

Обзор

УДК 617.7

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-51-58>

Особенности патологии органа зрения при орфанном синдроме Pierson вследствие мутации гена *LAMB2* у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение

Е.А. Романова, Н.Д. Савенкова, В.В. Бржеский, Н.Н. Садовникова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Синдром Пирсона (синдром Pierson) является орфанным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующейся сочетанной патологией органа зрения, почек и центральной нервной системы (ЦНС). Синдром Pierson обусловлен мутацией гена *LAMB2*, картированного на хромосоме 3p21, кодирующего β 2-ламинин. Патология органа зрения при синдроме Pierson у детей достаточно разнообразна. Характерно наличие у них катаракты, заднего лентиконуса, гипоплазии радужки, глаукомы, отслойки сетчатки и пр. Также часто наблюдается микрокория (диаметр зрачка менее 2 мм) вследствие атрофии дилататора зрачка. Окончательный диагноз синдрома Pierson возможно установить только по результатам молекулярно-генетического исследования. Ввиду тяжелых жизнеугрожающих ренальных проявлений синдрома Pierson, долгое время описание офтальмологической патологии было достаточно поверхностным. Однако, учитывая высокую частоту и клиническую тяжесть патологии органа зрения при синдроме

Pierson, представляется особенно важным подробно изучить особенности глазного фенотипа при этом заболевании. Нами описано клиническое наблюдение ребенка с синдромом Pierson, у которого выявлена миссенс-мутация гена *LAMB2*, ранее не описанный вариант (rs143405268) в экзоне 18. Заболевание проявилось сочетанной патологией органа зрения, почек и ЦНС. Глазной фенотип у пробанда представлен микрокорией, диффузной врожденной катарактой, а в дальнейшем – вторичной глаукомой (на фоне послеоперационной афакии). Выявлены особенности почечного фенотипа у пробанда – подковообразная почка, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, с сохраненной функцией почек. Особенностью данного случая у ребенка синдромом Pierson является отсутствие нефротического синдрома в сочетании с классическим глазным фенотипом при идентифицированном ранее не описанном варианте мутации гена *LAMB2*.

Ключевые слова: синдром Пирсона, Pierson syndrome, *LAMB2*, врожденная катаракта, микрокория, вторичная глаукома

Для цитирования: Романова Е.А., Савенкова Н.Д., Бржеский В.В., Садовникова Н.Н. Особенности патологии органа зрения при орфанном синдроме Pierson вследствие мутации гена *LAMB2* у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение. Российская детская офтальмология. 2024;45(1): 51–58. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-51-58>

Автор, ответственный за переписку: Елена Александровна Романова, elenaromanova19911609@gmail.com

ABSTRACT

Review

Features of visual organ pathology in orphan Pierson syndrome due to *LAMB2* gene mutation in children: literature review and clinical observation

Elena A. Romanova, Vladimir V. Brzheskiy, Nadezhda D. Savenkova, Natalia N. Sadovnikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Pierson syndrome is an orphan disease with an autosomal recessive mode of inheritance, characterized by combined pathology of the organ of vision, kidneys and central nervous system. Pierson syndrome is caused by a mutation in the *LAMB2*

gene, mapped on chromosome 3p21, encoding β 2-laminin. The pathology of the organ of vision in Pierson syndrome in children is quite diverse. They are characterized by the presence of cataract, posterior lenticonus, iris hypoplasia, glaucoma, retinal

detachment, etc. Microcoria (pupil diameter less than 2 mm) is also often observed due to atrophy of the pupillary dilator. The final diagnosis of Pierson syndrome can only be made based on the results of a molecular genetic study. Due to the severe life-threatening renal manifestations of Pierson syndrome, for a long time the description of ophthalmological pathology was rather superficial. However, considering the high frequency and clinical severity of vision pathology in Pierson syndrome, it seems especially important to study in detail the features of the ocular phenotype in this disease. We have described a clinical observation of a child with Pierson syndrome, who was diagnosed with a missense mutation of the *LAMB2* gene, a previously undescribed variant (rs143405268) in exon 18. The disease

manifested itself as a combined pathology of the organ of vision, kidneys and the central nervous system. The ocular phenotype of the probands represented by microcoria, diffuse congenital cataract, and later by secondary glaucoma (after cataract surgery). Features of the renal phenotype of the proband were revealed – a horseshoe-shaped kidney, proteinuria not reaching the level of nephrotic syndrome, with preserved renal function. The peculiarity of this case of a child with Pierson syndrome is the absence of nephrotic syndrome in combination with the classic ocular phenotype with a previously undescribed variant of the *LAMB2* gene mutation identified.

Key words: *pierson syndrome, LAMB 2, congenital cataract, microcoria, secondary glaucoma*

For citation: Romanova E.A., Brzheskiy V.V., Savenkova N.D., Sadovnikova N.N. Features of visual organ pathology in orphan Pierson syndrome due to *LAMB2* gene mutation in children: literature review and clinical observation. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2024;45(1): 51–58.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2024-1-51-58>

Corresponding author: Elena A. Romanova, elenaromanova19911609@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Проблема оказания специализированной офтальмологической помощи новорожденным и детям первого года жизни в последнее время приобрела особую актуальность. Не теряют также клинико-социальной значимости и такие известные заболевания глаз у новорожденных, как неонатальный конъюнктивит, ретинобластома, врожденная глаукома и катаракта, многочисленные пороки развития глаза и его вспомогательных органов. И в этих направлениях в последние годы наблюдается ощутимый прогресс: внедряются новые методы диагностики и лечения, разрабатываются международные протоколы и стратегии курации таких детей [1].

Синдром Пирсона/синдром Pierson (OMIM#609049) вследствие мутации гена *LAMB2* является орфанной болезнью (ОРФНА 2670, распространенность <1/1 000 000) с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризуется сочетанной патологией органа зрения, почек и центральной нервной системы (ЦНС) [2–8]. Синдром Pierson обусловлен мутацией гена *LAMB2*, картированного на хромосоме 3p21, кодирующего β2-ламинин [5]. В литературе описано менее 70 случаев синдрома Pierson у детей [7].

M. Pierson и соавт. (1963) впервые описали клинический случай – двух родных сестер, у которых наблюдался врожденный нефротический синдром с диффузным мезангиальным склерозом и аномалиями органа зрения (микрокория, атрофия дилататора зрачка, патологические изменения роговицы, хрусталика и сетчатки). Поражение почек с быстрым развитием хронической почечной недостаточности привело к смерти в первые недели жизни [9]. Синдром

вошел в педиатрическую литературу под названием синдром Pierson.

В отечественной и зарубежной литературе при описании данного синдрома используется следующая терминология: миндром Пирсона, синдром Pierson, microcoria – congenital nephrotic syndrome, microcoria – congenital nephrosis.

Как известно, ламинины являются гликопротеинами – основными составляющими базальных мембран в организме человека. Ламинины оказывают влияние на дифференцировку и пролиферацию клеток, прилегающих к базальной мембране. Эти гликопротеины состоят из трех полипептидных цепей: α, β, γ. У млекопитающих выделяют пять α-цепей, четыре β-цепи и три γ-цепи; каждую из 12 цепей кодирует свой определенный ген [10].

Ламинин β2 – основной компонент в гломерулярной базальной мембране (ламинин-521, состоящий из α5-, β2- и γ1-цепей). В 2001 г. N. Kobayashi и соавт. доказали, что ламинин-521 ускоряет формирование отростков подоцитов *in vitro* [11]. Кроме того, обнаружена экспрессия β2-ламинина в структурах глаза: в дилататоре зрачка, базальных мембранах роговицы и сетчатки, а также капсуле хрусталика и внутриглазных мышцах [12, 13]. Особенное значение β2-ламинины играют в развитии сетчатки. R. Libby и соавт. (1999) у мышей с дефицитом β2-ламинина зафиксировали укорочение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и нарушение синаптических связей в наружных слоях сетчатки между фоторецепторами и биполярными клетками [14].

Клинические проявления синдрома Pierson

Патология органа зрения при синдроме Pierson у детей достаточно разнообразна. Характерно наличие у них катаракты, заднего лентиконуса, гипопла-

Основные клинические проявления синдрома Pierson у детей

Table

The main clinical manifestations of Pierson syndrome in children

Глазные аномалии Eye pathology	Патология почек Kidney pathology	Патология ЦНС Pathology of the central nervous system
Гипоплазия радужки Iris hypoplasia	Почечная дисплазия Renal dysplasia	Задержка развития Developmental delay
Катаракта Cataract	Врожденный нефротический синдром Congenital nephrotic syndrome	Мышечная гипотония Muscular hypotonia
Задний лентиконус Posterior lenticonus	Протеинурия Proteinuria	Миастенический синдром Myasthenic syndrome
Глаукома Glaucoma	Диффузный мезангиальный склероз (по данным биопсии) Diffuse mesangial sclerosis (according to biopsy)	Арефлексия Areflexia
Отслойка сетчатки Retinal detachment	Прогрессирование в хроническую болезнь почек Progression to chronic kidney disease	
Микрокория Microcoria		

зии радужки, глаукомы, отслойки сетчатки и пр. Также часто наблюдается микрокория (диаметр зрачка менее 2 мм) вследствие атрофии дилатора зрачка [15]. Такое состояние во многом осложняет офтальмологический осмотр, затрудняя визуализацию внутриглазных структур, расположенных за плоскостью зрачка.

Патология почек у детей с синдромом Pierson чаще проявляется протеинурией или врожденным нефротическим синдромом с диффузным мезангиальным склерозом, прогрессирующими в терминальную почечную недостаточность [2–4, 12]. Манифестация протеинурии или нефротического синдрома у детей отмечена в возрасте от 0 до 6 лет, прогрессирование в терминальную почечную недостаточность – от 0 до 21 года [2–4, 12].

Со стороны ЦНС наблюдаются задержка развития, мышечная гипотония, миастенический синдром, арефлексия. Характерные изменения глаз, почек и ЦНС у детей с синдромом Pierson, представлены в таблице.

Кроме перечисленных, в последние годы был выявлен ряд более редких аномалий, выявленных у пациентов с синдромом Pierson.

С. Beaufile и соавт. (2018) [16] сообщили о 15-летней девочке с синдромом Pierson, у которой в период полового созревания развилась тяжелая деформация костей (сколиоз, genu valgum и диффузные эпифизарные аномалии). Было выявлено отсутствие экспрессии $\beta 2$ -ламинина в костной ткани пациентки, в то время как в контрольном здоровом образце экспрессия $\beta 2$ -ламинина присутствовала. Авторы предполо-

жили, что кости могут быть новыми мишенями при синдроме Pierson и что ламинин $\beta 2$ может играть решающую роль в развитии и росте костей, поскольку не было никаких других очевидных метаболических или «почечных» объяснений тяжелого костного фенотипа.

Ф. Kulali и соавт. (2020) опубликовали клиническое наблюдение пациента с новым вариантом гомозиготной мутацией с.1890G>T, p.Q630H в 14-м экзоне гена *LAMB2*, у которого синдром Pierson протекал с атипичными фенотипическими признаками буллезного эпидермолиза [17].

О кишечной аномалии (мальротации кишечника) у пациентов с синдромом Pierson, со сложной гетерозиготной мутацией в гене *LAMB2* в экзоне 14 (NM_002292.3:c.1648C > T;p.Arg550X) и экзоне 27 (NM_002292.3:c.4519C > T p.Glu1507X), сообщили К. Nishiyama и соавт. (2020) [18].

Молекулярно-генетическое исследование при синдроме Pierson

Окончательный диагноз синдрома Pierson возможно установить только по результатам молекулярно-генетического исследования. Ввиду орфанности данного синдрома такое исследование удалось осуществить лишь в начале XXI в.

В 2005 г. М. Zenker и соавт. [19] обследовали оставшихся в живых родственников сестер, описанных М. Pierson [9]. Молекулярно-генетическое исследование было проведено 79-летней матери и здоровой сестре больших сибсов, сестре отца. К моменту проведения обследования отец пациентов умер в

возрасте 60 лет от рака желудка. Мать пациентов в раннем возрасте перенесла острый гломерулонефрит, вероятно, связанный со стрептококковой инфекцией, от которого полностью выздоровела. Тетя описанных ранее пациентов и их сестра не имели изменений почек и органа зрения. У обследованных было выявлено 2 мутации с отцовской и материнской стороны соответственно. У матери пациентов (предполагаемый облигатный носитель) обнаружена гетерозиготная мутация гена *LAMB2* с.2067С>G в 16-м экзоне, создающая стоп-кодон (Y689X). Тетя пациентов по отцовской линии оказалась носителем другой гетерозиготной нонсенс-мутации гена *LAMB2* с.1122Т>А в 9-м экзоне (С374Х). Здоровая сестра пациентов не унаследовала мутацию по материнской линии. Авторы сделали вывод о косвенных доказательствах того, что описанные M. Pierson [9] сибсы были компаунд-гетерозиготными по двум нонсенс-мутациям, что привело к полному отсутствию β2-ламинина.

Также M. Zenker и соавт. (2004) сообщили о пациентах, имевших гомозиготную миссенс-мутацию R246W гена *LAMB2*, у которых присутствовало значительное снижение, но не полное отсутствие экспрессии β2-ламинина в тканях почек [20].

Кроме того, миссенс-мутации в гене *LAMB2*, приводившие к менее тяжелым глазным и почечным изменениям, были описаны в 2006 г. K. Hasselbacher и соавт. [21]. V. Matejas и соавт. пришли к выводу, что усеченные мутации гена *LAMB2* связаны с тяжелыми проявлениями синдрома Pierson, а неусеченные мутации приводят к частичной экспрессии ламинина β2, вызывая менее тяжелый фенотип [22].

Офтальмологические проявления синдрома Pierson

Ввиду тяжелых жизнеугрожающих ренальных проявлений синдрома Pierson, описание офтальмологической патологии было достаточно поверхностным. Однако, учитывая высокую частоту и клиническую тяжесть патологии органа зрения при синдроме Pierson, представлялось особенно важным подробно изучить особенности глазного фенотипа.

C. Bredrup и соавт. (2008) представили данные офтальмологических исследований 17 пациентов с синдромом генетически подтвержденной патологией β2-ламинина [15]. Согласно полученным исследователями данным, практически постоянным глазным проявлением синдрома Pierson являлась микрокория. Микрокория часто сопровождалась гипоплазией радужки. Примерно у половины пациентов наблюдались аномалии хрусталика – катаракта, задний лентиконус, сферофакия и микрофакия. У нескольких пациентов была обнаружена отслойка сетчатки, аплазия макулы, гипоплазия зрительного нерва. У 3 пациентов имела место двусторонняя глаукома, еще у двоих имелось подозрение на глаукому. C. Bredrup

и соавт. объясняли патогенез глаукомы у пациентов с синдромом Pierson смещением иридохрусталиковой диафрагмы кпереди на почве аномалий заднего сегмента глаза либо первичной аномалией угла передней камеры. Примечательно, что у одного из 17 обследуемых синдром Pierson был заподозрен на основании микрокории, поскольку явные признаки ренальной патологии отсутствовали, а снижение функции почек было установлено при скрининговых тестах позднее.

M. Arima и соавт. (2017) опубликовали клиническое наблюдение ребенка с синдромом Pierson, в котором представили данные оптической когерентной томографии, иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии радужной оболочки [23]. По данным оптической когерентной томографии у пациента с синдромом Pierson была выявлена дезорганизация слоев сетчатки, а также истончение сетчатки и сосудистой оболочки. При этом в хориоидее отмечалось уменьшение толщины стромы и увеличение диаметра хориоидальных сосудов. Иммуногистохимия и электронная микроскопия обнаружили гипоплазию радужки и истончение или дефект базальных мембран.

Также M. Magliyah и соавт. (2021) сообщили о 17-летней пациентке с неоваскулярной глаукомой, развившейся на фоне ишемии сетчатки [24]. Молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию гена *LAMB2* гомозиготный вариант с.4573+1G > A, что позволило диагностировать синдром Pierson. Этот случай характеризует новые особенности глазного фенотипа приданном синдроме.

Лечение детей с синдромом Pierson

Лечение детей с синдромом Pierson с врожденным или инфантильным нефротическим синдромом направлено на коррекцию гипоальбуминемии, гиповолемии (введение капельно 20% раствора альбумина, в конце мочегонных – фуросемида); обеспечение гиперкалорийной диетой (130 ккал/кг/день, дотация белка с пищей – 3–4 г/кг/сут, витамина D). Детям проводится контроль гомеостатической функции почек, при прогрессировании в терминальную стадию почечной недостаточности показана заместительная почечная терапия перитонеальным диализом [12]. Трансплантация почки увеличивает выживаемость детей с синдромом Pierson. В 2017 г. S. Guler и соавт. [25] сообщили о проведенной двухлетнему мальчику с синдромом Pierson трансплантации почки. A. Sobieszczkańska-Drozdziel и соавт. (2021) представили отчет о 5-летнем наблюдении девочки с тяжелым фенотипом (протеинурия, тубулопатия, тяжелая артериальная гипертензия, эритропоэтин-резистентная анемия, генерализованная мышечная гипотония, микрокория, катаракта, нистагм), вызванным биаллельными функциональными нулевыми вариантами гена *LAMB2* (с.[2890С>Т]; [4537С>

T] (p.[R964*];[Q1513*]). Несмотря на тяжелое течение синдрома Pierson, в возрасте 4 лет ребенку успешно выполнена трансплантация почки [26].

Активно ведется поиск новых методов лечения синдрома Pierson. Meei-HuaLin и соавт. (2018) вводили ламинин-521 мышам с мутацией гена *LAMB2* в ретроорбитальный синус. По результатам исследования выявлено быстрое и стабильное накопление ламинина-521 в гломерулярной базальной мембране всех клубочков, уменьшение повреждения подоцитов и замедление развития протеинурии у мышей с мутацией гена *LAMB2* [27].

При патологии органа зрения у пациентов с синдромом Pierson с учетом разнообразия клинических проявлений требуются различные терапевтические и хирургические методы, направленные на сохранение и повышение зрительных функций.

Приводим клиническое наблюдение синдрома Pierson вследствие мутации в гене *LAMB2*.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., мальчик, от второй беременности, протекавшей на фоне ОРВИ, хронического пиелонефрита, вторых срочных родов (масса тела при рождении 3175, длина 55 см). На 5-е сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных с жалобами на вялое сосание. Установлен диагноз: неонатальная инфекция неуточненной этиологии, инфекция мочевыводящих путей, нефропатия, не исключен вторичный нефротический синдром на фоне внутриутробной инфекции, умеренный синдром угнетения, гипотонический синдром, стигмы дизэмбриогенеза, открытое овальное окно (ООО), НК0.

В возрасте 1 месяца 18 дней был повторно госпитализирован в отделение патологии новорожденных в связи с жалобами на вялое сосание, до отказа от еды, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Обследовался и лечился в отделении в течение 1 месяца с диагнозом: умеренный синдром угнетения, гипотонический синдром, субэпендимальное кровоизлияние слева 1-й степени, дисметаболическая нефропатия (оксалатно-уратная нефропатия), вторичный пиелонефрит, ООО, нормохромная анемия 2-й степени смешанного генеза, скорректирована гемотрансфузией, отставание в росте и развитии. За время нахождения в стационаре поведено лечение: амикацин, виферон-1, парацетам, кортексин, витамин B₆, цефотаксим, отмытые эритроциты A (II) Rh (отр.), виферон-1, витамин D₃, эритропоэтин.

Двусторонняя врожденная катаракта диагностирована у новорожденного на 10-е сутки жизни. Для хирургического лечения катаракты в возрасте 2 месяцев пациент поступил в плановом порядке в офтальмологическое отделение клиники. При осмотре: оба глаза (OU) – взгляд не фиксирует; зрачки диаметром 1 мм, реакции на свет отсутствуют, медикаментозно

расширяются до 4 мм; хрусталики диффузно мутные, рефлекс с глазного дна отсутствует, офтальмоскопия неосуществима. В офтальмологическом отделении запланировано и проведено хирургическое лечение: микроинвазивная экстракапсулярная экстракция катаракты с передней витректомией на обоих глазах. В послеоперационном периоде отмечены ригидность зрачка и отсутствие реакции на мидриатики.

В офтальмологическом отделении у младенца были выявлены лейкоцитурия, эритроцитурия, бактериурия, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, нейтрофилия и повышение СОЭ в клиническом анализе крови, в связи с чем ребенок был консультирован нефрологом, диагностирован пиелонефрит. С проведением антибактериальной терапии цефтриаксоном достигнута нормализация анализов мочи и крови.

В возрасте 6 месяцев ребенку проведено комплексное обследование в нефрологическом отделении клиники. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек, данным экскреторной урографии выявлена подковообразная почка.

При неврологическом обследовании пациенту установлен диагноз: синдром мышечной гипотонии, синдром пирамидной недостаточности с обеих сторон, смешанная гидроцефалия, синдром внутривенной гипертензии в субкомпенсации.

В возрасте 7 месяцев на плановом осмотре офтальмологом выявлена вторичная катаракта левого глаза. Для проведения хирургического лечения ребенок вновь был госпитализирован в офтальмологическое отделение клиники.

Status *ophthalmicus*: крупноразмашистый нистагм; кратковременно сосредотачивается на крупных предметах. Биомикроскопия левого глаза: зрачок 1 мм, медикаментозно расширяется до 2 мм. За радужкой видны остатки уплотненной задней капсулы хрусталика с «окном» менее 1 мм, смещенным книзу. Рефлекс с глазного дна ослаблен. Офтальмоскопия не осуществима. Внутриглазное давление (ВГД) в пределах нормы. Биомикроскопия правого глаза: зрачок 1 мм, медикаментозно расширяется до 4 мм. За радужкой видны остатки уплотненной задней капсулы с «окном» в центре диаметром 3,5 мм. Рефлекс с глазного дна розовый. ВГД в пределах нормы. В плановом порядке выполнено хирургическое вмешательство – микроинвазивная дисцизия вторичной катаракты на левом глазу. Во время данной госпитализации ребенка взята кровь для молекулярно-генетического исследования.

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное в лаборатории Genetics, идентифицировало мутацию типа миссенс гена *LAMB2* (chr3:g.49163473G>T) в экзоне 18, выявлен ранее не описанный вариант (rs143405268), приводящий к замене аминокислоты серин на аргинин в положе-

нии 757 (P.Ser 757 Arg). В 8 месяцев ребенку установлен клиничко-генетический диагноз: Pierson синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования вследствие мутации гена *LAMB2*, характеризующийся патологией глаз – врожденная катаракта, микрокория, нистагм; почек – эктопированная подковообразная почка, пиелозектазия, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, вторичный хронический пиелонефрит, функция почки сохранена; ЦНС – синдром мышечной гипотонии, синдром пирамидной недостаточности с обеих сторон, смешанная гидроцефалия, синдром внутричерепной гипертензии в субкомпенсации.

При дальнейшем динамическом наблюдении у пациента в возрасте 1 года 5 месяцев была обнаружена вторичная афакическая глаукома обоих глаз, которая была компенсирована местной гипотензивной терапией β-адреноблокаторами. Несмотря на проведенное хирургическое лечение катаракты, у ребенка сохранились признаки слабовидения – нистагм, кратковременная зрительная фиксация на крупных объектах. У мальчика в возрасте 1,5 года нарушения функции почек не выявлено: скорость клубочковой фильтрации – 85 мл/мин/1,73 м².

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили особенности глазного фенотипа у пробанда с орфанным синдромом Pierson, вследствие мутации гена *LAMB2*.

У пациента обнаружена миссенс-мутация гена *LAMB2* (chr3:g.49163473G>T), ранее не описанный вариант (rs143405268) в экзоне 18. Почечный фенотип у пробанда с синдромом Pierson представлен врожденной аномалией – подковообразной почкой, протеинурией, не достигающей степени нефротического синдрома, с сохраненной почечной функцией, что отличается от классического описания [9]. E. Wühl и соавт. (2007) [28] описали пациентку с более легким течением почечной патологии, нормальным психомоторным развитием и сохраненным зрением, предположили остаточную экспрессию β2-ламинина. Пациентка имела гетерозиготную мутацию IVS22 + 2T→C гена *LAMB2*, приводящую к аномальному сплайсингу.

Глазной фенотип у пробанда характеризовался микрокорией, двусторонней катарактой, вторичной глаукомой. Корреляции генотип-фенотип при синдроме Pierson, обусловленном мутацией гена *LAMB2*, проведены С. Bredrup. По данным С. Bredrup, микрокория и катаракта являются наиболее частой патологией органа зрения при синдроме Pierson. Прослеживается значительная вариабельность глазного клинического фенотипа по данным различных авторов [15].

Несмотря на проводимую терапию пробанда, долгосрочный прогноз по состоянию зрительных

функций остается сомнительным. Пациент нуждается в дальнейшем динамическом офтальмологическом наблюдении для исключения патологии сетчатки, контроля уровня внутриглазного давления, оценки состояния зрительного нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого описания М. Pierson [9], известна гетерогенность клинического фенотипа и вариантов мутации гена *LAMB2* у детей. Нами описано клиническое наблюдение ребенка с синдромом Pierson, у которого выявлена миссенс-мутация гена *LAMB2*, ранее не описанный вариант (rs143405268) в экзоне 18. Заболевание проявилось сочетанной патологией органа зрения, почек и ЦНС. Глазной фенотип у пробанда представлен микрокорией, диффузной врожденной катарактой, вторичной глаукомой (на фоне послеоперационной афакии). Выявлены особенности почечного фенотипа у пробанда – подковообразная почка, протеинурия, не достигающая степени нефротического синдрома, с сохраненной функцией почек. Особенностью данного случая у ребенка синдромом Pierson является отсутствие нефротического синдрома в сочетании с классическим глазным фенотипом при идентифицированном ранее не описанном варианте мутации гена *LAMB2*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бржеский В.В, Иванов Д.О., Коникова О.А. Руководство по педиатрии. Т. 11. Офтальмология детского возраста. СПб.: СПбГПМУ; 2022. [Brzheskiy VV, Ivanov DO, Konikova OA. Rukovodstvo po pediatrii. T. 11. Oftal'mologiya detskogo vozrasta. SPb.: SPBGPMU; 2022. (In Russ.)]
2. Boyer O, Tory K, Machuca E, Antignac C. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Genetic Aspects. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer. 2016;1: 805–837.
3. Jalanko H, Holmberg C. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. Springer. 2016;1: 753–769.
4. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid – resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric Nephrology*. 2019;34(2): 195–210.
5. Online Mendelian Inheritance in Man OMIM: An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. <http://www.omim.org/>
6. Weber S. Hereditary Nephrotic Syndrome. *Pediatric Kidney Disease*. Eds: Geary DF, Schaefer F. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016: 17. doi: 10.1007/978-3-662-52972-0_17
7. Orpha.net: Rare Diseases and Orphan Medicines Portal [Electronic resource] 2023. <https://www.orpha.net/>
8. Boyer O, Gbadegesin R, Waters A. Clinical Aspects of Genetic Forms of Nephrotic Syndrome. Springer Nature Switzerland AG 2022 F. Emma et al. (eds.). *Pediatric Nephrology* 2022, 12, 302–325.

9. 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.
10. Tunggal P, Smyth N, Paulsson M, Ott MC. Laminins: structure and genetic regulation. *Microsc Res Tech.* 2000 Nov 1;51(3): 214–227. doi: 10.1002/1097-0029(20001101)51:3<214::AID-JEMT2>3.0.CO;2-J
11. Kobayashi N, Mominoki K, Wakisaka H, Shimazaki Y, Matsuda S. Morphogenetic activity of extra cellular matrices on cultured podocytes. Laminin accelerates podocyte process formation *in vitro*. *Ital J Anat Embryol* 2001; 106, 423–430
12. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Е.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей под редакцией Савенковой Н.Д. Санкт-Петербург: Левша; 2020. [Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EF, Semenova OA, Papayan KA. Nasledstvennye bolezni почек u detey. Rukovodstvo dlya vrachey pod redaktsiey Savenkovoy ND. Sankt-Peterburg: Levsha; 2020. (In Russ.)]
13. Zenker M, Tralau T, Lennert T, et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet.* 2004;130(2): 138–145.
14. Libby RT, Lavallee CR, Balkema GW, Brunken WJ, Hunter DD. Disruption of laminin beta2 chain production causes alterations in morphology and function in the CNS. *J Neurosci.* 1999 Nov 1;19(21): 9399–9411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-21-09399.1999. PMID: 10531444; PMCID: PMC6782941.
15. Bredrup C, Matejas V, Barrow M, Bláhová K, Bockenbauer D, Fowler DJ, Gregson RM, Maruniak-Chudek I, Medeira A, Mendonça EL, Kagan M, Koenig J, Krastel H, Kroes HY, Sagar A, Sawyer T, Schittkowski M, Swietliński J, Thompson D, VanDeVoorde RG, Wittebol-Post D, Woodruff G, Zurowska A, Hennekam RC, Zenker M, Russell-Eggitt I. Ophthalmological aspects of Pierson syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4): 602–611. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.039
16. Beaufils C, Farlay D, Machuca-Gayet I, Fassier A, Zenker M, Freychet C, Bonnelye E, Bertholet-Thomas A, Ranchin B, Bacchetta J. Skeletal impairment in Pierson syndrome: Is there a role for lamininβ2 in bone physiology? *Bone.* 2018 Jan;106: 187–193. doi: 10.1016/j.bone.2017.10.015
17. Kulali F, Calkavur S, Basaran C, Serdaroglu E, Kose M, Saka Guvenc M. A new mutation associated with Pierson syndrome. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Jun;118(3): e288–e291. (English, Spanish). doi: 10.5546/aap.2020.enge288
18. Nishiyama K, Kurokawa M, Torio M, Sakai Y, Arima M, Tsukamoto S, Obata S, Minamikawa S, Nozu K, Kaku N, Maehara Y, Sonoda KH, Taguchi T, Ohga S. Gastrointestinal symptoms as an extended clinical feature of Pierson syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Med Genet.* 2020 Apr 15;21(1): 80. doi: 10.1186/s12881-020-01019-9
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. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2005;138A(1): 73–74. doi: 10.1002/ajmg.a.30894
20. Zenker M, Aigner T, Wendler O, Tralau T, Müntefering H, Fenski R, Pitz S, Schumacher V, Royer-Pokora B, Wühl E, Cochat P, Bouvier R, Kraus C, Mark K, Madlon H, Dötsch J, Rascher W, Maruniak-Chudek I, Lennert T, Neumann LM, Reis A. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet.* 2004 Nov 1;13(21): 2625–2632. doi: 10.1093/hmg/ddh284
21. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V, Hinkes BG, Mucha B, Hoskins BE, Ozaltin F, Nürnberg G, Becker C, Hangan D, Pohl M, Kuwertz-Bröking E, Griebel M, Schumacher V, Royer-Pokora B, Bakkaloglu A, Nürnberg P, Zenker M, Hildebrandt F. Recessive missense mutations in *LAMB2* expand the clinical spectrum of *LAMB2*-associated disorders. *Kidney Int.* 2006 Sep;70(6): 1008–1012. doi: 10.1038/sj.ki.5001679
22. 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 Nov;21(11): 3283–3286. doi: 10.1093/ndt/gfl463
23. Arima M, Tsukamoto S, Akiyama R, Nishiyama K, Kohno RI, Tachibana T, Hayashida A, Murayama M, Hisatomi T, Nozu K, Iijima K, Ohga S, Sonoda KH. Ocular findings in a case of Pierson syndrome with a novel mutation in laminin β2 gene. *J AAPOS.* 2018 Oct;22(5): 401–403.e1. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.03.016
24. Magliyah MS, Alsulaiman SM. Development of neovascular glaucoma after intraocular surgery in Pierson syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2021 Jun;42(3): 317–319. doi: 10.1080/13816810.2021.1881982
25. Guler S, Cimen S, Acott P, Whelan K, Molinari M. Kidney transplantation in a child with Pierson syndrome. *Pediatr Transplant.* 2017 Dec;21(8). doi: 10.1111/petr.13076
26. Sobieszczańska-Drożdżel A, Grenda R, Lipska-Ziętkiewicz BS, Korolczuk A, Jarmużek W, Sikora P. Five-Year Follow-Up and Successful Kidney Transplantation in a Girl with a Severe Phenotype of Pierson Syndrome. *Nephron.* 2021;145(5): 579–584. doi: 10.1159/000516247
27. Lin MH, Miller JB, Kikkawa Y, Suleiman HY, Tryggvason K, Hodges BL, Miner JH. Laminin-521 Protein Therapy for Glomerular Basement Membrane and Podocyte Abnormalities in a Model of Pierson Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2018 May;29(5): 1426–1436. doi: 10.1681/ASN.2017060690
28. Wühl E, Kogan J, Zurowska A, et al. Neurodevelopmental deficits in Pierson (microcoria-Congenital nephrosis) syndrome. *Am J Med Genet.* 2007;143(4): 311–319.

Информация об авторах

Елена Александровна Романова, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, elenaromanova19911609@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>

Владимир Всеволодович Бржеский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, vvrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Надежда Дмитриевна Савенкова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Наталья Николаевна Садовникова, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, natasha.sadov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-4594>

Information about the authors

Elena A. Romanova, Assistant of the Department of Ophthalmology, elenaromanova19911609@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9599-0910>

Vladimir V. Brzheskiy, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, vvbrzh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Nadezhda D. Savenkova, Doctor of Science in Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatric Faculty, Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

Natalia N. Sadovnikova, PhD in Medicine, Assistant Professor, natasha.sadov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-4594>

Вклад авторов в работу:

Е.А. Романова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование.

В.В. Бржеский: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Н.Д. Савенкова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Н.Н. Садовникова: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Author's contribution:

E.A. Romanova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing, editing.

V.V. Brzheskiy: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing, editing, final approval of the version to be published.

N.D. Savenkova: significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of material, writing, editing, final approval of the version to be published.

N.N. Sadovnikova: collection, analysis and processing of material, writing, editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Авторство: Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authorship: All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It doesn't contain any personally identifying information.

Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 09.10.2023

Переработана: 24.12.2023

Принята к печати: 01.02.2024

Received: 09.10.2023

Final revision: 24.12.2023

Accepted: 01.02.2024