

Рентотубулярный синдром Фанкони, тип 1 у детей: серия клинических наблюдений

С.В. Папиж[✉], А.В. Топчий, Т.А. Никишина

ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Росси

Аннотация

Синдром Фанкони – это генерализованная дисфункция проксимального отдела нефрона, характеризуется неселективной аминоацидурией, глюкозурией, низкомолекулярной протеинурией, фосфатурией, потерей бикарбонатов, электролитов и многих других веществ. Аутосомно-доминантный рентотубулярный синдром Фанкони типа 1 ассоциирован с миссенс-вариантами в гене *GATM*, который кодирует митохондриальный фермент аргинин-глицин амидинотрансферазу. В настоящее время описано 36 клинических наблюдений из 10 семей с генетически подтвержденным рентотубулярным синдромом Фанкони типа 1. В данной статье мы приводим первые в России клинические наблюдения за двумя неродственными пациентами с ранее не описанными вариантами с.1076С>Т (р.Ser359Phe) и с.1079Т>А (р.Met360Lys) в гене *GATM*. Первые клинические проявления заболевания диагностированы у обоих детей в раннем возрасте в виде полного симптомокомплекса синдрома Фанкони. Снижение фильтрационной функции почек выявлено в каждом из клинических наблюдений уже при первых обследованиях, однако темпы прогрессирования оказались разными. У пациента 1 скорость снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации составляла 0,6 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как пациент 2 демонстрировал более высокие темпы снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (-2,1 мл/мин/1,73 м² в год). Проводимая симптоматическая терапия способствовала нормализации темпов роста и купированию признаков рахита у пациента 1. У пациента 2, несмотря на проводимую терапию, сохранялись признаки снижения плотности костной ткани, а рахитические деформации нижних конечностей потребовали ортопедической коррекции.

Ключевые слова: рентотубулярный синдром Фанкони, *GATM*, аргинин-глицин амидинотрансфераза, хроническая болезнь почек, дети

Для цитирования: Папиж С.В., Топчий А.В., Никишина Т.А. Рентотубулярный синдром Фанкони, тип 1 у детей: серия клинических наблюдений. Педиатрия. Consilium Medicum. 2024;4: DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203094

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Синдром Фанкони – это генерализованная дисфункция проксимального отдела нефрона вследствие дисфункции Na-зависимых котранспортеров, рецептор-зависимого эндоцитоза и нарушения клеточного метаболизма энергии. Характеризуется неселективной аминоацидурией, глюкозурией, низкомолекулярной протеинурией, фосфатурией, потерей мочевой кислоты, бикарбонатов, электролитов и многих других веществ, профильтровавшихся в первичную мочу и реабсорбируемых в проксимальном канальце, что приводит к развитию дегидратации, гипотонии, костно-рахитическим изменениям, задержке физического развития, гиперхлоремическому метаболическому ацидозу, гипофосфатемии, электролитным нарушениям [1].

Аутосомно-доминантный рентотубулярный синдром Фанкони вследствие миссенс-вариантов в гене *GATM* впервые описан М. Reichold и соавт. в 2018 г. как семейный вариант синдрома Фанкони с дебютом заболевания в раннем возрасте и прогрессирующим снижением функции почек в среднем взрослом возрасте [2]. Впоследствии рентотубулярный синдром Фанкони описан еще в пяти семьях [3–7]. Ген *GATM* картирован на хромосоме 15q21.1 и кодирует митохондриальный фермент аргинин-глицин амидинотрансферазу (АГАТ), экспрессированный в печени, поджелу-

дочной железе, головном мозге, а также в проксимальных канальцах почек, где участвует в образовании гуанидиноацетата, предшественника креатина. Биаллельные варианты в гене *GATM* характеризуются значительным снижением или полным отсутствием гуанидиноацетата и креатина в различных тканях, в том числе в головном мозге, с чем связано развитие крайне редкого неврологического расстройства, проявляющегося выраженной задержкой развития, генерализованной мышечной гипотонией, тяжелой когнитивной дисфункцией и умственной отсталостью [8]. Пациенты с моноаллельными вариантами в гене *GATM* демонстрируют изолированное поражение проксимального отдела нефрона с развитием синдрома Фанкони вследствие хронического повреждения клеток проксимального канальца накапливающимися мультимерами белка АГАТ [2].

Приводим клинические наблюдения за двумя неродственными пациентами с аутосомно-доминантным рентотубулярным синдромом Фанкони, вследствие ранее не описанных миссенс-вариантов в гене *GATM*.

Клиническое наблюдение 1

Девочка Б.Д., в возрасте 1 года 11 мес впервые поступила в отделение нефрологии НИКИ педиатрии и детской хи-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Папиж Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-нефролог отд. наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой отд-ния нефрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: papijsveta@mail.ru

Топчий Анастасия Владимировна – аспирант каф. инновационной педиатрии и детской хирургии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Никишина Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, врач-нефролог отд. наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

[✉]Svetlana V. Papizh – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: papijsveta@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6459-2795

Anastasiia V. Topchii – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0001-3993-8472

Tatiana A. Nikishina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0000-8590-6140

Renotubular fanconi syndrome type 1 in children: a case series

Svetlana V. Papizh[✉], Anastasia V. Topchii, Tatiana A. Nikishina

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Renal Fanconi syndrome is a generalized disorder of the proximal convoluted tubule, characterized by non-selective aminoaciduria, glucosuria, low molecular weight proteinuria, phosphaturia, loss of bicarbonates, electrolytes and many other substances. Autosomal dominant Fanconi renotubular syndromes due to a *GATM* missense-variant, encodes mitochondrial enzyme arginine-glycine amidinotransferase. In total, 36 cases of genetically confirmed Fanconi renotubular syndrome, type 1 have been reported to date from 10 families. In this article, we present the first Russian cases of two unrelated patients with previously undescribed variants c.1076C>T (p.Ser359Phe) and c.1079T>A (p.Met360Lys) in the *GATM* gene. The first clinical features of the disease with complete Fanconi syndrome were diagnosed in both cases in early childhood. A decrease of renal function was detected in each of cases already during the first examinations, but the rate of progression was different. The patient 1 had a rate of eGFR decline of 0.6 ml/min/1.73 m² per year, whereas patient 2 demonstrated a higher rate of eGFR decline (-2.1 ml/min/1.73 m²/year). Symptomatic therapy resulted in normalization of growth rates and a decrease in the activity of rickets in patient 1. In patient 2, despite the therapy, signs of osteomalacia persisted, and rachitic deformities of the limbs required orthopedic correction.

Keywords: Fanconi renotubular syndrome, *GATM*, arginine-glycine amidinotransferase, CKD, children

For citation: Papizh SV, Topchii AV, Nikishina TA. Renotubular fanconi syndrome type 1 in children: a case series. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;4: DOI: 10.26442/26586630.2024.4.203094

рургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в связи с выявленными изменениями в анализах мочи в виде глюкозурии, протеинурии, гиперкальциурии и жалобами на деформацию нижних конечностей, нарушение походки.

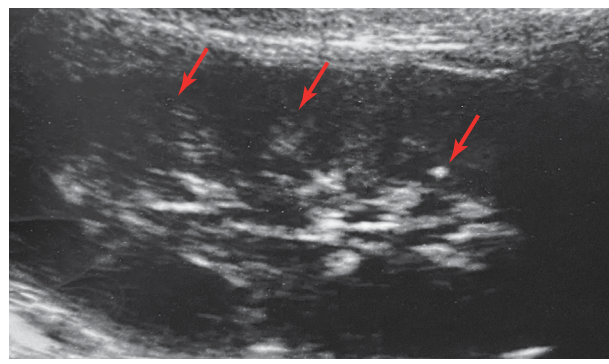
Наследственность по патологии органов мочевой системы не отягощена. Ребенок от неродственного брака, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 13-й неделе гестации, анемией в III триместре. Роды первые срочные с масса-ростовыми показателями выше средних: масса тела – 3900 г (90%), длина – 56 см (> 97%), оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее физическое и психомоторное развитие ребенка протекало без особенностей.

В возрасте 10 мес при диспансерном обследовании впервые выявлены изменения в анализах мочи в виде глюкозурии (13,3 ммоль/л) и протеинурии (0,29 г/л). По результатам обследования в стационаре по месту жительства выявлены метаболический ацидоз (pH 7,3; BE – 9,9), гипопосфатемия (0,74 ммоль/л), повышение активности щелочной фосфатазы – ЩФ (1181 ЕД/л), глюкозурия (1,027 ммоль/л) и протеинурия (0,87 г/л). По результатам рентгенологического исследования имели место признаки активности рахита в виде чашеобразного расширения метафизов трубчатых костей.

При первичном обследовании в отделении нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 1 года 11 мес: физическое развитие среднее дисгармоничное за счет дефицита массы тела (75% – по росту, 10% – по массе), костные изменения в виде рахитических «четок», «браслеток», варусной деформации нижних конечностей; полидипсии, полиурии не отмечалось (диурез 1,6 л/м² в сутки). На фоне назначенной по месту жительства подщелачивающей терапии имел место компенсированный метаболический ацидоз (pH 7,46; HCO₃⁻ – станд. 20,6 ммоль/л; BE – 5,6 ммоль/л). В биохимическом анализе крови наблюдалось значительное повышение активности ЩФ (2968 МЕ/л), электролитных (калий – 3,7 ммоль/л, натрий – 135 ммоль/л), кальций/фосфорных изменений не выявлено (кальций – 2,5 ммоль/л, фосфор – 1,56 ммоль/л), фильтрационная функция почек умеренно снижена (расчетная скорость клубочковой фильтрации – pСКФ по формуле CKID U25 составила 76,9 мл/мин/1,73 м²). Нарушений параметров белкового, липидного и углеводного обмена в крови у ребенка не наблюдалось. При исследовании гор-

Рис. 1. Кальцинаты медуллярного слоя почек у пациента 1.

Fig. 1. Calcifications in the renal medulla in the patient 1.



монального профиля изменений не выявлено. Мочевой синдром представлен протеинурией (до 0,107 г/л) с повышением β₂-микроглобулина (1,5 мкг/мл при норме <0,3), постоянной глюкозурией (до 3,9 ммоль/л). В биохимическом анализе мочи имели место гиперкальциурия (0,15 ммоль/кг в сутки при норме <0,1), повышение экскреции фосфора (P/Cr=3,94 ммоль/ммоль при норме 1,2–3,6) при нормальном уровне максимального тубулярного транспорта фосфора по отношению к СКФ (TmP/GFR 1,17 ммоль/л при норме 1,15–2,44), повышение фракционной экскреции уратов (32,9% при норме <10) и натрия (2,22% при норме <1).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ): почки не увеличены в размерах (50–75%), отмечены диффузные изменения паренхимы почек в виде утолщения, повышения эхогенности, нарушения дифференцировки на корковый и медуллярный слои; в пирамидках определялись точечные гиперэхогенные включения без акустической тени; в паренхиме обеих почек – единичные мелкие кисты (по 0,1 см); рис. 1.

Для поддержания кислотно-основного состояния продолжена подщелачивающая терапия, для лечения рахита – активные метаболиты витамина D (альфакальцидол в дозе 20 нг/кг в сутки).

В динамике наблюдения отмечались нормализация масса-ростовых показателей, купирование явлений рахита в виде исчезновения костных деформаций и отсутствия признаков активности рахита по данным рентгенологиче-

ского обследования, компенсация кислотно-основного состояния на фоне подщелачивающей терапии. Сохранились непостоянная глюкозурия (до 5,5 ммоль/л), низкомолекулярная протеинурия (до 1 г/л), торпидная гиперкальциурия (до 0,25 ммоль/кг в сутки).

В возрасте 7 лет ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование (полное секвенирование экзона), по результатам которого вариантов, ассоциированных с фенотипом, не обнаружено.

В возрасте 7,5 года у девочки впервые по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) выявлена систоло-диастолическая артериальная гипертензия в течение суток, что потребовало назначения с антигипертензивной целью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл 0,19 мг/кг в сутки).

В возрасте 11 лет в связи с впервые выявленной гипофосфатемией (0,92 ммоль/л при норме 1,29–2,26 ммоль/л) в сочетании с повышением активности ЩФ (551 МЕ/л при норме 51–332) к терапии подключены препараты фосфора в дозе 28,7 мг/кг в сутки по элементарному фосфору, продолжена терапия активными метаболитами витамина D (альфакальцидол 30 нг/кг в сутки). По результатам повторного молекулярно-генетического исследования (полное секвенирование генома) выявлен ранее не описанный вариант в экзоне 8 гена *GATM* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене с.1076C>T (p.Ser359Phe), который является вероятно патогенным на основании программы предсказания патогенности вариантов *in silico* Polyphen2 (PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR).

Учитывая данные клинико-лабораторного и инструментального обследования в течение длительного периода наблюдения, а также результаты полного секвенирования генома у ребенка диагностирован ренотубулярный синдром Фанкони типа 1, продолжена симптоматическая терапия.

В возрасте 12 лет показатели физического развития ребенка оказались выше средних (рост – 90%, масса тела – 75%), рахитических деформаций скелета, полиурии/полидипсии (диурез – 1,38 л/м²/сут) не отмечалось, АД, на фоне приема эналаприла в дозе 0,29 мг/кг в сутки по результатам разовых измерений (110/62 мм рт. ст.) и СМАД оставались в пределах 50 перцентиля в соответствии с возрастом, ростом и полом.

На фоне подщелачивающей терапии сохранялась компенсация кислотно-основного состояния. По результатам биохимического анализа крови электролитных и кальций/фосфорных нарушений не наблюдалось, активность ЩФ – в норме, фильтрационная функция почек являлась умеренно сниженной (рСКФ по формуле CKID U25 составила 70,9 мл/мин/1,73 м²). Мочевой синдром представлен протеинурией (до 0,26 г/сут) с повышением уровней микроальбумина (соотношение микроальбумин/креатинин 63,52 мкг/мг креатинина при норме до 30) и β₂-микроглобулина, глюкозурией (5,5 ммоль/л). По результатам УЗИ почек сохранялись гиперэхогенные включения в медулярном слое почек, двухсторонние кисты с нарастанием максимальных размеров до 1,3×1,4 см.

Клиническое наблюдение 2

Девочка Л.О. из семьи с отягощенным семейным анамнезом по заболеваниям почек: у тети по линии отца раз-

витие терминальной стадии хронической почечной недостаточности неуточненной этиологии в возрасте 42 лет. От 2-й беременности, протекавшей с токсикозом в I триместре, от первых срочных физиологических родов со сниженными масса-ростовыми показателями при рождении: масса тела – 2740 г (10%), длина – 49 см (10–2 %). С 7 мес у ребенка отмечалась плохая прибавка массы тела, с 1 года 9 мес – задержка роста, с 5 лет – деформация нижних конечностей. В возрасте 6 лет впервые выявлены метаболический ацидоз, глюкозурия и протеинурия до 0,99 г/л.

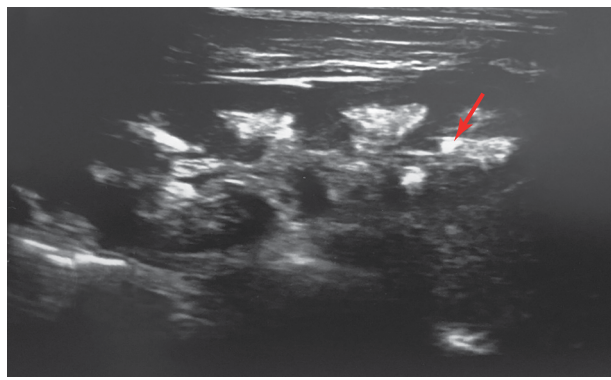
Впервые при обследовании в НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 8 лет у ребенка сохранялись признаки задержки физического развития (рост <3%, масса тела – 10%), рахитические изменения в виде вальгусной деформации нижних конечностей, рахитических «четок» и «браслетов», дистрофия зубной эмали. Полиурии, полидипсии не наблюдалось (диурез – 1,58 л/м² в сутки). При исследовании кислотно-основного состояния диагностирован декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,3; HCO₃⁻ – 18 ммоль/л; BE – 9 ммоль/л). В биохимическом анализе крови имели место гипокалиемия (3,1 ммоль/л при норме 3,7–5,12 ммоль/л), гипофосфатемия (0,72 ммоль/л при норме 1,26–2,26 ммоль/л), снижение уровня мочевой кислоты (0,1 ммоль/л при норме 0,17–0,41 ммоль/л), повышение активности ЩФ (2248 МЕ/л), фильтрационная функция почек являлась сниженной (рСКФ CKID U25 57,1 мл/мин/1,73 м²). При исследовании гормонального профиля уровень паратгормона оказался повышен (90,1 пг/мл при норме 16–62), показатели тиреоидного профиля – в пределах референсных значений. Мочевой синдром представлен низкомолекулярной (β₂-микроглобулин 31 542,8 мкг/сут при норме <300) протеинурией, глюкозурией (до 17 ммоль/л). В биохимическом анализе мочи – гиперкальциурия (0,14 ммоль/кг в сутки; Ca/Cr 1,6 ммоль/ммоль), снижение канальцевой реабсорбции фосфатов (48,27% при норме 85–95%) и максимальной реабсорбции фосфатов по отношению к СКФ (0,63 ммоль/л при норме 1,15–2,44). При УЗИ: почки увеличены в объеме (97%), пирамидки повышенной эхогенности с точечными гиперэхогенными включениями, что расценено как медулярный нефрокальциноз 2–1-й степени, и единичные кисты до 0,5 см (рис. 2).

Ребенку назначена терапия цитратной смесью, препаратами фосфора (20,5 мг/кг в сутки по элементарному фосфору), альфакальциолом (17 нг/кг в сутки) и препаратами калия.

В возрасте 10 лет ребенку выполнено оперативное лечение: варизирующая надмышечковая остеотомия правой и левой бедренных костей, варизирующая остеотомия правой и левой большеберцовых костей в верхней трети, правой и левой малоберцовых костей в верхней трети, чрескостный остеосинтез правых и левых бедер и голени в аппарате Илизарова.

В возрасте 12 лет впервые проведено молекулярно-генетическое исследование – полное секвенирование экзона, по результатам которого вариантов, ассоциированных с фенотипом, не выявлено.

В возрасте 16 лет по результатам повторного молекулярно-генетического исследования (полное секвенирование генома) выявлен ранее не описанный вариант в гетерозиготном состоянии в экзоне 8 гена *GATM*, приводящий к аминокислотной замене с.1079T>A (p.Met360Lys).

Рис. 2. Медуллярный нефрокальциноз 2-й степени у пациента 2.**Fig. 2. Medullary nephrocalcinosis, grade 2 in case 2.**

Учитывая симптомокомплекс пациента в виде отставания физического развития, рахитических изменений скелета, метаболического ацидоза, гипофосфатемии вследствие потери фосфатов с мочой, низкомолекулярной протеинурии, глюкозурии, а также результаты полного секвенирования генома, диагностирован ренотубулярный синдром Фанкони типа 1.

Через 9 лет от начала наблюдения (в возрасте 17 лет) у подростка сохранялись отставание физического развития (рост и масса <3 %) и выраженные костные деформации. На фоне проводимой подщелачивающей терапии удалось достичь компенсации кислотно-основного состояния (рН 7,43; HCO_3^- – станд. 25 ммоль/л; ВЕ 0,6 ммоль/л). На терапии препаратами калия, фосфора и активными метаболитами витамина D достигнута нормализация сывороточных уровней калия (3,7 ммоль/л) и фосфора (1,14 ммоль/л), активности ЩФ (156 МЕ/л). При этом фильтрационная функция почек прогрессирующе снижалась (рСКФ СКID U25 38 мл/мин/1,73 м²) и соответствовала хронической болезни почек (ХБП) С36А3. Сохранялся мочевого синдром в виде протеинурии (до 0,6 г/сут) с повышением экскреции β_2 -микроглобулина (40 121,2 мкг/сут при норме до 300) и глюкозурии (60,95 ммоль/сут). УЗИ почек – сохранялся медуллярный нефрокальциноз 2-й степени с нарастанием размеров гиперэхогенных включений в пирамидках до 0,2 см, а также диффузным обеднением кровотока при цветовом доплеровском картировании. По результатам СМАД выявлены признаки стабильной систоло-диастолической артериальной гипертензии в ночное время, что потребовало назначения гипотензивной терапии, препарат выбора – эналаприл в дозе 0,1 мг/кг в сутки. Результаты рентгеноденситометрии демонстрировали признаки системного остеопороза (Z score -3,6).

Обсуждение

Синдром Фанкони, который являлся ведущим клиническим проявлением у наших пациентов, входит в симптомокомплекс большого количества наследственных и приобретенных состояний, что требовало проведения широкого дифференциально-диагностического поиска для верификации причин его развития. Ранний возраст манифестации синдрома Фанкони и отсутствие данных о приеме каких-либо лекарственных препаратов позволили на I этапе исключить вторичный синдром Фанкони у наших пациентов. Учитывая то, что изменений на глазном дне при осмотре в поляризующем свете у наших де-

тей не наблюдалось, исключено наиболее частое наследственное заболевание, протекающее с генерализованной проксимальной дисфункцией, – нефропатический цистиноз. Отсутствие изменений уровня аминокислот крови, эпизодов гипогликемии в сочетании с поражением печени, нарушением системы гемостаза, глазными изменениями, а также неврологической симптоматики позволило исключить ряд состояний, относящихся к болезням накопления, – тирозинемия, галактоземия, гликогеноз типа 1, синдром Фанкони–Биккеля, болезнь Вильсона, а также митохондриальные цитопатии, характеризующиеся мультисистемностью поражения. Женский пол пациенток исключал X-сцепленные рецессивные заболевания, такие как болезнь Дента, тип 1/2 и синдром Лоу. Нормальная переносимость фруктозы, а также отсутствие характерных изменений суставов в виде артрогриппоза и признаков холестаза позволили исключить такие состояния, как наследственная непереносимость фруктозы и ARC-синдром (артрогриппоз, холестаз). Наличие изолированного синдрома Фанкони без экстраренальных проявлений требовало исключения одного из пяти типов ренотубулярного синдрома Фанкони. Результаты первичного молекулярно-генетического исследования с проведением полного секвенирования экзона не выявили вариантов ассоциированных с фенотипом пациентов, и только результаты полного секвенирования генома, которые проведены после 2018 г., позволили выявить у детей ранее не описанные миссенс-варианты в гене *GATM*, ассоциация которого с развитием ренотубулярного синдрома Фанкони типа 1 установлена М. Reichold и соавт. только в 2018 г. [2].

В настоящее время описано 36 клинических наблюдений из 10 семей с генетически подтвержденным аутосомно-доминантным ренотубулярным синдромом Фанкони типа 1, ассоциированным с мутациями в гене *GATM* [2–7]. Заболевание характеризуется появлением первых клинических проявлений преимущественно в детском возрасте, хотя имеются отдельные наблюдения с поздним появлением симптомов: так, у 1 пациента появление глюкозурии выявлено в возрасте 34 лет, а у 2 членов одной семьи в возрасте 42 и 62 лет диагностирована остеопения [4, 6]. У большинства пациентов наблюдаются глюкозурия (n=35), метаболический ацидоз (n=32) и генерализованная аминокислотурия (n=31) [2–7]. Гипофосфатемический рахит описан только у 5 пациентов [3–5, 9]. У наших пациентов имел место весь симптомокомплекс синдрома Фанкони, в том числе гипофосфатемический рахит, который у пациента 1 оказался наиболее выражен в детском возрасте, а на фоне проводимой терапии препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D к подростковому возрасту наблюдалось купирование явлений рахита, тогда как у пациента 2, несмотря на проводимую терапию, сохранялись признаки снижения плотности костной ткани, а рахитические деформации нижних конечностей потребовали ортопедической коррекции.

Снижение фильтрационной функции почек в позднем подростковом и взрослом возрасте зафиксировано у всех описанных к настоящему времени пациентов, у 1/3 из них в возрасте от 30 до 70 лет имела место терминальная стадия ХПН, требовавшая проведения заместительной почечной терапии [2, 5–7].

Прогрессирующее снижение фильтрационной функции почек у пациентов с мутациями в гене *GATM* обусловлено

фиброзом интерстиция, который выявлен в нефробиоптатах пациентов, наряду с увеличением размеров митохондрий, содержащих фибриллярные агрегаты аномального АГАТ [2]. Сверхэкспрессия мутантного АГАТ в клетках проксимальных канальцев способствует гиперпродукции активных форм кислорода, инициированию воспалительной реакции с высвобождением профибротических факторов и активации апоптоза [10, 11]. Длинные фибриллярные отложения аномального АГАТ нарушают процессы деградации митохондрий посредством митофагии, что способствует увеличению объема и числа «старых» митохондрий. По результатам экспериментального исследования, митохондрии с отложениями АГАТ присутствовали через 8 нед после прекращения экспрессии мРНК *GATM*, тогда как в норме физиологический цикл для митохондрий составляет 2–4 нед [2].

Целью исследования являлся поиск взаимосвязи между митохондриальной дисфункцией и прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек с применением метода менделевской рандомизации, и по его итогам выявлены причинно-следственные связи между глицин-амидинотрансферазой и ХБП. Увеличение экспрессии гена *GATM* и белка АГАТ соответствует снижению риска ХБП, в то время как снижение экспрессии *GATM* наблюдается при различных патологических подтипах ХБП и демонстрирует положительную корреляцию со СКФ [12]. Снижение фильтрационной функции почек также наблюдалось у наших пациентов, однако у пациента 1 темпы снижения рСКФ составили 0,6 мл/мин/1,73 м² в год, тогда как пациент 2 демонстрировал более высокие темпы снижения рСКФ (–2,1 мл/мин/1,73 м² в год).

В настоящее время описано 9 миссенс-вариантов в гене *GATM*, ассоциированных с развитием ренотубулярного синдрома Фанкони типа 1, все они расположены в пределах 45-аминокислотной последовательности в домене амидинотрансферазы [3–6], тогда как у пациентов с клиникой полного дефицита АГАТ вследствие биаллельных вариантов в гене *GATM* варианты расположены по всему домену амидинотрансферазы [13–16]. Функциональный анализ аномального АГАТ до настоящего времени не изучался. В представленных нами клинических наблюдениях выявлены два ранее не описанных миссенс-варианта, которые также расположены в пределах 45-аминокислотной последовательности в домене амидинотрансферазы.

Диагностика ренотубулярного синдрома Фанкони типа 1 основывается на выявлении полного или частично-симптомокомплекса синдрома Фанкони в виде глюкозурии, низкомолекулярной протеинурии, гипофосфатемии вследствие потери фосфатов с мочой и аминоацидурии, а также результатах молекулярно-генетического исследования с выявлением гетерозиготных вариантов в гене *GATM*. В настоящее время обсуждается диагностическая значимость определения сниженного уровня гуанидиноацетата в сыворотке крови и креатина в головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с ренотубулярным синдромом Фанкони типа 1 [9].

Лечение ренотубулярного синдрома Фанкони, ассоциированного с вариантами в гене *GATM*, симптоматическое, направленное на коррекцию основных проявлений синдрома. Терапевтический потенциал креатина для предотвращения накопления АГАТ в клетках проксимальных

канальцев, что может иметь долгосрочный эффект в отношении темпов прогрессирования ХБП во взрослом возрасте, в настоящее время изучается [9, 12].

Заключение

Мы сообщаем о двух новых случаях ренотубулярного синдрома Фанкони типа 1 с ранее не описанными вариантами с.1076C>T (p.Ser359Phe) и с.1079T>A (p.Met360Lys) в гене *GATM*. Представленные клинические наблюдения являются первыми описанными в России случаями данного заболевания и демонстрируют трудности дифференциальной диагностики состояний, протекающих с синдромом Фанкони. Молекулярно-генетическое тестирование должно включать исследование вариантов в гене *GATM* в случаях семейного или идиопатического синдрома Фанкони, а также у пациентов с почечной недостаточностью неустановленной этиологии. Диагностическое значение определения уровня гуанидиноацетата в сыворотке крови и терапевтический эффект креатина у пациентов с ренотубулярным синдромом Фанкони типа 1 являются объектами дальнейших исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Informed consent for publication. The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

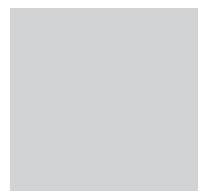
Литература/References

1. Klootwijk ED, Reichold M, Unwin RJ, et al. Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1456–60.
2. Reichold M, Klootwijk ED, Reinders J, et al. Glycine amidinotransferase (*GATM*), renal Fanconi syndrome, and kidney failure. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1849–58.
3. Ragate DC, Memon SS, Karlekar M, et al. Inherited Fanconi renotubular syndromes: unveiling the intricacies of hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Metab*. 2024;42(2):155–65.

4. Li CY, Sun Y, Guo WC, et al. Complex phenotype in Fanconi renotubular syndrome type 1: Hypophosphatemic rickets as the predominant presentation. *Clin Chim Acta*. 2024;561:119812.
5. Seaby EG, Turner S, Bunyan DJ, et al. A novel variant in GATM causes idiopathic renal Fanconi syndrome and predicts progression to end-stage kidney disease. *Clin Genet*. 2023;103(2):214-8.
6. Kudo H, Suzuki R, Kondo A, et al. Association of familial Fanconi syndrome with a novel GATM variant. *Tohoku J Exp Med*. 2023;260(4):337-40.
7. Koyun M, Ertosun MG, Aksoy GK, et al. An uncommon cause of hypophosphatemic rickets: answers. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2613-4.
8. Item CB, Stöckler-Ipsiroglu S, Stromberger C, et al. Arginine: glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):1127-33.
9. Portales-Castillo I, Singal R, Ambrose A, et al. Reduced guanidinoacetate in plasma of patients with autosomal dominant Fanconi syndrome due to heterozygous P341L GATM variant and study of organoids towards treatment. *JIMD Reports*. 2024;1-13.
10. Halle A, Hornung V, Petzold GC, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol*. 2008;9:857-65.
11. Dostert C, Pétrilli V, Van Bruggen R, et al. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008;320:674-7.
12. Liu B, Gao X, Teng H, et al. Association between GATM gene polymorphism and progression of chronic kidney disease: a mitochondrial related genome-wide Mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2024;14:20346.
13. Nouioua S, Cheillan D, Zaouidi S, et al. Creatine deficiency syndrome. A treatable myopathy due to arginine-glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(8):670-4.
14. Verma A. Arginine: glycine amidinotransferase deficiency: a treatable metabolic encephalomyopathy. *Neurology*. 2010;75(2):186-8.
15. Verhoeven NM, Schor DS, Roos B, et al. Diagnostic enzyme assay that uses stable-isotope-labeled substrates to detect L-arginine: glycine amidinotransferase deficiency. *Clin Chem*. 2003;49(5):803-5.
16. Takasato M, Er PX, Chiu HS, Little MH. Generation of kidney organoids from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc*. 2016;11(9):1681-92

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: ##.##.####



OMNIDOCTOR.RU