

Патология почек при синдроме Таунс-Брокса

Литературный обзор и клиническое наблюдение

А.М. Хохлова, В.А. Обухова, В.В. Длин

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Хохлова А.М., Обухова В.А., Длин В.В. Патология почек при синдроме Таунс-Брокса. Литературный обзор и клиническое наблюдение. Нефрология и диализ. 2023. 25(1):102-110. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-102-110

Kidney involvement in the Townes-Brocks syndrome

Literature review and clinical observation

A.M. Khokhlova, V.A. Obukhova, V.V. Dlin

M.S. Ignatova Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named, Veltishev Research & Clinical Institute for Pediatrics and Children Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya str., Moscow, 2125412, Russian Federation

For citation: Khokhlova A.M., Obukhova V.A., Dlin V.V. Kidney involvement in the Townes-Brocks syndrome. Literature review and clinical observation. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(1):102-110. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-102-110

Ключевые слова: синдром Таунс-Брокса, двусторонняя гипоплазия почек, тубулярная дисфункция, хроническая болезнь почек

Резюме

Синдром Таунс-Брокса (ТБС) (OMIM #107480) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с мутацией в гене *SALL1*. ТБС характеризуется варибельным сочетанием врожденных пороков развития, основными из которых являются аномалии аноректальной области, большого пальца кисти и наружного уха. Учитывая ключевую роль, которую *SALL1* играет в нефрогенезе в качестве фактора транскрипции, аномалии развития почек и мочевыводящих путей (САКУТ) также могут встречаться у пациентов с ТБС. Они относятся к дополнительным критериям синдрома наряду с тугоухостью, врожденными пороками развития стоп, глаз и сердечно-сосудистой системы. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение девочки с патологией почек в рамках ТБС при отсутствии полноценной триады признаков. У нее присутствовал лишь один большой критерий (добавочная дистальная фаланга большого пальца кисти), два малых критерия (двусторонняя гипоплазия почек и дефект строения переднего листка радужки) и признаки тубулярной дисфункции (низкомолекулярная протеинурия, глюкозурия). Отмечалось также снижение фильтрационной функции почек до ХБП С3а (рСКФ=52 мл/мин/1,73 м²). При проведении полноэкзомного секвенирования у девочки был выявлен не описанный ранее в литературе вариант в гене *SALL1* (chr16:51175421G>A) с.712C>T (p.Gln238Ter) в гетерозиготном состоянии, который был валидирован секвенированием по Сэнгеру, что позволило подтвердить диагноз ТБС. Тот же вариант в гене *SALL1*

Адрес для переписки: Анна Михайловна Хохлова
e-mail: ann.kechina@gmail.com

Corresponding author: Dr. Anna Khokhlova
e-mail: ann.kechina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8859-854X>

(chr16:51175421G>A) был в последующем идентифицирован у матери в сочетании с клиническими проявлениями синдрома в виде двусторонней гипоплазии почек со снижением фильтрационной функции (рСКФ=40,3 мл/мин/1,73 м²), что позволяет говорить о семейном случае ТБС.

Abstract

Townes-Brocks syndrome (TBS, OMIM #107480) is a rare disease with autosomal dominant inheritance caused by pathogenic variants in the *SALL1* gene. TBS is characterized by a variable combination of congenital anomalies, the major of which are imperforate anus, dysplastic ears, and thumb malformations. Due to the essential role of *SALL1* in kidney development as a transcription factor, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) could be also observed in patients with TBS. They belong to the minor signs of the syndrome, such as hearing loss, foot malformations, ocular features, and congenital heart disease. In this article, we present a clinical observation of a child with renal involvement as an exhibition of TBS with the absence of the full classical triad. The child had only one (bifid thumb) out of 3 major features, 2 minor signs (bilateral kidney hypoplasia, iris defect), and tubular dysfunction (low-molecular proteinuria, glucosuria). Progression to CKD grade 3a (eGFR 52 ml/min/1.73 m²) in the index case was remarkable. The whole exome sequencing identified a novel heterozygous nonsense variant (chr16:51175421G>A) c.712C>T (p.Gln238Ter) in the *SALL1* gene, which was validated by Sanger sequencing, and diagnosis of TBS was confirmed. The same *SALL1* variant (chr16:51175421G>A) was identified in her mother with a combination of clinical features of the syndrome, such as bilateral kidney hypoplasia with decreased glomerular filtration (eGFR 40.3 ml/min/1.73 m²), that suggested a familial case of TBS.

Key words: Townes-Brocks syndrome, bilateral kidney hypoplasia, tubular dysfunction, chronic kidney disease

Введение

В 1972 году Townes P.L. и Brocks E.R. впервые описали наследственный синдром, включающий в себя аноректальный порок развития, аномалии кистей и стоп, наружного уха и нейросенсорную тугоухость [1]. В последующих исследованиях была выявлена связь между мутацией в гене *SALL1* и развитием данного симптомокомплекса [2-5]. Дальнейшие публикации продемонстрировали вариабельность проявлений ТБС, заключающуюся в возможном наличии пороков развития различных органов и систем, в том числе органов мочевыделительной системы [6, 7].

Синдром Таунс-Брокса относится к орфанным заболеваниям и встречается крайне редко, в силу чего сложно оценить его истинную распространенность. Единственные статистические данные были опубликованы Powell C.M. et al. в 1999 году, согласно которым предполагаемая частота встречаемости данного синдрома составила – 1:250 000 [8]. В настоящее время описано более 150 клинических случаев с синдромом Таунс-Брокса [9].

Большинством авторов выделяются основные признаки [9, 10] или так называемые «большие критерии» ТБС¹, которые составляют триаду:

- 1) Пороки развития аноректальной области (анальный стеноз, анальная атрезия, дистопия ануса, ректовагинальный или ректоуретральный свищ и др.) [6, 7, 9, 10];
- 2) Порок развития большого пальца кисти при отсутствии гипоплазии лучевой кости (преаксиальная полидактилия, раздвоенный или трех-

фаланговый большой палец, гипопластический большой палец и др.) [6, 7, 9, 10];

- 3) Порок развития наружного уха – преаурикулярные выросты, складки или ямки, микроотия, «ухо сатира» (выгнутая кверху ушная раковина в виде острия) и др. [6, 7, 9, 10].

В качестве дополнительных признаков [9, 10] или «малых критериев»¹ синдрома рассматриваются нейросенсорная и/или кондуктивная тугоухость, а также пороки развития следующих органов:

- 1) почек и мочевыводящих путей: агенезия, гипоплазия и мультикистозная дисплазия почек, подковообразная почка, ротированные почки, а также пороки развития мочеточников и мочеиспускательного канала (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, клапан задней уретры) и др. [9-12];
- 2) половых органов: крипторхизм, гипоспадия, аплазия влагалища, аномалии развития матки др. [6, 7, 11];
- 3) сердца: общий артериальный ствол, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, атрезия клапана легочной артерии и др. [13];
- 4) скелетные аномалии в виде патологии стоп – косолапость, плоскостопие, перекрывающиеся пальцы (II и IV над III) и синдактилия и др. (сросшиеся ребра, дополнительные шейные ребра) [10];
- 5) глаз: микрофтальмия, колобома радужной оболочки и хориоретинальная колобома с потерей зрения, пластинчатая катаракта и др. [14].

При ТБС также были описаны, однако не отнесены к основным или дополнительным признакам: отставание в психо-речевом развитии, постнатальная задержка роста, паралич черепно-мозговых нервов

¹ Kohlhase J. Townes-Brocks syndrome. GeneReviews® 2016 [Internet]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1445/>

(VI и VII нервы), гипоплазия дорсальной части мозолистого тела, гипотиреоз [6, 7, 9, 14].

Количество необходимых критериев для постановки клинического диагноза пока еще точно не установлено. Согласно Liberalesso P.B.N. et al., это возможно при наличии двух основных признаков или одного из них в сочетании с отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию [10]. Kohlhase J. et al. (2016)¹ предлагают выставлять клинический диагноз ТБС, если присутствуют все три больших критерия, или же два больших в совокупности с неопределенным числом малых при отсутствии исключяющих ТБС признаков (гипоплазия лучевой кости, выявленная клиническим или рентгенографическим методом исследования; расщелина губы и/или неба). Однако большинством авторов признается приоритетность молекулярно-генетического метода исследования для обнаружения патогенного варианта в гене *SALL1* в гетерозиготном состоянии, в особенности при отсутствии необходимого числа клинических признаков [6, 7, 9, 10].

Ген *SALL1* (sal/spalt – подобный фактор транскрипции – 1) локализован на длинном плече 16 хромосомы в положении 12.1 (16q12.1) [15]. Он является ортологом гомеотического гена *Drosophila melanogaster sal* (spalt). Как и другие гены семейства *SALL* (*SALL2*, *3* и *4*), он выступает в качестве важного регулятора эмбриогенеза и играет фундаментальную роль в развитии человека. Наибольшая экспрессия *SALL1* наблюдается в предшественниках органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, центральной нервной системы и конечностей [16-19]. Последние исследования указывают также на участие *SALL1* в процессе образования первичных ресничек за счет взаимодействия с супрессорами цилиогенеза (CCP110 и CEP97). Это, в свою очередь, объясняет схожесть клинических проявлений ТБС с заболеваниями из группы цилиопатий [20, 21].

ТБС наследуется по аутосомно-доминантному типу. Спорадические случаи в семье объясняются мутациями *de novo* или мозаицизмом клеток зародышевой линии у родителей [10, 19]. В настоящее время идентифицировано около 60 патогенных вариантов в гене *SALL1*, ассоциированных с развитием ТБС [9]. Все выявленные патогенные варианты были расположены в экзоне 2 или интроне 2 гена *SALL1*, при этом большая часть из них была локализована в области первого домена «цинкового пальца», кодируемого экзоном 2 [6, 7]. Наиболее частым вариантом *SALL1* мутации является с.826C>T, (p.Arg276X), которая в большинстве случаев ассоциирована с наличием полной триады клинических признаков [9, 22].

Большая часть патогенных вариантов в гене *SALL1* относятся к нонсенс-мутациям, которые приводят к развитию ТБС в результате гаплонедостаточности (эффект мутантного аллеля не ком-

пенсруется действием нормального) [23, 24]. Это происходит благодаря работе так называемого нонсенс-опосредованного распада, который предотвращает накопление аномальных белков. Однако часть *SALL1*-мутаций, включая наиболее частую из них – с.826C>T (p.Arg276X), устойчивы к действию данного механизма [16, 25, 26]. Синтезируемые таким образом укороченные мутантные белки вызывают доминант-негативный эффект разной степени выраженности, что может объяснять фенотипическую гетерогенность проявлений ТБС [25, 26].

У нормально функционирующего белка *SALL1* основные домены-репрессоры транскрипции располагаются на N-конце и в центральной области [15]. Аномально синтезированные белки зачастую сохраняют N-концевой домен, который способен взаимодействовать с комплексом ремоделирования нуклеосом и деацетилирования гистонов (dNuRD), но не имеют «центральной части», которая опосредует взаимодействие хроматин-ДНК за счет доменов по типу «цинковых пальцев» [16, 26]. Доминант-негативный эффект таких белковых структур опосредован тем, что они способны взаимодействовать с другими факторами транскрипции и образовывать димеры с полноразмерными белками *SALL1*, снижая их функциональную активность. Таким образом, данный вариант мутаций зачастую ассоциирован с более тяжелым фенотипическим проявлением ТБС, чем вариант с гаплонедостаточностью, за счет снижения количества функционально активного белка более чем на 50% от исходного [16, 25, 26].

Роль гена *SALL1* в эмбриогенезе почек была продемонстрирована в экспериментальных моделях у животных *in vivo* [27, 28]. Как было показано, его наивысшая экспрессия наблюдается на ранней стадии эмбриогенеза, когда происходит взаимодействие мочеточникового зачатка и метанефральной мезенхимы, двух важнейших участников процесса образования окончательной почки – метанефроса. Данный процесс опосредуется взаимной передачей сигналов клетками выше названных структур [29-31].

Клетки метанефральной мезенхимы вырабатывают глимальный нейротрофический фактор (glial-like derived neurotrophic factor, GDNF), который выступает в качестве хемоаттрактанта для клеток мочеточникового зачатка и инициирует его рост в нужном направлении. Экспрессия GDNF регулируется работой множества транскрипционных факторов, в частности EYA1 [31]. Было показано, что *SALL1* входит в регуляторный комплекс SIX1/EYA1/SALL1, в котором он выступает в качестве мишени для синергетического воздействия (активации) SIX1 и EYA1 в процессе нефрогенеза [15].

Проникая в мезенхиму, зачаток мочеточника экспрессирует *WNT9B*, который определяет дальнейшее формирование пула клеток-предшественников нефронов из клеток мезенхимы [30-32]. Однако для инициации ветвления мочеточникового зачатка

необходимо своевременное подавление экспрессии данного гена в области «верхушки», что осуществляется благодаря экспрессии *SALL1* клетками мезенхимы. Ограниченная таким образом экспрессия *WNT9B* определяет не только инициацию ветвления мочеточника, но и правильное формирование клеток-предшественников [29].

Также было показано, что *SALL1* участвует в поддержании баланса между самообновлением и дифференцировкой клеток-предшественников нефронов. Благодаря взаимодействию с таргетными белками *SALL1* выступает в качестве активатора в *SIX2*-положительных клетках-предшественниках (таргетный белок – *SIX2*) и репрессора в *SIX2*-негативных дифференцирующихся клетках (таргетный белок – *Mi2/NuRD*). Таким образом, он препятствует ускоренной дифференцировке и раннему истощению клеток-предшественников нефронов [24, 33, 34].

Из выше сказанного следует, что при снижении количества и/или функциональной активности *SALL1* в качестве фактора транскрипции нарушается рост и дифференцировка метанефрогенной бластемы, что приводит к формированию грубых пороков развития мочеполовой системы, что позволяет рассматривать ТБС в данном случае как моногенную форму синдромального варианта САКУТ [27, 31].

Впервые поражение почек при генетически верифицированном синдроме Таунса-Брокса было описано Newman W.G. et al. в 1997 году [35]. Всего на сегодняшний день в литературе было приведено 123 клинических случая, генетически подтвержденного ТБС (79 детей и 44 взрослых). Аномалии развития мочеполовой системы выявлены в 44 (35,8%) наблюдениях (34 (43,04%) детей и 10 (22,7%) взрослых). Наиболее часто выявляемой аномалией как в детском, так и во взрослом возрасте являлась двусторонняя гипоплазия почек, выявленная у 22 (50%) пациентов (52,9% (18) в детской и 40% (4) во взрослой популяции). На втором месте находилась односторонняя гипоплазия – 9 случаев (20,4%) (14,7% (5) в детской и 40% (4) во взрослой популяции), на третьем – пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 8 наблюдений (18,2%), все в детской популяции (23,5%). Среди других аномалий развития встречались – множественные кисты почек (9,1%), односторонняя агенезия (6,8%), нефроптоз (2,3%), мультикистозная дисплазия (2,3%), гидронефроз (2,3%), стеноз уретры (2,3%) [6, 7, 9, 12, 36-46].

При анализе мутаций у больных ТБС с аномалиями развития почек была отмечена более частая встречаемость *SALL1* мутаций с.3414_3415delAT (p.c1139fs) (мутация была выявлена у 4 больных, двое из них – семейный случай) и с.1404dupG (p.R469fs) (мутация была выявлена у 8 человек из двух семей – у троих человек из первой семьи и пятерых человек из второй) [7, 38, 46]. Мутация с.826C>T (p.Arg276X), которая, согласно данным литературы, встречается

наиболее часто в общей популяции больных ТБС, была обнаружена у одного пациента ТБС с аномалией развития почек (у него наблюдались гипоплазия и кисты правой почки) [40].

Клиническое наблюдение

Девочка А.П. в возрасте 2 лет 9 месяцев поступила в нефрологическое отделение НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ в связи с двусторонней гипоплазией почек и персистирующими изменениями в анализах мочи в виде протеинурии, глюкозурии.

Наследственный анамнез в отношении заболевания почек, со слов матери, не был отягощен. Брак неродственный, девочка от первой беременности, осложненной угрозой прерывания в 1 триместре и нефропатией беременных в 3 триместре (изолированная протеинурия), от первых срочных физиологических родов с нормальными массо-ростовыми показателями при рождении (масса/длина, 50-75%), оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении была выявлена врожденная аномалия в виде удвоения дистальной фаланги большого пальца правой руки, в связи с чем в 1,5 года было проведено оперативное лечение (удаление добавочной фаланги). Ранее физическое и психомоторное развитие девочки – без особенностей.

В возрасте 9 месяцев впервые были выявлены изменения в анализах мочи в виде изолированной протеинурии 0,3-0,12 г/л. Показатели КОС были в пределах нормальных значений (рН 7,38; ВЕ -1,1 ммоль/л; stdHCO_3^- 27 ммоль/л), электролитных нарушений не наблюдалось (калий 4,1 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, кальций общий 2,42 ммоль/л, фосфор неорганический 1,78 ммоль/л). Уровень общего белка (65 г/л) и альбумина (38 г/л) были в пределах нормальных значений, отмечалось повышение уровня креатинина сыворотки крови – 66 мкмоль/л (при норме до 34 мкмоль/л), уровень мочевины был в пределах референсных значений (3,6 ммоль/л). По данным УЗИ органов мочевыводящих путей была заподозрена гипоплазия обеих почек (правая почка – 46×24 мм, левая почка – 46×21 мм).

При последующем наблюдении у девочки сохранялась торпидная протеинурия (максимально до 1,94 г/л), а с возраста 1 года 5 месяцев появилась транзиторная глюкозурия (максимально до 6,58 ммоль/л) при нормальном уровне глюкозы крови. При УЗИ размеры почек в динамике без значимых изменений: 1 год 10 месяцев – правая почка 48×25 мм, левая почка 47×24 мм, 2 года 5 месяцев – правая почка 47×23 мм, левая почка 44×23 мм. Необходимо отметить, что в возрасте 1 года 10 месяцев у девочки также было диагностировано вторичное сходящееся косоглазие в результате паралича VI (отводящего) нерва.

При поступлении в нефрологическое отделение НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2,9 лет: психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, физическое развитие среднее, гармоничное (рост 93 см – 50-75%; масса тела 13,2 кг – 25-50%), рахитических деформаций нижних конечностей не отмечалось, показатели АД при разовых измерениях были в пределах нормальных значений (75% относительно пола, возраста и роста ребенка). Отеков, полиурии, полидипсии не наблюдалось. На большом пальце правой руки определялся рубец после оперативного вмешательства по поводу удаления добавочной фаланги.

При обследовании в общем анализе крови уровень гемоглобина и эритроцитарные индексы находились в пределах референсных значений (Hb 137 г/л, MCV 85,3 фл, MCH 26,8 пг, MCHC 334 г/л), нарушений со стороны КОС (рН 7,4; BE -1,2 ммоль/л; stdHCO_3^- 26 ммоль/л) и электролитов не наблюдалось (калий 4,3 ммоль/л, натрий 141 ммоль/л, кальций общий 2,43 ммоль/л, фосфор неорганический 1,76 ммоль/л). Отмечено снижение фильтрационной функции почек: $\text{pСКФ}=52,2 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ по формуле Schwartz Pediatric Bedside (креатинин сыворотки крови – 65 мкмоль/л), повышение уровня мочевины (8,3 ммоль/л при норме до 7,2 ммоль/л) и цистатина С (1,27 мг/л при норме до 1,11 мг/л, $\text{pСКФ}=51,6 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ по формуле СКiD). Не выявлено нарушений со стороны уровней в крови 25(OH)D3 (39 нг/мл), паратиреоидного гормона (47 пг/мл), тиреотропного гормона (1,8 мкМЕ/мл), тироксина (10,77 пмоль/л).

Мочевой синдром был представлен протеинурией (1,0 г/л; 0,2 г/сут), альбуминурией (>300 мг/г креатинина при норме <30 мг/г), повышенной экскрецией β -2 микроглобулина (417 мкг/сут при норме до 100 мкг/сут) и непостоянной глюкозурией (до 2,8 ммоль/л). рН мочи (6,5), удельный вес (1.014), суточная мочевая экскреция кальция (0,012 ммоль/кг/сут при норме до 0,1 ммоль/кг/сут), оксалатов (0,067 ммоль/1,73 м²/сут при норме до 0,5 ммоль/1,73 м²/сут), уратов (0,04 ммоль/кг/сут при норме до 0,1 ммоль/кг/сут) были в пределах референсных значений. Максимальная реабсорбция фосфатов (TmP/СКФ 1,3 ммоль/л при норме 1,22-1,6 ммоль/л), фракционная экскреция магния (FEMg 3,9% при норме до 4%) и уратов (FEUa 9,2% при норме до 10%) также были в пределах нормальных значений.

При УЗИ почек выявлено уменьшение в размерах обеих почек – правая почка – 5,2×3,0×3,0 см, объем – 26 см³/м² (<3%), левая почка – 5,6×3,1×3,1 см, объем – 30 см³/м² (<3%), повышение эхогенности паренхимы обеих почек (сравнима с эхогенностью печени). Чашечно-лоханочная система не была расширена. Нарушения кровотока при ЦДК не отмечалось. Данная УЗ-

картина была расценена как двусторонняя гипоплазия почек.

С целью исключения сопутствующих врожденных аномалий мочевыводящих путей, половых органов и сердца была также проведена цистография, УЗИ органов малого таза и Эхо-КГ – патологии выявлено не было. Однако при офтальмоскопии была диагностирована врожденная аномалия строения радужки в виде нарушения структуры переднего листка.

С учетом наличия сочетанных врожденных аномалий развития: кисти (добавочная фаланга большого пальца правой руки), почек (двусторонняя гипоплазия со снижением фильтрационной функции почек и проксимальными тубулярными нарушениями в виде низкомолекулярной протеинурии и непостоянной глюкозурии), глаз (врожденная аномалия строения радужки), а также указаний в анамнезе на паралич отводящего нерва неясной этиологии, у ребенка была заподозрена хромосомная патология или моногенное заболевание, в связи с чем было проведено генетическое обследование в виде кариотипирования и полноэкзомного секвенирования ДНК. Учитывая значительно повышенный уровень альбуминурии, до получения результатов исследования с ренопротективной и антипротеинурической целью был назначен эналаприл, препарат из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), в дозе 0,15 мг/кг/сут.

По результатам цитогенетического исследования нарушений количественного и качественного состава хромосом выявлено не было (кариотип 46, XX). По результатам биоинформатического анализа данных секвенирования ДНК (полное секвенирование экзома) был обнаружен ранее не описанный вариант в экзоне 2 гена *SALL1* (chr16:51175421G>A) с.712C>T (p.Gln238Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции белка (мутация типа нонсенс), классифицированный как вероятно патогенный. Выявленный вариант был валидирован секвенированием по Сэнгеру.

Таким образом, учитывая данные анамнеза заболевания, клинического, лабораторного, инструментального и, главным образом, генетического обследования, у девочки был выставлен диагноз: двусторонняя гипоплазия почек, проксимальные тубулярные нарушения в рамках синдрома Таунс-Брокса, ХБПС3аА3.

Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у матери девочки также была идентифицирована нуклеотидная замена chr16:51175421G>A в гене *SALL1* в гетерозиготном состоянии. Учитывая аутосомно-доминантный характер наследования ТБС, маме было проведено УЗИ ОМС, которое выявило уменьшение в размерах обеих почек: размеры правой почки – 9,3×5,7×3,3 см, объем правой почки – 91,1 см³ (0,18%), размеры

левой почки – 8,3×4,5×3,3 см, объем левой почки – 63,6 см³ (0,13%), изменение паренхимы в виде ее истончения с обеих сторон (справа верхний и нижний полюса по 0,7 и средняя треть по 0,8 см; слева верхний полюс и средняя треть по 0,8 см и нижний полюс по 0,7 см), нарушения дифференцировки на корковый и медуллярный слой, повышения экзогенности (выше экзогенности печени) и неоднородности за счет множественных участков повышенной экзогенности размерами 0,2×0,2 см. Было также обнаружено повышение экзогенности пирамидок (выше экзогенности коркового слоя). Изменений в чашечно-лоханочной системе, нарушений почечного кровотока при ЦДК выявлено не было.

При последующем лабораторном исследовании у матери девочки был обнаружен мочевого синдром в виде изолированной протеинурии (0,9 г/л), а также снижение фильтрационной функции почек (креатинин 152 мкмоль/л, рСКФ 40,3 мл/мин/1,73 м² – ХБПС3б). Полученные данные лабораторного и инструментального обследования были переданы во взрослую поликлинику по месту жительства. Также было рекомендовано проведение дополнительных методов исследования (УЗИ органов малого таза, Эхо-КГ, офтальмоскопия) для исключения экстраренальных проявлений заболевания.

При динамическом наблюдении нашей пациентки в течение 18 месяцев на фоне терапии иАПФ отмечалось снижение уровня альбуминурии (до 150 мг/г креатинина), фильтрационная функция почек оставалась стабильной – ХБП С3а (креатинин 69 мкмоль/л, рСКФ=57 мл/мин/1,73 м² по формуле Schwartz Pediatric Bedside; цистатин С – 1,07 мг/л, мочевины 7,5 ммоль/л, рСКФ=54,5 мл/мин/1,73 м² по формуле СКiD). При этом анемия не выявлялась, кислотно-основное состояние и электролиты оставались в пределах нормальных значений, гормональный профиль – без нарушений. Артериальной гипо- и гипертензии при разовых измерениях артериального давления не отмечалось. По данным УЗИ почек отрицательной динамики не наблюдалось. Сохраняется постоянная низкомолекулярная протеинурия (β -2 микроглобулин – 548,4 мкг/сут при норме до 100 мкг/сут) и транзиторная глюкозурия (до 1,3 ммоль/л; 0,396 ммоль/сут).

Обсуждение

Обнаруженный у нашей пациентки и ее матери *SALL1* вариант с.712C>T (p.Gln238Ter) не был описан ранее в литературе. Однако с областью, в которой он локализован (экзон 2 гена *SALL1*), ассоциировано наибольшее число мутаций, описанных при ТБС на сегодняшний день [6, 7]. Эти литературные данные в совокупности с типом мутации (мутация типа нонсенс), клиническими проявлениями заболевания у девочки и ее матери позволяют предполагать патогенность данного варианта.

В представленном клиническом наблюдении у пациентки присутствовал один основной критерий (порок развития большого пальца кисти в виде добавочной дистальной фаланги) и два дополнительных критерия (аномалия развития почек в виде двусторонней гипоплазии и дефект строения радужки в виде нарушения структуры ее переднего листка). Также имелось указание на вторичное сходящееся косоглазие, причиной чему стал паралич VI (отводящего нерва), что также может наблюдаться у пациентов с ТБС [6, 7, 9, 14]. Важно, что признаки, исключающие диагноз ТБС, такие как гипоплазия лучевой кости (при рентгенологическом исследовании не обнаружена), расщелина губы и/или неба выявлены не были¹.

Данный клинический случай является примером отсутствия полной классической триады ТБС, в результате чего точная диагностика заболевания была возможна только при использовании генетического исследования. Подобные клинические наблюдения с наличием врожденной аномалии почек при отсутствии аноректального порока развития и дисплазии ушных раковин уже были описаны в литературе [9, 10, 12, 47].

У девочки была выявлена двусторонняя гипоплазия почек – наиболее часто встречающаяся аномалия развития органов мочевыделительной системы у пациентов с ТБС [9, 10]. Тубулярные нарушения также были ранее описаны Albrecht et al. у мужчины с данным синдромом (с.967C>T(p.Q323X)), однако их характер не был подробно представлен [48]. В 2014 г. Morisada N. et al. [44] описали мальчика 15 лет, у которого поражение почек при ТБС проявлялось изолированной протеинурией, однако ее генез (гломерулярный/тубулярный) указан не был. Basta M.J. et al. [34] в экспериментальных моделях *in vivo* подтвердили, что ген *SALL1* экспрессируется не только в клетках-предшественниках, но и в клетках дифференцированных нефронов: экспрессия данного гена была зафиксирована в клетках эпителия проксимального канальца, толстого восходящего отдела петли Генле и дистального канальца нефрона. Таким образом, не исключается прямая взаимосвязь между мутацией в гене *SALL1* и развитием проксимальных тубулярных нарушений у нашей пациентки.

По результатам УЗИ почек у нашей пациентки были выявлены нарушения в виде повышения экзогенности паренхимы. Однако по причине отсутствия данных предыдущих УЗ-исследований мы не можем судить, являются ли они признаком врожденной дисплазии почечной паренхимы или свидетельствуют о вторичных изменениях. В литературе на сегодняшний день описано 2 клинических наблюдения с проведением биопсии почек у взрослых пациентов (30 и 59 лет) с установленным диагнозом ТБС. В обоих случаях имела место гипоплазия почек со снижением фильтрационной функции, гистоло-

гическая картина соответствовала ФСГС. Эти данные свидетельствуют о неспецифичности морфологических изменений в почечной паренхиме, которые, скорее всего, носят вторичный характер по отношению к основной патологии почек при ТБС [9, 39].

В приведенном клиническом наблюдении именно врожденная аномалия развития почек в виде их двусторонней гипоплазии определяет тяжесть течения заболевания и является предиктором его неблагоприятного прогноза в результате снижения почечной функции. На сегодняшний день информация о долгосрочном нефрологическом и витальном прогнозе у пациентов с ТБС ограничена. Согласно проведенному анализу Beaudoux O. et al. (2021) [9] группы из 5 взрослых пациентов с ТБС, средний возраст диагностики ХБП составил 30 лет (23-40), развития ХБП С5 – 35 лет (28-54 года), трансплантации почки – 49 лет (32-59). В двух крупнейших сериях клинических случаев по течению ТБС у детей (61 ребенок из 33 семей) было описано 5% детей с ХБП С5 [6, 7].

Хотя на сегодняшний день данные о скорости прогрессирования ХБП при САКУТ противоречивы, эта патология до сих пор продолжает занимать лидирующую позицию в структуре терминальной ХПН (15-30%) в детской популяции [49, 50]. При этом моногенные формы САКУТ составляют около 16% от всех зарегистрированных случаев [31]. У матери нашей пациентки снижение фильтрационной функции почек до ХБП С3б было выявлено в возрасте 31 года. Учитывая отсутствие данных предыдущих лабораторных исследований, говорить о скорости прогрессирования ХБП в ее случае не представляется возможным. Более ранняя диагностика ТБС в виде двусторонней гипоплазии со снижением гломерулярной фильтрации у нашей пациентки позволила инициировать терапию иАПФ, на фоне которой прогрессирования ХБП за 18 месяцев не отмечается. С учетом литературных данных о достижении ХБП С5 к возрасту 35 лет, данных обследования матери, а также раннего старта нефропротективной терапии, можно предположить более медленное прогрессирование ХБП у нашей пациентки. Однако более точное прогнозирование будет возможно при продолжении постоянного динамического наблюдения.

Заключение

Наличие врожденных аномалий развития почек при ТБС позволяет рассматривать его в данном случае как одну из моногенных форм синдромального варианта САКУТ. Несмотря на то, что мальформации почечной паренхимы не относятся к основным проявлениям ТБС и встречаются при нем реже, чем аномалии аноректальной области, кистей и наружного уха, их наличие определяет прогноз данного заболевания в результате раннего снижения филь-

трационной функции почек, что соотносится с сегодняшними представлениями о главенствующей роли САКУТ в структуре ХБП у детей.

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность данного синдрома и отсутствие четких критериев для постановки диагноза, приоритетным методом исследования при ТБС является молекулярно-генетический анализ. Его проведение важно не только для определения прогноза заболевания у пациента, но и для создания возможности генетического консультирования, учитывая аутосомно-доминантный характер наследования синдрома.

Таким образом, у всех пациентов с САКУТ необходимо тщательно собирать семейный анамнез, обращать внимание на наличие экстраренальных проявлений, при необходимости – обследовать родителей и ближайших родственников (сibsы) и направлять на генетическое исследование для исключения моногенных форм [31].

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Авторы:

Анна Михайловна Хохлова,
e-mail: ann.kechina@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-8859-854X

Варвара Александровна Обухова,
e-mail: obuhova.v@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2162-1992

Длин Владимир Викторович,
e-mail: vdlin@pedklin.ru,
ORCID: 0000-0002-3050-7748

Authors:

Anna Khokhlova,
e-mail: ann.kechina@gmail.com,
ORCID: 0000-0002-8859-854X

Varvara Obukhova,
e-mail: obuhova.v@mail.ru,
ORCID: 0000-0003-2162-1992

Vladimir Dlin,
e-mail: vdlin@pedklin.ru,
ORCID: 0000-0002-3050-7748

Вклад авторов: А.М.Х. – концепция и дизайн работы; написание текста; В.А.О. – сбор и обработка клинических данных; написание текста; В.В.Д. – оформление окончательного варианта текста работы; общее руководство.

Authors contribution: A.M.K. – concept and design of the work; writing the text; V.A.O. – collection and processing of clinical data; writing the text; V.V.D. – preparation of the final version of the text of the work; supervision.

Список литературы

1. Townes P.L., Brocks E.R. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *J Pediatr*. 1972. 81(2):321-6. doi: 10.1016/s0022-3476(72)80302-0
2. Serville F., Lacombe D., Saura R. et al. Townes-Brocks syndrome in an infant with translocation t(5;16). *Genet Couns*. 1993. 4(2):109-12. PMID: 8357560
3. Kohlbase J., Schub R., Dove G. et al. Isolation, characterization, and organ-specific expression of two novel human zinc finger genes related to the *Drosophila* gene spalt. *Genomics*. 1996. 38(3):291-8. doi: 10.1006/geno.1996.0631
4. Kohlbase J., Wischermann A., Reichenbach H. et al. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet*. 1998. 18(1):81-3. doi: 10.1038/ng0198-81
5. Kohlbase J. SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat*. 2000. 16(6):460-6. doi: 10.1002/1098-1004(200012)16:6<460::AID-HUMU2>3.0.CO;2-4
6. Botzenhart E. M., Green A., Ilyina H. et al. SALL1 mutation analysis in Townes-Brocks syndrome: Twelve novel mutations and expansion of the phenotype. *Human Mutation* 2005. 26(3): 282. doi: 10.1002/humu.9362
7. Botzenhart E. M., Bartalini G., Blair E. et al. Townes-Brocks syndrome: Twenty novel SALL1 mutations in sporadic and familial cases and refinement of the SALL1 hot spot region. *Human Mutation* 2007. 28(2): 204-5. doi:10.1002/humu.9476
8. Powell C.M., Michaelis R.C. Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet*. 1999. 36(2):89-93. PMID: 10051003; PMCID: PMC1734298
9. Beaudoux O., Lebre A.-S., Doco F. M. et al. Adult diagnosis of Townes-Brocks syndrome with renal failure: Two related cases and review of literature. *Am J Med Genet Part A*. 2021. 185A:937-944. doi: 10.1002/ajmg.a.62050
10. Liberalesso P.B.N., Cordeiro M.L., Karuta S.C.V. et al. Phenotypic and genotypic aspects of Townes-Brocks syndrome: case report of patient in southern Brazil with a new SALL1 hotspot region nonsense mutation. *BMC Med Genet*. 2017. 18(1):125. doi: 10.1186/s12881-017-0483-7
11. Salerno A., Kohlbase J., Kaplan B.S. Townes-Brocks syndrome and renal dysplasia: a novel mutation in the SALL1 gene. *Pediatr Nephrol*. 2000. 14(1):25-8. doi: 10.1007/s004670050006
12. Reardon W., Casserly L.F., Birkenhäger R. et al. Kidney failure in Townes-Brocks syndrome: an under recognized phenomenon? *Am J Med Genet A*. 2007. 143A(21):2588-91. doi: 10.1002/ajmg.a.31699
13. Surka W.S., Kohlbase J., Neunert C.E. et al. Unique family with Townes-Brocks syndrome, SALL1 mutation, and cardiac defects. *Am J Med Genet*. 2001. 102(3):250-7. doi: 10.1002/1096-8628(20010815)102:3<250::aid-ajmg1479>3.0.co;2-q
14. Valikodath N.G., Jain S., Miller M. et al. Ocular features of Townes-Brocks syndrome. *J AAPOS* 2020. 24(2): 115-118. doi: 10.1016/j.jaapos.2019.12.004
15. Chai L., Yang J., Di C. et al. Transcriptional activation of the SALL1 by the human SIX1 homeodomain during kidney development. *J Biol Chem*. 2006. 281(28):18918-26. doi: 10.1074/jbc.M600180200
16. Furniss D., Critchley P., Giele H. et al. Nonsense-mediated decay and the molecular pathogenesis of mutations in SALL1 and GLI3. *Am J Med Genet A*. 2007. 143A(24):3150-60. doi: 10.1002/ajmg.a.32097
17. de Celis J.F., Barrio R. Regulation and function of Spalt proteins during animal development. *Int J Dev Biol*. 2009. 53(8-10):1385-98. doi: 10.1387/ijdb.072408jd
18. Yang G., Yin Y., Tan Z. et al. Whole-exome sequencing identified a novel heterozygous mutation of SALL1 and a new homozygous mutation of PITPRQ in a Chinese family with Townes-Brocks syndrome and hearing loss. *BMC Medical Genomics*. 2021. 14(1):24. doi: 10.1186/s12920-021-00871-9
19. Netzer C., Boblander S.K., Hinzke M. et al. Defining the heterochromatin localization and repression domains of SALL1. *Biochim Biophys Acta*. 2006. 1762(3):386-91. doi: 10.1016/j.bbadis.2005.12.005
20. Bozal-Basterra L., Gonzalez-Santamarta M., Muratore V. et al. LUZP1, a novel regulator of primary cilia and the actin cytoskeleton, is a contributing factor in Townes-Brocks Syndrome. *Elife*. 2020. 9:e55957. doi: 10.7554/eLife.55957
21. Bozal-Basterra L., Martín-Ruiz I., Pirone L. et al. Truncated SALL1 Impedes Primary Cilia Function in Townes-Brocks Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2018. 1;102(2):249-265. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.017
22. Keegan C.E., Mulliken J. B., Wu B.L., Kotf B.R. Townes-Brocks syndrome versus expanded spectrum hemifacial microsomia: Review of eight patients and further evidence of a 'hot spot' for mutation in the SALL1 gene. *Genetics in Medicine*, 2001. 3(4): 310-313. doi: 10.1097/00125817-200107000-00007
23. Miller E.M., Hopkin R., Bao L., Ware S.M. Implications for genotype-phenotype predictions in Townes-Brocks syndrome: case report of a novel SALL1 deletion and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012. 158A (3):533-40. doi: 10.1002/ajmg.a.34426
24. Ohmori T., Tanigawa S., Kaku Y. et al. Sall1 in renal stromal progenitors non-cell autonomously restricts the excessive expansion of nephron progenitors. *Sci Rep*. 2015. 5:15676. Published 2015 Oct 29. doi: 10.1038/srep15676
25. Kiefer S.M., Ohlemiller K.K., Yang J. et al. Expression of a truncated Sall1 transcriptional repressor is responsible for Townes-Brocks syndrome birth defects. *Hum Mol Genet*. 2003. 12(17):2221-7. doi: 10.1093/hmg/ddg233
26. Kiefer S.M., Robbins L., Barina A. et al. SALL1 truncated protein expression in Townes-Brocks syndrome leads to ectopic expression of downstream genes. *Hum Mutat*. 2008. 29(9):1133-40. doi: 10.1002/humu.20759
27. Watanabe M., Nakano K., Uchikura A. et al. Anephrogenic phenotype induced by SALL1 gene knockout in pigs. *Sci Rep*. 2019. 9(1):8016. doi: 10.1038/s41598-019-44387-w
28. Tajima K., Yagi H., Morisaku T. et al. An organ-derived extracellular matrix triggers in situ kidney regeneration in a preclinical model. *NPJ Regen Med*. 2022. 7(1):18. doi: 10.1038/s41536-022-00213-y
29. Kiefer S.M., Robbins L., Stumpff K.M. et al. Sall1-dependent signals affect Wnt signaling and ureter tip fate to initiate

- kidney development. *Development*. 2010. 137(18):3099-106. doi: 10.1242/dev.037812
30. Yun K., Hurwitz A.A., Perantoni A.O. Constitutive meta-nephric mesenchyme-specific expression of interferon-gamma causes renal dysplasia by regulating Sall1 expression. *PLoS One*. 2018. 13(5):e0197356. doi: 10.1371/journal.pone.0197356
31. Kagan M., Pleniceanu O., Vivante A. The genetic basis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2022. 37(10):2231-2243. doi: 10.1007/s00467-021-05420-1
32. Kohl S., Habbig S., Weber L.T., Liebau M.C. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*. 2021. 8(1):2. Published 2021 Feb 24. doi: 10.1186/s40348-021-00112-0
33. Kanda S., Tanigawa S., Ohmori T. et al. Sall1 maintains nephron progenitors and nascent nephrons by acting as both an activator and a repressor. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015. 25(11):2584-2595. doi: 10.1681/ASN.2013080896
34. Basta J.M., Robbins L., Denner D.R. et al. Sall1-NuRD interaction regulates multipotent nephron progenitors and is required for loop of Henle formation. *Development*. 2017. 144(17):3080-3094. doi: 10.1242/dev.148692
35. Newman W.G., Brunet M.D., Donnai D. Townes-Brocks syndrome presenting as end stage renal failure. *Clin Dysmorphol*. 1997. 6(1):57-60. PMID: 9072124
36. Engels S., Koblhase J., McGaughan J. A SALL1 mutation causes a branchio-oto-renal syndrome-like phenotype. *J Med Genet*. 2000. 37(6):458-60. doi: 10.1136/jmg.37.6.458. PMID: 10928856; PMCID: PMC1734618
37. Walter K.N., Greenhalgh K.L., Newbury-Ecob R.A., Koblhase J. Mosaic trisomy 8 and Townes-Brocks syndrome due to a novel SALL1 mutation in the same patient. *Am J Med Genet A*. 2006. 140(6):649-51. doi: 10.1002/ajmg.a.31136
38. Weber S., Moriniere V., Knüppel T. et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol*. 2006. 17(10):2864-70. doi:10.1681/ASN.2006030277
39. Faguer S., Pillet A., Chassaing N. et al. Nephropathy in Townes-Brocks syndrome (SALL1 mutation): imaging and pathological findings in adulthood. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24(4):1341-5. doi: 10.1093/ndt/gfp014. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19204018
40. van Bever Y., Gischler S.J., Hoeve H.L. et al. Obstructive apneas and severe dysphagia in a girl with Townes-Brocks syndrome and atypical feet involvement. *Eur J Med Genet*. 2009. 52(6):426-9. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.09.001
41. van den Akker P.C., van de Graaf R., Dooijes D., van Essen A.J. Somatic mosaicism for the SALL1 mutation p.Ser371X in full-blown Townes-Brocks syndrome with Duane anomaly. *Am J Med Genet A*. 2009. 149 A (4):812-5. doi: 10.1002/ajmg.a.32738
42. Sudo Y., Numakura C., Abe A. et al. Phenotypic variability in a family with Townes-Brocks syndrome. *J Hum Genet*. 2010. 55(8):550-1. doi: 10.1038/jhg.2010.64
43. Lawrence C., Hong-McAtee I., Hall B. et al. Endocrine abnormalities in Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013. 161A(9):2266-73. doi: 10.1002/ajmg.a.36104
44. Morisada N., Sekine T., Ishimori S. et al. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. *Pediatr Int*. 2014. 56(5):e75-8. doi: 10.1111/ped.12426
45. Lin F.J., Lu W., Gale D. et al. Delayed diagnosis of Townes-Brocks syndrome with multicystic kidneys and renal failure caused by a novel SALL1 nonsense mutation: A case report. *Exp Ther Med*. 2016. 11(4):1249-1252. doi: 10.3892/etm.2016.3035
46. Stevens C.A., May K.M. Deletion upstream of SALL1 producing Townes-Brocks syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016. 170(9):2476-8. doi: 10.1002/ajmg.a.37786
47. Wei H., Sun L., Li M., Chen H., Han W., Fu W. et al. Analysis of SALL1 gene variant in a boy with Townes-Brocks syndrome without anal atresia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2022. 10;39(4):401-404. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20200831-00637
48. Albrecht B., Liebers M., Koblhase J. Atypical phenotype and intrafamilial variability associated with a novel SALL1 mutation. *Am J Med Genet A*. 2004. 125A(1):102-4. doi: 10.1002/ajmg.a.20484
49. Ishima S., Sato M., Morisada N. et al. Association between the clinical presentation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) and gene mutations: an analysis of 66 patients at a single institution. *Pediatr Nephrol*. 2019. 34(8):1457-1464. doi: 10.1007/s00467-019-04230-w
50. Harada R., Hamasaki Y., Okuda Y. et al. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol*. 2022. 37(6):1215-1229. doi: 10.1007/s00467-021-05145-1

Дата получения статьи: 12.01.2023

Дата принятия к печати: 20.02.2023

Submitted: 12.01.2023

Accepted: 20.02.2023