel C-terminal domain. *Am J Pathol* 2001; 159: 2303–2308.
60. Smeets B., Steenbergen M.L., Dijkman H.B. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of collapsing focal segmental glomerulosclerosis in Thy-1.1 transgenic mice. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3087–3097.
61. Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2006; 70: 1783–1792.
62. Stokes M.B., Markowitz G.S., Lin J. et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690–1702.
63. Tanawattanachaoren S. et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1166–1174.
64. Thomas D.B., Franceschini N., Hogan S.L. et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920–926.
65. Tomlinson L. et al. Acute cytomegalovirus infection complicated by collapsing glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 187–189.
66. Valeri A., Barisoni L., Appel G.B. et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study. *Kidney Int* 1996; 50: 1734–1746.
67. Varghese S.A., Powell T.B., Budisaljevic M.N. et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 913–922.
68. Woroniecki R.P., Sbatat I.F., Supe K. et al. Urinary Cytokines and Steroid Responsiveness in Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Am J Nephrol* 2007; 28 (1): 83–90.

## Синдром Пирсона: новый вариант врожденного нефротического синдрома (Обзор литературы)

**М.Ю. Каган**

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

### Pierson syndrome: a novel variant of congenital nephrotic syndrome

*Review*

**M.Iu. Kagan**

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

Врожденный нефротический синдром (ВНС) развивается в первые 3 месяца жизни и объединяет гетерогенную группу заболеваний. Первичный ВНС имеет в большинстве случаев генетическую природу, в то время как вторичные варианты наиболее часто вызываются перинатальными инфекциями [2].

За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в изучении молекулярных основ гломерулярных заболеваний. Было определено, что наиболее частыми генетическими причинами ВНС являются мутации в генах *HPHS1*, *NPHS2* и *WT1* [4]. Тем не менее у ряда пациентов с изолированным ВНС и особенно у детей с синдромными формами этиология болезни до сих пор остается неизвестной. Эти случаи продолжают интенсивно исследоваться. Одним из самых важ-

ных недавних достижений в понимании молекулярных механизмов ВНС является открытие мутаций гена *LAMB2*, кодирующего  $\beta_2$ -ламинин, как причины, лежащей в основе синдрома Пирсона (Pierson syndrome – OMIM # 609049) [18].

Ламинин, один из основных компонентов базальных мембран, был открыт в 1979 г. в экстракте, полученном из экстрацеллюлярного матрикса опухолевых клеток [13]. Было установлено, что молекула ламинина образуется в результате взаимодействия (полимеризации) трех отдельных полипептидных цепей:  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ . В последующем с помощью иммуногистохимического исследования у млекопитающих удалось идентифицировать пять различных  $\alpha$ -цепей ( $\alpha_1$ – $\alpha_5$ ), четыре  $\beta$ -цепи ( $\beta_1$ – $\beta_4$ ) и три  $\gamma$ -цепи ( $\gamma_1$ – $\gamma_3$ ) и опреде-

**Телефон:** 8-3532-572004. **Каган Михаил Юдович**  
**E-mail:** mkaganorenburg@yahoo.com

лить, что каждая из этих одиннадцати цепей кодируется самостоятельным геном [14]. Теоретически комбинации этих цепей в гетеротримере могут образовать 45 изомеров ламинина. В природе, тем не менее, имеются ограничения возможных комбинаций. Например,  $\gamma_2$ -цепь может объединяться только с  $\alpha_3$ - и  $\beta_3$ -цепями и т. д. К настоящему моменту известны 15 изоформ ламинина, которые в различных тканях служат основой для взаимодействия всех компонентов базальных мембран, включая коллаген 4-го типа, нидоген и протеогликаны. Ламинины, кроме того, влияют на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, прилегающих к базальным мембранам [14].

Ламинин-521 (ламинин-11 по старой номенклатуре), состоящий из  $\alpha_5$ -,  $\beta_2$ - и  $\gamma_1$ -цепей, является одним из важнейших гликопротеинов гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и играет важную роль в ее структуре и функции. В середине 90-х гг. были изучены мыши с полным дефицитом  $\beta_2$ -ламинина (*Lamb2*<sup>-/-</sup>), у которых с рождения отмечался нефротический синдром в сочетании с патологией сетчатки, нейромышечными нарушениями, отставанием в развитии и смертью от параличей на 3–4-й неделе жизни [10, 11]. В 2004 г. M. Zenker et al. описали 11 детей из двух, не связанных между собой, семей в Турции и в Ливане [20]. Все пациенты были рождены от близкородственных браков и имели одинаковую клиническую картину в виде сочетания врожденного нефротического синдрома (ВНС) с комплексом аномалий органа зрения, самым ярким из которых была микрокория. Все эти больные умерли к двухмесячному возрасту от терминальной хронической почечной недостаточности. При аутопсии в почечной ткани был выявлен диффузный мезангиальный склероз. Используя гомозиготное картирование членов этих семей, авторы смогли определить предполагаемый локус на хромосоме 3p. Эта область содержала ген *LAMB2*, мутации которого, как было показано ранее, являются причиной ВНС у гомозиготных мышей [11]. В дальнейшем методом прямого секвенирования авторы установили, что у всех пациентов имелись гомозиготные мутации в расположенном на хромосоме 3p21 гене *LAMB2*. Это были нонсенс-мутации 3015delG и R1562X, приводящие к полному отсутствию  $\beta_2$ -ламинина, что было доказано при посмертном иммуногистохимическом исследовании его экспрессии в тканях почек и глаза [18]. Клинические и морфологические изменения, обнаруженные у данных пациентов, были абсолютно идентичны случаям, которые впервые описали в 1963 г. M. Pierson et al. [12]. Авторы наблюдали двух родных братьев, у которых имелось сочетание врожденного нефротического синдрома (ВНС) и специфических аномалий органа зрения. В дальнейшем другими авторами были опубликованы еще несколько похожих случаев, однако потребовалось более 40 лет, для того чтобы доказать, что речь идет об отдельном наследственном аутосомно-рецессивном заболевании, которое сейчас известно как синдром Пирсона (OMIM # 609049). В своей оригинальной работе M. Pierson et al. (1963) подробно описали все клинические и гистопатологические проявления данной болезни: поражение почек, дебютировавшее в неонатальном периоде нефротическим синдромом с быст-

рым развитием хронической почечной недостаточности и смертью в первые недели жизни. Была представлена аутопсийная картина гистологических изменений почечной ткани в виде диффузного мезангиального склероза. Очень своеобразной была патология органа зрения. Клинически определялись узкие, не реагирующие на свет и атропин, зрачки вследствие аплазии или атрофии *m. dilatator pupillae*. Аутопсия, однако, продемонстрировала, что глазной фенотип не ограничивается только микрокорией и представлен комплексом пороков развития, включая аномалии хрусталика, атрофию цилиарных мышц, изменения роговицы и сетчатки [12]. M. Zenker et al. решили в 2005 г. определить, имели ли дети, описанные Пирсоном в оригинальной статье, дефект  $\beta_2$ -ламинина. Прямых доказательств получить было невозможно, т. к. биологический материал от пациентов был не доступен для исследования в связи с их давней смертью в неонатальном периоде. Тем не менее авторам удалось найти и обследовать живых членов семей этих больных. В генетическом тестировании приняли участие мать и родная сестра пациентов, родная сестра их отца (тетя) и родной брат матери (дядя). Родители этих детей не были родственниками. Мать к 2005 г. была 79-летней женщиной. В раннем детстве она перенесла эпизод острого, вероятно, постстрептококкового гломерулонефрита, от которого полностью выздоровела, не имея в последующем каких-либо болезней почек. Отец пациентов умер в возрасте 60 лет от рака желудка. У него не отмечалось ни заболеваний почек, ни патологии органа зрения. У обследованных родственников были выявлены две мутации *LAMB2*: по одной с материнской и с отцовской линий. У матери пациентов, которая, как предполагалось, должна была быть облигатным гетерозиготным носителем, была выявлена гетерозиготная мутация с.2067C → G в 16-м экзоне, создающая стоп-кодон (Y689X). Здоровая сестра пациентов не являлась носителем материнской мутации и у нее не было выявлено никаких других значимых изменений в гене *LAMB2*.

Однако сестра отца (тетя пациентов), 77-летняя женщина, оказалась носителем другой гетерозиготной нонсенс-мутации с.1122T → A в 9-м экзоне (C374X). У брата матери (дядя пациентов) *LAMB2*-мутаций обнаружено не было. Авторы исследования трактовали эти данные как косвенные доказательства того, что больные, описанные Пирсоном, были компаунд-гетерозиготными по двум нонсенс-мутациям, что привело к полному отсутствию  $\beta_2$ -ламинина. Кроме того, данное исследование продемонстрировало, что обычное гетерозиготное носительство в паре с нормальным аллелем, по всей вероятности, не является фактором, предрасполагающим к заболеваниям почек или глаз [19]. Таким образом, первые документированные случаи синдрома Пирсона представляли больных с нонсенс-мутациями, умерших в раннем возрасте от терминальной уремии. Причем пациенты были как гомозиготными, так и компаунд-гетерозиготными [12, 18–20].

В дальнейшем были описаны дети с подобными мутациями, которые благодаря заместительной почечной терапии пережили период грудного возраста. У всех этих пациентов развивалась прогрессирующая

слепота и тяжелые неврологические нарушения в виде задержки психомоторного развития и выраженной мышечной гипотонии. Эти проявления были расценены не как осложнение ХПН, а как результат генетического дефекта, тем более что это соотносилось с выраженной экспрессией  $\beta_2$ -ламинина в структурах глаза и нервной системы в норме [5, 7, 16, 17] и с наблюдением за мышами *Lamb2*<sup>-/-</sup> в эксперименте [10, 11]. Таким образом, первые идентифицированные случаи этой болезни соответствовали классической форме синдрома Пирсона с мутациями, приводящими к преждевременному обрыву трансляции и ассоциированным с полным отсутствием экспрессии данного белка. Тем не менее нельзя было исключить возможность мутаций, сохраняющих остаточную функцию и проявляющихся более легким фенотипом. В 2006 г. были опубликованы две работы, демонстрирующие более легкие клинические случаи [3, 8]. Большинство представленных в них пациентов имели точковые миссенс-мутации (с.961T → C; с.4140C → A; с.4177C → T) и поражение тех же самых органов, однако течение заболевания у них отличалось от классического описания синдрома Пирсона меньшей тяжестью и более поздним возникновением ренальных и глазных проявлений и отсутствием отставания в психомоторном развитии. В этой же группе было два пациента с мутацией с.737G → A, имевших изолированный ВНС без глазных аномалий [3]. В 2007 г. нами был описан единственный документированный к настоящему моменту случай синдрома Пирсона в России [1, 6]. У нашего пациента отмечалась гомозиготная точковая миссенс-мутация с.499G → T в 5-м экзоне *LAMB2*, вызывающая миссенс-изменение в молекуле  $\beta_2$ -ламинина – D167Y (замена 167-й аминокислоты аспарагина на тирозин). Этот аминокислотный остаток локализован в VI домене, который важен для полимеризации ламинина. Данная мутация находится в эволюционно консервативной части белка и замененный аспарагин присутствует в 167-й позиции в молекуле  $\beta_2$ -ламинина у различных биологических видов (мышь, курица и т. д.) и в человеческих  $\beta_1$ - и  $\beta_3$ -ламининах. Наш пациент имел соответствующее возрасту психомоторное развитие, и хроническая почечная недостаточность у него сформировалась только к возрасту 19 месяцев. Тремя месяцами ранее у него возникла двухсторонняя отслойка сетчатки с полной потерей зрения левого глаза. Тем не менее этот случай является проявлением более легкого фенотипа, чем при классическом синдроме Пирсона и является третьим описанным случаем, при котором функция почек сохранялась к возрасту 1 год [1, 6, 8, 17].

#### Гистопатологические изменения почечной ткани

Морфологические изменения почек при синдроме Пирсона у человека мало сопоставимы с моделью заболевания у животных. У большинства известных к настоящему моменту пациентов отмечался диффузный мезангиальный склероз, сопровождающийся в ряде случаев формированием полулуний [8, 12, 15, 17–20]. В то же время морфологические изменения в почках у мышей больше соответствуют минимальным

изменениям [11], что, вероятно, связано с разным значением  $\beta_2$ -ламинина для развития почек у мышей и у человека. Дезорганизация коллагена и протеогликанов, которая наблюдается при диффузном мезангиальном склерозе, может быть объяснена нарушением взаимодействия между основными компонентами ГБМ при отсутствии  $\beta_2$ -ламинина. Формирование полулуний у некоторых таких пациентов, вероятно, связано с повышенной хрупкостью поврежденной ГБМ и эксудацией плазменных белков через мембрану в просвет капсулы Шумлянского–Боумена. Важно отметить, что у пациента, описанного нами, морфологические изменения почечной ткани отличались от предыдущих случаев [1, 6]. Тот факт, что при световой микроскопии гломерулы выглядели нормальными, заставляет думать о том, что диффузный мезангиальный склероз является не единственным морфологическим проявлением поражения почек при  $\beta_2$ -ламининопатии. Данные ультраструктурного исследования приводятся только в отдельных описанных случаях, причем изменения в одном из предыдущих описаний соответствовали монотонно тонкой ГБМ [15]. У нашего пациента отмечалось более серьезное повреждение, представленное участками утолщений, расслоений и полной дезорганизации ГБМ, расщеплением *lamina densa* на отдельные, не соприкасающиеся между собой фибриллы.

Важно отметить, что все пациенты с более легким фенотипом имели хотя бы одну мутацию, не обрывающую трансляцию, в то время как все пациенты с тяжелыми проявлениями синдрома имели две «усеченных» (truncated) мутаций. Тем не менее следует признать, что к настоящему моменту не известен весь спектр возможных клинических и морфологических проявлений при  $\beta_2$ -ламининопатии и несомненно значительная вариабельность как ренального, так и глазного фенотипа. Причем тяжесть поражения почек не всегда параллельна тяжести поражения органа зрения. Вариабельность проявлений синдрома, вероятно, является отражением корреляций между генотипом и фенотипом. Тем не менее нельзя исключить модифицирующего влияния на фенотип других, еще неизвестных генов и/или экологических факторов.

Поэтому очень важным является дальнейшее сопоставление данных генетического исследования с результатами длительного наблюдения за всеми известными пациентами для определения прогностических маркеров различной экспрессии фенотипа.

Интересным представляется и вопрос о том, может ли синдром Пирсона быть трехаллельной болезнью? Ведь при другой хорошо изученной ламининопатии, врожденном буллезном эпидермолизе, повреждение ламинина-332 может быть вызвано дефектом любой из трех его цепей, т. е. мутациями *LAMA3*, *LAMB3* или *LAMC2*, тогда как патология ламинина-521 сейчас ассоциируется только с  $\beta_2$ -ламининопатией. По всей вероятности, это различие может быть связано с тем, что все цепи ламинина-332 имеют одинаковую экспрессию, ограниченную базальными мембранами кожи и слизистой и, напротив, цепи  $\alpha_5$  и  $\gamma_1$ , партнеры цепи  $\beta_2$  в ламинине-521, имеют значительно более широкую экспрессию в тканях по сравнению с самой  $\beta_2$ -цепью. Поэтому можно предположить, что патоло-

гия цепи  $\alpha_5$  и особенно  $\gamma_1$  может быть просто несовместима с жизнью [9].

Таким образом, синдром Пирсона является еще одним, недавно идентифицированным вариантом врожденного нефротического синдрома. К настоящему моменту опубликовано исследование, которое показало, что в европейской популяции это заболевание занимает четвертое место среди наиболее распространенных причин ВНС после нефротического синдрома финского типа (вызванного дефектом нефрина), аутосомно-рецессивного стероид-резистентного нефротического синдрома (вызванного дефектом пододина) и синдрома Дениса–Драша (мутация *WT1*) [4]. В связи с чем становится очевидным, что тщательный офтальмологический осмотр необходимо осуществлять при обследовании любого ребенка с ВНС. В случае выявления патологии органа зрения у пациента должен предполагаться синдром Пирсона и ему в качестве теста первой линии обязательно проведение генетического анализа *LAMB2*. Принимая во внимание тот факт, что  $\beta_2$ -ламининопатия может протекать и без поражения органа зрения [3], данное исследование должно выполняться и у детей с изолированным ВНС, после исключения мутаций в генах *HPHS1*, *NPHS2* и *WT1*. Ультраструктурные изменения гломерулярной базальной мембраны являются важным маркером синдрома Пирсона, и их выявление у пациента с изолированным ВНС также предполагает выполнение генетического исследования *LAMB2* в первую очередь.

### Литература

1. Коган М.Ю., Бервина Н.Н., Жанетова А.А. Случай «мягкого» варианта синдрома Пирсона. Нефрология и диализ 2007; 9 (2): 198–201.
2. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993; 7 (4): 347–353.
3. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V. et al. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 1008–1012.
4. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1* and *LAMB2*). *Pediatrics* 2007; 119: e907–e919.
5. Hunter D.D., Sbab V., Merlie J.P., Sanes J.R. A laminin-like adhesive protein concentrated in the synaptic cleft of the neuromuscular junction. *Nature* 1989; 338: 229–234.
6. Kagan M., Coben A.H., Matejas V. et al. A milder variant of Pierson syndrome. *Pediatric Nephrology* 2007; 18 [Epub ahead of print].
7. Libby R.T., Champiaud M.F., Claudepierre T. et al. Laminin expression in adult and developing retinae: Evidence of two novel CNS laminins. *J Neurosci* 2000; 20: 6517–6528.
8. Matejas V., Al-Gazali L., Amirlak I., Zenker M. 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: 3283–3286.
9. Miner J.H., Yurchenco P.D. Laminin functions in tissue morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 255–284.
10. Noakes P.G., Gautam M., Mudd J. et al. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking s-laminin/laminin beta 2. *Nature* 1995; 374: 258–262.
11. Noakes P.G., Miner J.H., Gautam M. et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin beta 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin beta 1. *Nat Genet* 1995; 10: 400–406.
12. Pierson M., Cordier J., Hervouet F., Rauber G. An Unusual Congenital and Familial Congenital Malformative Combination Involving the Eye and Kidney. *J Genet Hum* 1963; 12: 184–213.
13. Timpl R., Robde H., Robey P.G. et al. Laminin: a glycoprotein from basement membranes. *J Biol Chem* 1979; 254: 9933–9937.
14. Timmgal P., Smyth N., Paulsson M., Ott M.C. Laminins: structure and genetic regulation. *Microsc Res Tech* 2000; 51: 214–227.
15. VanDeVoorde R., Witte D., Kogan J., Goebel J. Pierson syndrome: a novel cause of congenital nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 501–505.
16. Wang T.H., Lindsey J.D., Weinreb R.N. Laminin subtype distribution in the human ciliary body. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* 1994; 35: 3776–3782.
17. Wubli E., Kogan J., Zurowska A. et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 311–319.
18. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin {beta}2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2625–2632.
19. Zenker M., Pierson M., Jonveaux P., Reis A. Demonstration of two novel *LAMB2* mutations in the original Pierson syndrome family reported 42 years ago. *Am J Med Genet Part A* 2005; 138A: 73–74.
20. Zenker M., Tralau T., Lemert T. et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 138–145.