

Расширение спектра клинико-генетических характеристик дистального артрогрипоза 5-го типа, обусловленного гетерозиготными вариантами в гене *PIEZ02*

Е.Л. Дадали¹, Т.В. Маркова¹, Е.А. Мельник¹, С.С. Никитин¹, И.В. Шаркова¹, О.В. Халанская¹, Л.А. Бессонова¹, Е.А. Шестопалова¹, О.П. Рыжкова¹, С.И. Трофимова², О.Е. Агранович², С.И. Куцев¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера»; Россия, 196603 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, 64–68

Контакты: Евгения Александровна Мельник evmel88@gmail.com

Патогенные гетерозиготные варианты в гене *PIEZ02* обуславливают возникновение дистального артрогрипоза 5-го типа – редкого аутосомно-доминантного заболевания, для которого характерно развитие врожденных контрактур, офтальмопареза, птоза, а также дыхательных нарушений по рестриктивному типу. Представлены клинико-генетические характеристики 7 российских пациентов с дистальным артрогрипозом 5-го типа, обусловленным ранее описанными и вновь выявленными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZ02*. Показано, что наиболее тяжелые клинические проявления обнаружены у пациентов с вновь выявленными нуклеотидными вариантами с.8238G>A (p.Trp274Ter) и с.7095G>T (p.Trp2365Cys), в то время как у пациентов с другими ранее описанными вариантами с.8181_8183delAGA (p.Glu2727del) и с.2134A>G (p.Met712Val) клинический фенотип выражен умереннее. Также отмечена динамика формирования фенотипа. Показано, что по мере роста ребенка заболевание может прогрессировать и требует мониторинга за данной группой пациентов.

Ключевые слова: дистальный артрогрипоз 5-го типа, механочувствительный ионный канал, ген *PIEZ02*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Мельник Е.А. и др. Расширение спектра клинико-генетических характеристик дистального артрогрипоза 5-го типа, обусловленного гетерозиготными вариантами в гене *PIEZ02*. Нервно-мышечные болезни 2024;14(2):25–37. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-25-37>

Expanding the spectrum of clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis type 5 caused by heterozygous variants in the *PIEZ02* gene

E.L. Dadali¹, T.V. Markova¹, E.A. Melnik¹, S.S. Nikitin¹, I.V. Sharkova¹, O.V. Khalanskaya¹, L.A. Bessonova¹, E.A. Shestopalova¹, O.P. Ryzhkova¹, S.I. Trofimova², O.E. Agranovich², S.I. Kutsev¹

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68 Parkovaya St., Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia

Contacts: Evgeniya Aleksandrovna Melnik evmel88@gmail.com

Pathogenic heterozygous variants in the *PIEZ02* gene cause distal arthrogryposis type 5 – a rare autosomal dominant disease, which is characterized by the development of congenital contractures, ophthalmoparesis, ptosis and restrictive respiratory disorders. We have presented clinical and genetic characteristics of seven Russian patients with distal arthrogryposis type 5 caused by previously described and newly identified nucleotide variants in the *PIEZ02* gene. It was shown that the most severe clinical manifestations were found in patients with newly identified nucleotide variants c.8238G>A (p.Trp274Ter) and c.7095G>T (p.Trp2365Cys), while in patients with other previously described variants c.8181_8183delAGA (p.Glu2727del) and c.2134A>G (p.Met712Val) the clinical phenotype is more moderately expressed. The dynamics of phenotype formation were also noted. It has been shown that the disease progression may occur as the child grows and requires monitoring of this group of patients.

Keywords: distal arthrogryposis type 5, mechanosensitive ion channel, *PIEZ02* gene

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Melnik E.A. et al. Expanding the spectrum of clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis type 5 caused by heterozygous variants in the *PIEZO2* gene. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2024;14(2):25–37. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2024-14-2-25-37>

Введение

Дистальный артрогрипоз (ДА) 5-го типа — редкое аутосомно-доминантное заболевание, возникающее в результате патогенных вариантов в гене *PIEZO2* (piezo type mechanosensitive ion channel component 2 — компонент 2 механочувствительного ионного канала пьезо типа; OMIM: 613629). Ген расположен на хромосоме 18p11.22 и состоит из 52 экзонов. Размер его основного транскрипта (ENST00000503781.7) составляет 8259 п.н. Белковый продукт гена состоит из 2752 аминокислот и является компонентом одного из механочувствительных неселективных катионных каналов, проницаемых для ионов кальция, который функционирует в дорсальных ганглиях, состоящих из гетерогенной группы периферических сенсорных нейронов и ограниченных типов эпителиальных клеток [1–4]. Канал открывается при воздействии различных механических стимулов, приводящих к растяжению и искривлению мембраны клеток, как следствие функционирования канала происходит преобразование механической энергии в электрические сигналы, т. е. механическая трансдукция [2, 5]. Известно, что механотрансдукция важна для таких биологических процессов, как сенсорное восприятие и эмбриональное развитие органов, которые опосредованы механочувствительностью проприоцепторов и способностью передавать информацию по нервным волокнам. Показано, что механическое взаимодействие между клетками и окружающей средой влияет также на скорость и направление миграции нейронов в эмбриональном периоде [6].

В каталоге OMIM выделено 3 фенотипически сходных синдрома с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования, за возникновение которых ответственен ген *PIEZO2*: ДА 3-го типа (синдром Гордона; OMIM: 114300), ДА 5-го типа (OMIM: 108145) и синдром Мардена—Уокера (OMIM: 248700). Ядром их клинических признаков являются врожденные контрактуры преимущественно дистальных отделов конечностей, блефарофимоз и птоз. В дополнение к этим симптомам у пациентов с ДА 3-го типа отмечаются расщелина неба и низкий рост, а при синдроме Мардена—Уокера — умственная отсталость и врожденные пороки развития задней черепной ямки (мальформация Денди—Уокера) [7]. Фенотип ДА 5-го типа является самым распространенным среди *PIEZO2*-ассоциированных заболеваний. Помимо типичных клинических проявлений у значительного числа пациентов отмечаются повышение плотности мышц при пальпации и рестриктивное заболевание легких с развитием легочной гипертензии [8].

К настоящему времени показано, что одни и те же патогенные варианты нуклеотидной последователь-

ности в гене *PIEZO2* могут обуславливать возникновение всех 3 описанных нозологических форм и выраженный полиморфизм клинических проявлений, который может наблюдаться у пораженных членов одной семьи. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос о нозологической самостоятельности ДА 3-го и 5-го типов и синдрома Мардена—Уокера и высказывается мнение о том, что различия в спектре и тяжести их клинических проявлений могут быть вызваны различным влиянием специфических патогенных вариантов, нарушающих аминокислотную последовательность отдельных доменов белка Piezo2 [7]. Это обуславливает необходимость анализа клинко-генетических корреляций, направленного на изучение особенности клинических проявлений у пациентов с различными типами и локализацией патогенных вариантов в гене. Полученные результаты не только позволят прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов, но и будут способствовать изучению его патогенетических механизмов.

Цель работы — описание клинко-генетических характеристик российских пациентов с ДА 5-го типа, обусловленным патогенными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZO2*.

Материалы и методы

Выборка включала 7 неродственных пациентов, проживающих на территории Российской Федерации (5 — женского пола и 2 — мужского), в возрасте от 3 до 13 лет. Диагноз был установлен на основании клинического осмотра, генеалогического анализа, данных электромиографии и результатов молекулярно-генетического анализа. Стимуляционная и игольчатая электромиография осуществлялась с использованием миографа Keypoint Medical System (Metronic, США).

Анализ ДНК пробандов проводили на секвенаторе нового поколения Illumina NextSeq 500 методом парно-концевого чтения (2 × 75 п.о.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям 6640 генов (набор SeqCap EZ HyperCap Workflow). Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Illumina для анализа данных, представленного на сайте <https://basespace.illumina.com>, а также программного обеспечения и NGSData. Для аннотации вариантов использовалась номенклатура, представленная на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>, версия 2.15.11. Для оценки популяционных частот и клинической релевантности выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggre-

gation Database v.2.1.1, база данных OMIM, база данных по патогенным вариантам HGMD® Professional v.2022.1, базы данных по отдельным заболеваниям и данные литературы. Оценка патогенности и причинности генетических вариантов проводилась в соответствии с российскими рекомендациями для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования.

Валидация выявленных вариантов нуклеотидной последовательности у пробандов и генотипирование родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу производителя на приборе ABI3130 Genetic Analyser.

У родителей пробандов получены письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое тестирование образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

Нами изучены клиничко-генетические характеристики 7 больных с фенотипом ДА 5-го типа из неродственных семей в возрасте от 3 до 13 лет. У всех пациентов патогенные варианты в гене *PIEZO2* обнаружены в гетерозиготном состоянии, что позволило диагностировать АД тип наследования. Все случаи являются первыми в семьях и имеют статус происхождения *de novo*, что подтверждено при проведении секвенирования по Сэнгеру. Клиничко-генетические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице и на рис. 1–2.

Из анамнеза пациентов известно, что в 4 случаях беременность протекала с угрозой прерывания, наличием фетоплацентарной недостаточности и маловодием, в 2 случаях при проведении ультразвукового исследования плода были выявлены варусная деформация стоп и укорочение трубчатых костей. При рождении дефицит массы тела (<3 %) отмечался у большинства включенных в исследование пациентов. У 1 пациента (4) в период новорожденности присутствовало транзиторное тахипноэ, регрессировавшее самостоятельно, у 2 пациенток (6 и 7) развились симптомы дыхательной недостаточности, требующие искусственной вентиляции легких, в случае пациентки 6 — в течение суток, в случае пациентки 7 — в течение 2 нед. У всех детей с рождения обнаружены контрактуры разной степени выраженности в межфаланговых суставах кистей, ограничение движений в лучезапястных и голеностопных суставах, сгибательные контрактуры в локтевых, коленных и тазобедренных суставах, двусторонняя варусная деформация стоп, что позволило заподозрить наличие артрогрипоза и направить пациентов к ортопедам. У части детей при рождении было отмечено наличие дисморфических черт лица (глубоко посаженные глаза, микрогнатия, низко посаженные диспластичные уши, высокий лоб), в 1 случае — уплотнение мышц при пальпации.

У всех пациентов отмечалась задержка темпов приобретения моторных навыков на 1-м году жизни, что связано с наличием контрактур в межфаланговых и лучезапястных суставах, которые ограничивали опору на руки при ползании, а контрактуры в коленных и голеностопных суставах препятствовали приобретению навыка самостоятельной ходьбы. В течение жизни дети наблюдались у ортопедов, всем проводилось этапное гипсование, 2 детям — оперативная коррекция кистевых суставов, 3 детям — ахиллотомия.

В результате клинического осмотра у всех пациентов разных возрастов были выявлены сохраняющиеся сгибательные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, эквино-плоско-вальгусная деформация стоп, короткая шея, у 6 пациентов отмечалась ригидность позвоночника преимущественно в грудопоясничном отделе, у 3 пациенток — воронкообразная грудная клетка, у 2 пациенток (6 и 7) — дефицит роста. Из-за скелетных деформаций у детей сформировался характерный паттерн ходьбы — на полусогнутых ногах, с опорой на передний край стопы или на носках, с прямой спиной. Почти у всех пациентов (6/7) определялись удлинение II пальца стопы и укороченный широкий I палец. Рестриктивное заболевание легких тяжелой степени ухудшило состояние пациентки 7 в течение жизни, показатели жизненной емкости легких были значительно снижены, также у нее были обнаружены высокое стояние гортани и отсутствие хрящевого каркаса трахеи. У пациентки 6 при подготовке к оперативному вмешательству, проведении анестезиологического пособия диагностирован стеноз трахеи.

Сила мышц и трофика проксимальных и дистальных отделов рук и ног у всех пациентов была сохранна. Обращало на себя внимание повышение плотности всех групп мышц, выявляемой при пальпации. Особенностью у ряда пациентов было уплотнение кожи области живота и бедер, пояснично-крестцовой области с формированием характерных ямочек по типу «лимонной корки». Также при осмотре у части пациентов было отмечено наличие ямочек в области плечевых, локтевых и лучезапястных суставов. Ни у одного из пациентов не было выявлено расстройств поверхностной и глубокой чувствительности, а также повышения уровня креатинфосфокиназы. При проведении электронейромиографического исследования 4 пациентам признаков нарушения проведения по моторным и сенсорным нервным волокнам зарегистрировано не было, параметры потенциала двигательных единиц соответствовали референсным значениям, спонтанная активность отсутствовала.

У 4 пациентов отмечался симметричный птоз, у 1 пациентки (6) — асимметричный до уровня средней трети зрачка. Ограничение взгляда вверх и офтальмопарез наблюдались у 6 пациентов, грубое ограничение движения глаз — у 2 (пациенты 6 и 7). Частыми находками была частичная атрофия зрительного нерва

Клинический фенотип пациентов с разными гетерозиготными вариантами в гене *PIEZO2*
Clinical phenotype of patients with different heterozygous variants in the *PIEZO2* gene

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Пол Sex	Женский Female	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Женский Female	Женский Female
Возраст на момент последней оценки (актуальный возраст), лет Age at examination (actual age), years	3 (4)	9 (10)	2 (4)	3 (3)	12 (13)	4 (4)	6 (11)
Экзон Exon	52	52	52	52	15	52	45
Положение в кДНК cDNA change	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.8181_8183del	c.2134A>G	c.8238G>A	c.7095G>T
Эффект Predicted protein alteration	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Glu2727del)	p.(Met712Val)	p.(Trp2746Ter)	p.(Trp2365Cys)
Беременность, период новорожденности, грудной возраст Pregnancy, newborn period, infancy							
Течение беременности Course of pregnancy	Маловодие, угроза прерывания Hyramnion, threatened miscarriage	Без особенностей No findings	Слабое шевеление плода Weak fetal movement	Маловодие, угроза прерывания, фето- плацентарная недо- статочность, задержка внутриутробного развития плода 2-й степени Hyramnion, threatened miscarriage, fetoplacental insufficiency, intrauterine growth retardation 2 st	Без особенностей No findings	Угроза прерывания, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутри- утробного развития плода 2-й степени Threatened miscarriage, intra-uterine growth retardation 2 st	Угроза прерывания Threatened miscarriage
	2500 (<3 %)	3100 (25–50 %)	3310 (25–50 %)	2180 (<3 %)	2600 (3 %)	1900 (<3 %)	2800 (10 %)
Масса при рождении (цен- тильный интервал, %), г Birthweight (centile range, %), g							
Респираторные нарушения Respiratory disorders	–	–	–	Транзиторное тахипноэ новорожденных Transient tachypnea of the newborn	–	Искусственная вентиляция легких в течение суток Artificial pulmonary ventilation per day	Искусственная вентиляция легких в течение 14 сут Artificial pulmonary ventilation per 14 days

Продолжение таблицы
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Моторное развитие Motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development	С темповой задержкой Delayed motor development
Психоречевое развитие Psycho-speech development	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay	По возрасту According to the age	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	По возрасту According to the age	Задержка психоречевого развития Psycho-speech delay
Фенотипические особенности Phenotypic features							
Рост (SD), см Height (SD), sm	96 (+0,33)	131 (–0,32)	НД ND	93 (–0,73)	146 (–0,68)	90 (–2,55)	100 (–3)
Короткая шея Short neck	+	+	+	+	+	+	+
Проз Ptosis	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	Легкой степени, симметричный Mild, symmetrical	–	–	Умеренной степени, асимметричный (D > S) Moderate, asymmetrical (D > S)	Умеренной степени, симметричный Moderate, symmetrical
Офтальмопарез Ophthalmoparesis	Легкий Mild	Легкий Mild	+	–	+	Выраженный Severe	Выраженный Severe
Ограничение взгляда вверх Limited upward gaze	+	+	+	–	+	+	+
Офтальмологический осмотр Ophthalmic examination	Частичная атрофия зрительного нерва, снижение остроты зрения Optic nerve partial atrophy, visual acuity reduced	НД ND	Частичная атрофия зрительного нерва, OD – ямка диска зрительного нерва Optic nerve partial atrophy, OD – optic pit	Гиперметропический астигматизм, снижение остроты зрения Hypermetropic astigmatism, visual acuity reduced	Частичная атрофия зрительного нерва, миопический астигматизм Optic nerve partial atrophy, myopic astigmatism	Снижение остроты зрения Visual acuity reduce	Частичная атрофия зрительного нерва Optic nerve partial atrophy

Продолжение таблицы
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Микрогнатия Micrognathia	+	—	+	+	+	+	+
Высокое нёбо Highly arched palate	+	+	НД ND	+	+	+	+
Раздвоенное язычка Biflingula	—	—	НД ND	—	—	+	—
Дисфагия Dysphagia	—	—	—	—	—	—	—
Пипомимия Nyromimima	+	+	+	—	+	+	+
Подкожная жировая клетчатка Subcutaneous fat	Ямки на на- ружной поверх- ности плече- вых, локтевых, лучезапястных суставов Pits on the external side of the shoulder, elbow, wrist joints	На животе, в области пояс- ницы и ягодиц уплотнена, не- равномерно распределена, бугристая On the abdomen, lumbar region and gluteus thic- kened, irregularly distributed, tube- rous	Ямки на на- ружной поверх- ности плече- вых, локтевых суставов Pits on the external side of the shoulder, elbow joints	—	На животе, в области поясницы и ягодиц уплотнена, ямки в области поясницы On the abdo- men, lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region	В области поясницы и ягодиц уплотнена, ямки в области поясницы, вдавление мягких тканей в области левого плеча On the lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region, soft tissue pressing in the left shoulder region	В области пояс- ницы и ягодиц уплотнена, ям- ки в области пояс- ницы On the lumbar region and gluteus thickened, pits on the lumbar region,
	—	—	—	—	—	В височных областях плохой рост волос Poor in the temporal regions	В височных областях плохой рост волос Poor in the temporal regions
Изменение роста волос Hair growth changes	—	—	—	—	—	+	+
Сохранность интеллекта Intelligence	+	+	НД ND	+	+	+	+

Продолжение таблицы
Continuation of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Заболевание легких Pulmonary disease	–	–	–	–	Транзиторный ателектаз I легкого Transient atelectasis of one lung	Стеноз трахеи Tracheal stenosis	Рестриктивное заболевание легких тяжелой степени, отсутствие хрящевого каркаса трахеи Severe restrictive lung disease, lack of cartilaginous tracheal structure
ФЖЕЛ, ОФВ1, % FVC, FEV1, %	НД ND	62, 70 (снижение) 62, 70 (reduced)	НД ND	НД ND	НД ND	НД ND	31, 22 (снижение) 31, 22 (reduced)
Скелетно-мышечные деформации Skeletal-muscular deformities							
Ригидность позвоночника Rigid spine	+	+	+	+	+	+	+
Сколиоз Scoliosis	–	–	–	–	–	–	–
Деформация грудной клетки Chest deformity	–	+	–	–	–	+	+
Контрактуры пальцев кистей, камптодактилия Contractures of the fingers, camptodactyly	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания запястья Wrist extension limitation	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания в локтевых суставах Elbow extension limitation	+	+	+	+	+	+	+
Ограничение разгибания колена Knee extension limitation	+	+	+	+	+	+	+

[illegible]

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	№ пациента Patient's number						
	1	2	3	4	5	6	7
Рефлексы Tendon reflexes	Живые, ахилловы не вызываются Brisk reflexes, ankle reflex absent	Снижены с рук, коленные не вызываются, ахилловы живости Reduced arm reflexes, patellar reflex absent, ankle reflex mild-to-moderate	НД ND	НД ND	Снижены Reduced	Живые, ахилловы снижены Brisk reflexes, ankle reflex reduced	Снижены Reduced
Плотность мышц Muscles thickness	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase	Повышена Increase
Боли в мышцах Muscles pain	—	—	—	—	После физической нагрузки After physical activity	—	—
Уровень креатинфосфокиназы, Ед/л Creatine phosphokinase level, U/L	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)	<200 (N)
Электронейромиография (проведение по моторным и сенсорным волокнам) Electroneuromyography (nerve conduction study)	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	НД ND	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal
Игольная электромиография Needle electromyography	Норма Normal	Норма Normal	НД ND	НД ND	Норма Normal	Норма Normal	НД ND
Другие особенности Other features	—	—	—	Гипоплазия головчатая форма Balanitic hypospadias	Асимметрия молочных желез Breast asymmetry	—	Абортивная форма злокачественной гипертермии при индукции севораном, эпилепсия, кардиопатия An abortive form of malignant hyperthermia during sevoran induction, epilepsy, cardiopathy

Примечание. «+» — присутствие признака; «—» — отсутствие признака; SD — коэффициент стандартного отклонения; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; НД — нет данных.
Note. «+» — presence of a sign; «—» — absence of a sign; SD — standard deviation coefficient; FVC — forced vital capacity; FEV1 — forced expiratory volume 1-second; ND — no data.



Рис. 1. Фенотип пациентов 1–7: а – лицевые дисморфизмы (высокий лоб, широкие брови, глубоко посаженные глаза, птоз, вздернутый кончик носа, треугольное гипомимичное лицо, микрогнатия); б – камптодактилия; в – эквино-плоско-вальгусная деформация стоп, удлинение II пальца стопы, укороченный широкий I палец

Fig. 1. Phenotype of patients 1–7: a – facial dysmorphisms (high forehead, wide eyebrows, deep-set eyes, ptosis, upturned nasal tip, triangular hypomimic face, micrognathia); б – camptodactyly; в – equino-flat valgus feet deformity, extantion of the second toe, shortened wide first toe

и снижение остроты зрения, которые выявлялись при офтальмологическом осмотре. Дисморфические черты, такие как высокий лоб, широкие брови, глубоко посаженные глаза, вздернутый кончик носа, треугольное гипомимичное лицо, высокое нёбо, микрогнатия и диспластичные ушные раковины, выявлялись почти у каждого пациента. У пациентки 6 обнаружено удвоение язычка, которое считается характерным признаком ДА 3-го типа. Задержка темпов раннего моторного развития была зарегистрирована у всех пациентов, однако нарушение речи было определено у 3 пациентов. У пациентки 7 в анамнезе отмечались генерализованные

судорожные приступы, abortивная форма злокачественной гипертермии при ингаляционном наркозе севофлураном. Из других аномалий у пациента 4 была обнаружена головчатая форма гипоспадии, у пациентки 5 – асимметрия грудных желез. У пациенток 6 и 7 обращал на себя внимание плохой рост волос в височных областях.

В результате молекулярно-генетического анализа у 7 пациентов обнаружено 4 гетерозиготных варианта в гене *PIEZO2*, один из которых – делеция 3 нуклеотидов с.8181_8183delAGA (p.Glu2727del) – был описан ранее [7, 9]. Другой вариант – нонсенс-замена



Рис. 2. Особенности фенотипа: а – уплотнение и бугристость кожи в области живота (пациент 2); б – уплотнение кожи в пояснично-крестцовой области с формированием симметричных ямочек (пациентка 6); в – деформация грудной клетки по типу воронкообразной (пациентка 7); г – плохой рост волос в височной области, низко расположенные диспластичные ушные раковины, микрогнатия, вздернутый кончик носа, короткая шея (пациентка 6)

Fig. 2. Phenotype characteristics: a – thickened and bumpy skin in the abdomen (patient 2); б – thickened skin in the lumbosacral region with the formation of symmetrical dimples (patient 6); в – foveated chest deformity (patient 7); г – poor hair growth in the temporal region, low-lying dysplastic auricles, micrognathia, upturned nasal tip, short neck (patient 6)

с.8238G>A (p.Trp274Ter), о которой было сообщено у 1 российской пациентки [10]. Оба варианта локализованы в 52-м экзоне гена. Еще у 1 пациентки обнаружена миссенс-замена в 15-м экзоне с.2134A>G (p.Met712Val), которая ранее была обнаружена в 2 семьях с ДА 5-го типа [7]. У последней пациентки выявлен вариант с.7095G>T (p.Trp2365Cys) в 45-м экзоне, который ранее не был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с ДА.

Обсуждение

Нами проведено изучение фенотипических проявлений у 7 пациентов с ДА 5-го типа, обусловленным 4 гетерозиготными нуклеотидными вариантами в гене *PIEZO2*. Преимуществом нашей выборки является анализ пациентов разного возраста (от 3 до 13 лет), что позволило выявить ряд ранее не описанных фенотипических проявлений *PIEZO2*-ассоциированного артрогрипоза, а также проследить динамику формирования фенотипа заболевания. К ранее не указанным в публикациях признакам, в частности, относятся неравномерное распределение и уплотнение подкожной жировой клетчатки в области живота и бедер, плохой рост волос в височной области (у пациенток 6 и 7), удлинение II пальца стоп и укорочение I пальца (у 5 пациентов из всей выборки). Необходимо отметить, что, как и у описанных в литературе, у пациентов нашей выборки спектр симптомов и выраженность их проявлений увеличивались по мере роста ребенка [11, 12]. Например, у пациентки 2 (9 лет) из нашей выборки при рождении были выявлены только камптодактилия, сгибательные контрактуры в локтевых и коленных суставах, узкая грудная клетка, а с возрастом сформировались ограничение взора вверх, птоз, ригидность позвоночника, снижение жизненной емкости легких, ограничение подвижности в лучезапястных суставах, сгибательные контрактуры в голеностопных суставах, варусная деформация стоп, удлиненный и молоткообразно измененный II палец стопы, было отмечено уплотнение и неравномерное распределение подкожной жировой клетчатки на животе и в области поясничного отдела. У пациентки 6 в 3 года были обнаружены стеноз трахеи и асимметричный птоз, а у пациентки 7 в возрасте 3 лет возникли фармакорезистентные судорожные пароксизмы, злокачественная гипертермия при проведении ингаляционного наркоза и рестриктивная болезнь легких. Данные наблюдения подтверждают прогрессирующий характер течения ДА 5-го типа, который обуславливает необходимость динамического мониторинга за данной группой пациентов.

Согласно базе данных HGMD и данным литературы, в последние годы выявлено более 40 патогенных вариантов в гене *PIEZO2* у пациентов с различными вариантами ДА. Большинство из них локализованы в 52-м экзоне и обладают доминантно-негативным эффектом, приводя к более медленной инактивации

и/или ускоренному восстановлению активности канала [13]. У большинства наблюдаемых нами пациентов определялся описанный ранее рекуррентный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *PIEZO2*, приводящий к делеции глутаминовой аминокислоты в положении 2727 (p.Glu2727del, NM_022068.3) без сдвига рамки считывания и располагающийся в высококонсервативном пептидном домене С-концевой части гена [7, 9]. На примере нуклеотидного варианта p.Glu2727del электрофизиологические исследования продемонстрировали его влияние на биофизические свойства, связанные с работой каналов: он обуславливает замедление инактивации канала *PIEZO2* и/или более быстрое его восстановление после инактивации, что приводит к увеличению активности канала в ответ на механический стимул и позволяет предположить, что все доминантные варианты связаны с усилением функции белка и чрезмерная активность *PIEZO2* в проприоцептивных нейронах нарушает развитие опорно-двигательного аппарата [9].

Из других выявленных нами гетерозиготных вариантов в гене *PIEZO2* один с.2134A>G локализован на N-концевом участке белка в 15-м домене, что встречается редко при АД типе наследования ДА 5-го типа и в большей степени характерно для аутосомно-рецессивных вариантов. Дополнительных фенотипических особенностей, кроме асимметрии молочных желез и наличия транзиторного ателектаза 1 легкого, у данной пациентки 12 лет выявлено не было. Два других варианта с.8238G>A и с.7095G>T (пациентки 6 и 7), располагающиеся в N-концевой области гена, впервые описаны в гетерозиготном состоянии у пациентов с ДА. Наличие этих вариантов привело к появлению самых тяжелых клинических проявлений заболевания с формированием дефицита роста и массы тела, выраженных контрактур и деформаций межфаланговых и крупных суставов верхних и нижних конечностей, офтальмоплегии, птоза, деформации грудной клетки, рестриктивного заболевания легких, дыхательной недостаточности тяжелой степени, стеноза трахеи, а в случае пациентки 7 с вариантом с.7095G>T — генерализованных судорожных приступов и злокачественной гипертермии при проведении ингаляционной анестезии, а также кардиопатии. Необходимо отметить, что вариант с.7095G>T был выявлен в гомозиготном состоянии группой авторов при поведении обширного исследования нескольких тысяч инбредных семей из Саудовской Аравии. Авторы не приводят особенностей клинических проявлений у ребенка 6 лет с этим вариантом, сообщая только о том, что у него отмечались мышечная гипотония и артрогрипоз [14].

Выводы

Полученные нами результаты клинико-генетического анализа позволяют сделать следующие заключения: у детей с гетерозиготными патогенными вариан-

тами в гене *PIEZO2* отмечается полиморфизм клинических проявлений, спектр которых зависит от локализации аминокислотной замены в белковой молекуле; также отмечена динамика формирования фенотипа, по мере роста ребенка заболевание может прогрессировать и характеризуется возникновением контрактур в крупных суставах, рестриктивных дыхательных нарушений, а также симпто-

мов поражения нервной системы, наличие которых необходимо мониторировать. Кроме того, при трактовке результатов молекулярно-генетического анализа необходимо иметь в виду существование ДА с аутосомно-рецессивным типом наследования, симптомы которого в раннем детском возрасте могут быть сходны с таковыми АД вариантов заболевания [15, 16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Coste B., Mathur J., Schmidt M. et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010; 330(6000):55–60. DOI: 10.1126/science.1193270
- Coste B., Xiao B., Santos J.S. et al. Piezo proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature* 2012;483(7388):176–81. DOI: 10.1038/nature10812
- Wang L., Zhou H., Zhang M. et al. Structure and mechanogating of the mammalian tactile channel PIEZO2. *Nature* 2019;573(7773):225–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1505-8
- Guo Y.R., MacKinnon R. Structure-based membrane dome mechanism for Piezo mechanosensitivity. *Elife* 2017;6:e33660. DOI: 10.7554/eLife.33660
- Kefauver J.M., Ward A.B., Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature* 2020;587(7835):567–76. DOI: 10.1038/s41586-020-2933-1
- Felsenthal N., Zelzer E. Mechanical regulation of musculoskeletal system development. *Development* 2017;144:4271–83. DOI: 10.1242/dev.151266
- McMillin M.J., Beck A.E., Chong J.X. et al. Mutations in *PIEZO2* cause Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet* 2014;94(5):734–44.
- Desai D., Stiene D., Song T., Sadayappan S. Distal arthrogryposis and lethal congenital contracture syndrome – an overview. *Front Physiol* 2020;11:689. DOI: 10.3389/fphys.2020.00689
- Coste B., Houge G., Murray M.F. et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogryposis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(12):4667–72. DOI: 10.1073/pnas.1221400110
- Маркова Т.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С. и др. Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обуслов-
- ленных мутациями в гене *PIEZO2*. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(2):48–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55
- Markova T.V., Dadali E.L., Nikitin S.S. et al. Clinical and genetic characteristics of distal arthrogryposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2021;11(2):48–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55
- Sherlaw-Sturrock C.A., Willis T., Kiely N. et al. *PIEZO2*-related distal arthrogryposis type 5: Longitudinal follow-up of a three-generation family broadens phenotypic spectrum, complications, and health surveillance recommendations for this patient group. *Am J Med Genet A* 2022;188(9):2790–5. DOI: 10.1002/ajmg.a.62868
- Xiong H., Yang J., Guo J. et al. Mechanosensitive Piezo channels mediate the physiological and pathophysiological changes in the respiratory system. *Respir Res* 2022;23(1):196. DOI: 10.1186/s12931-022-02122-6
- Ma Y., Zhao Y., Cai Z., Hao X. Mutations in *PIEZO2* contribute to Gordon syndrome, Marden–Walker syndrome, and distal arthrogryposis: A bioinformatics analysis of mechanisms. *Exp Ther Med* 2019;17(5):3518–24. DOI: 10.3892/etm.2019.7381
- Monies D., Abouelhoda M., Assoum M. et al. Lessons learned from large-scale, first-tier clinical exome sequencing in a highly consanguineous population. *Am J Hum Genet* 2019;104(6):1182–201. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.04.011
- Haliloglu G., Becker K., Temucin C. et al. Recessive *PIEZO2* stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet* 2017;62(4):497–501. DOI: 10.1038/jhg.2016.153
- Delle Vedove A., Storbeck M., Heller R. et al. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal respiratory distress, arthrogryposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet* 2016;99(5):1206–16. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.09.019

Вклад авторов

Е.Л. Дадали, Е.А. Мельник: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;

Т.В. Маркова, С.С. Никитин: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;

И.В. Шаркова, О.В. Халанская, Л.А. Бессонова, Е.А. Шестопалова, С.И. Трофимова, О.Е. Агранович: получение и анализ данных;

О.П. Рыжкова: проведение молекулярно-генетического анализа;

С.И. Куцев: разработка концепции и дизайна, координация исследования, финальное редактирование статьи.

Authors' contributions

E.L. Dadali, E.A. Melnik: research design development, obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;

T.V. Markova, S.S. Nikitin: obtaining and analyzing data, reviewing publications on the topic of the article, editing the article;

I.V. Sharkova, O.V. Khalanskaya, L.A. Bessonova, E.A. Shestopalova, S.I. Trofimova, O.E. Agranovich: obtaining and analyzing data;

O.P. Ryzhkova: molecular genetic analysis;

S.I. Kutsev: development of concept and design, coordination of the study, final editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Е.А. Мельник / E.A. Melnik: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

И.В. Шаркова / I.V. Sharkova: <https://orcid.org/0000-0002-5819-4835>

О.В. Халанская / O.V. Khalanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2708-9220>

Л.А. Бессонова / L.A. Bessonova: <https://orcid.org/0000-0002-5946-4577>
Е.А. Шестопалова / E.A. Shestopalova: <https://orcid.org/0000-0003-2151-6025>
О.П. Рыжкова / O.P. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0003-1285-9093>
С.И. Трофимова / S.I. Trofimova: <https://orcid.org/0000-0003-2690-7842>
О. Е. Агранович / O.E. Agranovich: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>
С.И. Куцев / S. I. Kutsev: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациенты и родители пациентов младше 18 лет подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patients and parents of patients under 18 years of age signed informed consent for the publication of their data.