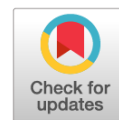


УДК 616.74-007.248-053.1-06:575.113(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS121809>

Научный обзор



Ген *PIEZO2* и его роль в развитии дистальных форм артрогрипоза (обзор литературы)

В.В. Чернявская-Хаука, О.Е. Агранович

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. *PIEZO1* и *PIEZO2* — механочувствительные белки ионных каналов, которые у человека кодируются генами с идентичными названиями. Белки *PIEZO* в результате трансдукции преобразуют механические сигналы в биохимические клеточные реакции. Совокупность данных, накопленных в последнее время, подчеркивает важность этого семейства белков ионных каналов в регулировании физиологических процессов, но многие механизмы неизвестны до сих пор. Современные исследования доказали, что мутации гена *PIEZO2* приводят к развитию различных форм дистального артрогрипоза.

Цель — проанализировать публикации, содержащие информацию о гене *PIEZO2* и его роли в развитии дистальных форм артрогрипоза.

Материалы и методы. В статье представлены результаты поиска литературных источников в открытых базах научной литературы PubMed, Cochrane Library и eLibrary. Было выбрано 40 иностранных и отечественных публикаций за период с 1969 по 2022 г.

Результаты. В работе показана взаимосвязь мутации в гене *PIEZO2* с развитием дистальных форм артрогрипоза. Мутации, приводящие к снижению функции белка, в гене *PIEZO2* вызывают дистальный артрогрипоз с нарушением проприоцепции и осязания (аутосомно-рецессивный тип наследования). Мутации, обуславливающие усиление функции, в гене *PIEZO2* человека приводят к возникновению дистального артрогрипоза 3-го и 5-го типов (аутосомно-доминантный тип наследования).

Заключение. Редкая встречаемость дистальных типов артрогрипоза, сложность клинической диагностики определяют необходимость осуществления молекулярно-генетического исследования для верификации заболевания и выбора оптимальной тактики лечения. Данная статья будет полезна врачам различных специальностей.

Ключевые слова: дистальный артрогрипоз; ген *PIEZO2*; мутации.

Как цитировать:

Чернявская-Хаука В.В., Агранович О.Е. Ген *PIEZO2* и его роль в развитии дистальных форм артрогрипоза (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 2. С. 227–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS121809>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS121809>

Review

PIEZO2 gene and its role in the development of distal arthrogryposis: A literature review

Varvara V. Chernyavskaya-Haukka, Olga E. Agranovich

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: PIEZO1 and PIEZO2 are mechanosensitive ion channel proteins; in humans, they are encoded by genes with identical names. PIEZO proteins convert mechanical signals into biochemical cellular responses following transduction. Recent data highlight the importance of this family of ion channel proteins in the regulation of physiological processes; however, many mechanisms remain unknown. Modern studies have proven that *PIEZO2* mutations lead to the development of various forms of distal arthrogryposis.

AIM: To analyze publications containing information on *PIEZO2* gene and its role in the development of distal forms of arthrogryposis.

MATERIALS AND METHODS: This study analyzed the results of a literature search in the open scientific literature databases of PubMed, Cochrane Library, and eLibrary. Consequently, 40 foreign, and domestic scientific sources were extracted from 1969 to 2022.

RESULTS: This study showed the relationship between *PIEZO2* mutations and the development of the distal forms of arthrogryposis. The study also presented the types of distal arthrogryposis and their clinical manifestations depending on the mutation of this gene. *PIEZO2* mutations with decreased function cause distal arthrogryposis with impaired proprioception and tactation (autosomal recessive type of inheritance). *PIEZO2* mutations with gain-of-function cause distal arthrogryposis of types 3 and 5 (autosomal dominant inheritance).

CONCLUSIONS: An integrated approach to the diagnosis and molecular genetic study will allow us to choose the best techniques and treatment of patients with this pathology. The results are useful for doctors of various specialties.

Keywords: distal arthrogryposis; *PIEZO2* gene; mutations.

To cite this article:

Chernyavskaya-Haukka VV, Agranovich OE. *PIEZO2* gene and its role in the development of distal arthrogryposis (literature review). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(2):227–238. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS121809>

ОБОСНОВАНИЕ

В процессе жизни человек контактирует со многими типами механических сил. Эти процессы, называемые механоощущением, включают сознательное восприятие прикосновения (соматоощущение), контроль позы (проприоцепция) и бессознательную регуляцию физиологических функций, таких как дыхание и частота сердечных сокращений (интероцепция). В каждом из этих случаев механическая сила активирует специальные клетки, называемые механорецепторами, которые генерируют и передают сигналы нервной системе и телу. Ключевой этап механоощущения — конформация молекул, экспрессируемых в механорецепторах, в результате чего механические силы преобразуются в электрохимические сигналы (так называемая механотрансдукция). Прикосновение, как один из вариантов механоощущений, составляет неотъемлемую часть нашей повседневной жизни. Эта сенсорная система чрезвычайно чувствительна, удивительно точна и быстра, что позволяет нам локализовать мельчайшие силы, такие как движение одиночного волоса, за доли секунды [1]. Раскрытие механизмов, с помощью которых сенсорная система достигает таких результатов, было основной задачей ученых на протяжении более века, но только в последнее десятилетие благодаря открытию в 2010 г. белков PIEZO мы начали понимать, как этот тип механоощущения функционирует на молекулярном уровне [1–4].

PIEZO1 и PIEZO2 представляют собой механочувствительные белки ионных каналов, которые у человека кодируются генами с идентичными названиями. Данные белки на 47 % идентичны друг другу, но отличаются от других белков ионных каналов своим большим размером (PIEZO1 включает 2521 аминокислотный остаток, PIEZO2 — 2752 аминокислотных остатка) и структурой, напоминающей пропеллер с тремя лопастями [2–4].

Белки PIEZO в результате трансдукции преобразуют механические сигналы в биохимические клеточные реакции. Механическое воздействие на клеточную мембрану обеспечивает прохождение катионов через каналы PIEZO. Поступление Ca^{2+} в клетки служит отправной точкой для многих биохимических сигналов, таких как регуляция экспрессии генов, ремоделирование цитоскелета и транспорт белка. Совокупность данных, накопленных в последнее время, подчеркивает важность этого семейства белков ионных каналов в регулировании физиологических процессов, но многие механизмы неизвестны до сих пор [1, 2, 4].

PIEZO1 образуется в эритроцитах, легких, мочевом пузыре, поджелудочной железе и эндометрии матки, играет важную роль в клеточной адгезии путем поддержания активации интегрин, в регуляции сосудистой проницаемости легких и легочном кровотоке, мочеиспускании (регулирует растяжимость мочевого пузыря) и гидратации эритроцитов.

PIEZO2 экспрессируется в нейронах спинальных ганглиев, легких, желудочно-кишечном тракте, коже,

мышцах (мышечное веретено и орган Гольджи). Специальные афферентные волокна, называемые проприоцептивными нейронами, передают механические ощущения от мышечного веретена и сухожильного органа Гольджи в спинной мозг. Потеря PIEZO2 в проприоцептивных нейронах приводит к нарушению координации и патологическим положениям конечностей. Канал PIEZO2 важен для ощущения расширения дыхательных путей, а также тонкого прикосновения. Другие клетки, в которых обнаружены как PIEZO1, так и PIEZO2, — хондроциты суставов [1].

Мутация в гене *PIEZO1* обуславливает редкую форму гемолитической анемии, называемой дегидратированным наследственным стоматоцитозом и лимфатической дисплазией. Мутации в гене *PIEZO2* нарушают проприоцепцию, тактильную и болевую чувствительность, мочеиспускание, вызывают сколиоз, дисплазию тазобедренного сустава, врожденные контрактуры, артрогрипоз, перинатальный респираторный дистресс-синдром и мышечную слабость [2].

Экспрессия PIEZO2 в проприоцептивных нейронах необходима для нормального развития позвоночника и тазобедренного сустава. В моделях на мышах было показано, что потеря PIEZO2 в проприоцептивных нейронах приводила к развитию сколиоза и дисплазии тазобедренного сустава [1, 2].

Современные исследования доказали, что мутации гена *PIEZO2* способствуют развитию различных форм дистального артрогрипоза. В отличие от амиоплазии (наиболее часто встречаемой формы врожденного множественного артрогрипоза, клинически проявляющейся множественными контрактурами, аплазией или гипоплазией мышц и возникающей спорадически) для дистальных форм артрогрипоза характерны преимущественное поражение кистей и стоп, а также наследственный характер заболевания [5]. Мутации «со снижением функции» в гене *PIEZO2* служат причиной дистального артрогрипоза с нарушением проприоцепции и осязания (аутосомно-рецессивный тип наследования). Мутации «с усилением функции» в гене *PIEZO2* человека приводят к возникновению дистального артрогрипоза 3-го и 5-го типов (аутосомно-доминантный тип наследования).

Цель — проанализировать публикации, содержащие информацию о гене *PIEZO2* и его роли в развитии дистальных форм артрогрипоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены результаты поиска литературы, посвященной гену *PIEZO2* и его влиянию на развитие дистальных форм артрогрипоза. Поиск данных осуществляли в открытых электронных базах научной литературы PubMed, Cochrane Library и eLibrary по ключевым словам: ген *PIEZO2*, мутации, дистальный артрогрипоз, дистальный артрогрипоз 3-го типа, синдром Гордона, дистальный артрогрипоз 5-го типа, дистальный артрогрипоз

Таблица 1. Клинические проявления дистального артрогрипоза 3-го типа

Авторы исследования, год	Количество наблюдений	Пол	Возраст, лет	Расщелина неба	Раздвоение языка	Деформация ушных раковин	Птоз	Измененная глазная щель	Маленький рот	Микрогнатия	Деформация грудной клетки	Деформация позвоночника	Низкий рост	Короткая шея	Камптодактилия	Поперечная ладонная борозда	Синдактилия	Ульнарная девиация кистей	Эквивалентная деформация стоп	Задержка психического развития	Крипторхизм	
Gordon H. et al., 1969 [6]	6	М	18	+											+						+	
		М	22												+							
		Ж	?	+											+							
		М	60												+							
		Ж	0,2	+											+							
		Ж	?												+							
Say B. et al., 1980 [7]	1	М	5	+					+				+									
Robinow M., Johnson G.F., 1981 [13]	2	Ж	?					+					+									
		Ж	?					+					+									
Hall J.G. et al., 1982 [8]	6	Ж	?	+									+									
		М	?	+									+									
		?	?										+									
		М	?										+									
Ioan D.M. et al., 1993 [9]	3	М	56										+									
		Ж	26										+									
		М	10										+									
Courstens W. et al., 1997 [13]	2	М	2,4	+					+				+									
		Ж	22	+					+				+									
Wild A. et al., 2001 [10]	1	Ж	13	+									+									
Botha S.J. et al., 2015 [11]	2	Ж	10	+									+									
		Ж	1,5	+									+									
Hajela R. et al., 2015 [13]	1	Ж	0,1	+					+				+									
Alisch F. et al., 2017 [12]	3	М	37						+				+									
		М	4						+				+									
		М	0,1	+					+				+									
Roomaney I.A. et al., 2021 [13]	1	М	14										+									

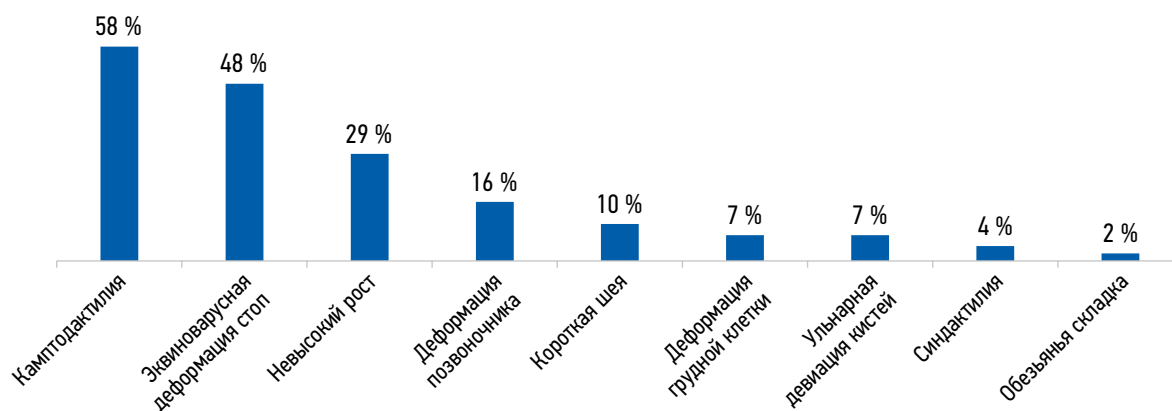


Рис. 1. Частота встречаемости патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с дистальным артрогрипозом 3-го типа

с нарушением проприоцепции и осязания (*PIEZO2* gene, mutations, distal arthrogyriposis, distal arthrogyriposis type 3, Gordon syndrome, distal arthrogyriposis type 5, distal arthrogyriposis with proprioception and touch disorders). Было выбрано 40 иностранных и отечественных источников за период с 1969 по 2022 г., из которых 23 за последние 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Мутации «с усилением функции» в гене *PIEZO2*

Дистальный артрогрипоз 3-го типа (синдром Гордона)

Синдром Гордона (DA3, GS, OMIM: 114300) клинически характеризуется камптодактилией, расщелиной нёба и деформацией стоп и аутосомно-доминантным типом наследования (заболевание обусловлено гетерозиготной мутацией в гене *PIEZO2*, локализованном на хромосоме 18p11). Это заболевание впервые описали Н. Gordon и соавт. в 1969 г. [6]. В доступной литературе нам удалось найти описание 28 случаев дистального артрогрипоза 3-го типа (табл. 1) [6–13].

Основными клиническими признаками синдрома Гордона являются камптодактилия, эквиноварусная деформация стоп и низкий рост. В 42 % случаев, по данным литературы, у больных наблюдается расщелина нёба, в 6 % — раздвоение язычка. У ряда пациентов выявляют гипотонию и снижение мышечной массы. В 6 % наблюдений у пациентов отмечается умеренная задержка психического развития. В литературе описаны также случаи крипторхизма при данном заболевании [6, 12, 14, 15].

Клинические проявления дистального артрогрипоза 3-го типа представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2.

Дифференциальную диагностику дистального артрогрипоза 3-го типа необходимо проводить с такими заболеваниями, как синдром Аазе – Смита (OMIM: 147800), синдром Мардена – Уокера (MWS, OMIM: 248700), дистальный артрогрипоз 5-го типа (DA5, OMIM: 108145), синдром Шварца – Джампела (SJS1, OMIM: 255800), дистальный

артрогрипоз 1-го типа (DA1, OMIM: 108120), дистальный артрогрипоз 2В типа (DA2B, OMIM: 601680) [15, 16].

Дистальный артрогрипоз 5-го типа

Дистальный артрогрипоз 5-го типа (DA5, OMIM: 108145) характеризуется наличием глазных аномалий (чаще всего птоза, офтальмоплегии и/или косоглазия) в сочетании с контрактурами суставов конечностей. У больных наблюдаются такие признаки лицевого дисморфизма, как гипомимия, треугольная форма лица, деформация ушных раковин, глубоко посаженные глаза, ригидность мышц (рис. 3) [8, 15, 17–29]. В доступной литературе нам удалось найти описание 41 случая дистального артрогрипоза 5-го типа (табл. 2).

Данное заболевание передается аутосомно-доминантно, впервые его генотип был идентифицирован В. Coste и соавт. в 2013 г. [29]. Первое сообщение о больном с подобными клиническими проявлениями сделали

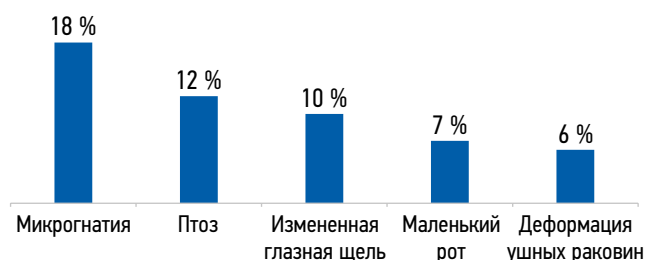


Рис. 2. Частота встречаемости лицевого дисморфизма у пациентов с дистальным артрогрипозом 3-го типа

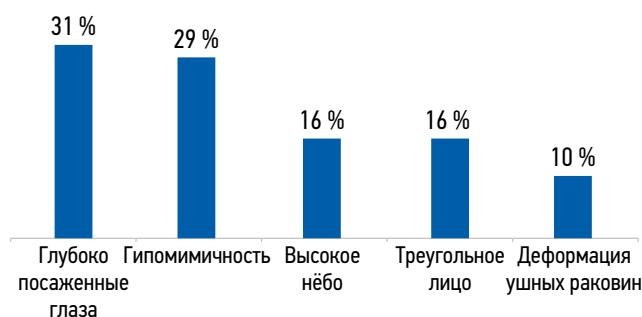


Рис. 3. Частота встречаемости клинических проявлений лицевого дисморфизма у пациентов с дистальным артрогрипозом 5-го типа

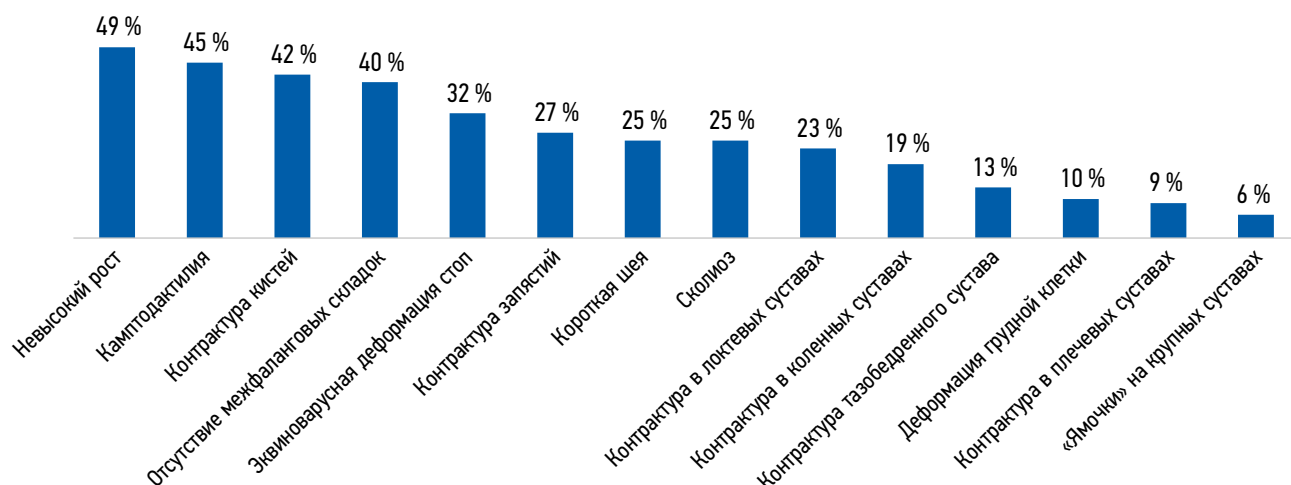


Рис. 4. Частота встречаемости патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с дистальным артрогрипозом 5-го типа

в 1939 г. H.S. Altman, L.T. Davidson. Позже B.D. Friedman и R.A. Heidenreich (1995) оценили семейный анамнез описанного пациента и его сына и расценили данный случай как дистальный артрогрипоз 5-го типа [8, 19].

При ортопедическом осмотре у больных выявляют ограничение движений в позвоночнике, короткую шею, воронкообразную деформацию грудной клетки, сколиоз (чаще рано прогрессирующий). Почти в половине случаев пациенты низкого роста. Характерный клинический признак дистального артрогрипоза 5-го типа — деформации кистей: контрактуры пальцев (камптодактилия), отсутствие складок в проекции межфаланговых суставов, клинодактилия V пальцев. Отмечаются контрактуры крупных суставов конечностей: чаще лучезапястных и локтевых, реже плечевых, тазобедренных и коленных. По данным рентгенологического исследования больных с дистальным артрогрипозом 5-го типа обнаруживают укорочение I и V пальцев стоп, синостозы пястных, плюсневых костей, синостоз позвонков, сколиоз [26]. Другими менее частыми симптомами у пациентов с данным типом артрогрипоза являются синдактилия пальцев стоп, шейный птеригиум. Характерна эквиноварусная деформация стоп (рис. 4).

Отличительный клинический признак дистального артрогрипоза 5-го типа — патология органа зрения: птоз, офтальмопарез, нарушение рефракции, дегенеративные изменения в сетчатке, поражение зрительного нерва [25, 26]. Вероятной причиной офтальмопареза при данном заболевании может быть фиброз глазных мышц [21, 22] (рис. 5).

Патология органов дыхания при данном типе артрогрипоза наблюдается в 35 % случаев. R.K. Beals и R.G. Weleber (2004) представили описание четырех поколений одной семьи, которые страдали тяжелой обструктивно-рестриктивной легочной дисфункцией [21]. По данным S. Dai и соавт. (2018), в тяжелых случаях больным дистальным артрогрипозом 5-го типа требуется трахеостомия [30]. M.S. Williams и соавт. (2007) сообщили о случае легочной гипертензии при данном типе артрогрипоза [23].

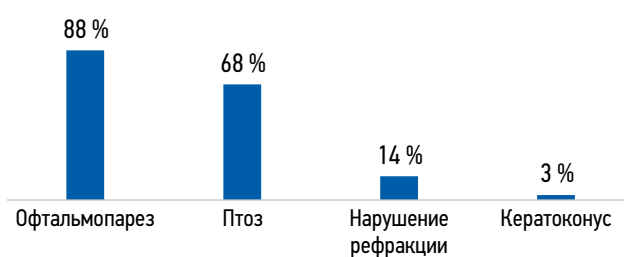


Рис. 5. Частота встречаемости патологии органа зрения у пациентов с дистальным артрогрипозом 5-го типа

Дифференциальную диагностику дистального артрогрипоза 5-го типа необходимо проводить с синдромом Мардена – Уокера, синдромом Гордона и другими типами дистального артрогрипоза [15].

2. Мутации «с потерей функции» в гене *PIEZO2*

Дистальный артрогрипоз с нарушением проприоцепции и осязания

В 2016 г. A. Delle Vedove и соавт. (2016) опубликовали статью, в которой описали 10 пациентов из 4 семей с дистальным артрогрипозом с нарушением проприоцепции и осязания [31]. Данное заболевание вызвала мутация в гене *PIEZO2* на хромосоме 18p11 (OMIM: 613629). Авторы пришли к выводу, что потеря *PIEZO2* в афферентных нейронах в спинальных ганглиях приводит к нарушению проприоцепции, а также развития и функции мышц. Данное заболевание наследуется аутосомно-рецессивно [31].

В опытах на мышах было показано, что полное отключение гена *PIEZO2* становилось причиной летального исхода в перинатальном периоде. У мышей, у которых отсутствовал белок *PIEZO2* в механосенсорных нейронах, диагностировали серьезные нарушения координации движений, ригидность конечностей [32].

С 2016 г. в литературе стали появляться описания новых случаев дистального артрогрипоза с нарушением проприоцепции и осязания. В доступной литературе нам удалось найти 23 случая данного заболевания (табл. 3) [31, 33–40].

Таблица 3. Клинические проявления дистального артрогрипоза с нарушением проприоцепции и осознания

Авторы исследования, год	Количество наблюдений	Пол	Возраст, лет	Нарушение дыхания	Проблемы с кормлением	Гипотония	Задержка двигательного развития	Задержка сроков начала ходьбы	Начало ходьбы	Отсутствие глубоких рефлексов	Дизартрия	Снижение проприоцепции	Аксональная сенсорная нейропатия	Задержка психического развития	Лицевой дизморфизм	Гипомимия/птоз	Низкий рост	Прогрессирующий сколиоз	Гипермобильность суставов	Камптодактилия	Арахнодактилия	Деформация I пальца кисти	Врожденная дисплазия / вывих ТБС	Деформация стоп	
Delle Vedove A. et al., 2016 [31]	10	М	5	+		+	+	+	5 лет	+	+							+	+					+	
		М	23	+		+	+	+	5 лет	+	+	+						+							+
		Ж	12	+	+	+	+	+	6 лет	+	+		+					+							+
		М	15	+		+	+	+	5 лет	+	+							+							+
		Ж	7	+		+	+	+	5 лет	+	+							+							+
		М	27			+	+	+	Не ходит	+								+							+
		М	6	+	+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
		Ж	4			+	+	+	Не ходит	+								+							+
		Ж	25			+	+	+	8 лет	+								+							+
		М	25		+	+	+	+	5–6 лет	+								+							+
Chesler A.T. et al., 2016 [33]	2	Ж	18			+	+	+	6–7 лет	+								+							+
		Ж	8			+	+	+	6–7 лет	+								+							+
Mahmud A.A. et al., 2017 [34]	3	М	30			+	+	+	9 лет	+								+							+
		Ж	23			+	+	+	6 лет	+								+							+
		Ж	14			+	+	+	Не ходит	+								+							+
Haliloglu G. et al., 2017 [35]	1	М	18		+	+	+	+	16 лет	+								+							+
Behunova J. et al., 2018 [36]	1	М	3,5	+	+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
Yamaguchi T. et al., 2019 [37]	1	Ж	12		+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
Oakley-Hannibal E. et al., 2020 [38]	1	Ж	9		+	+	+	+	2 года	+								+							+
Klaniewska M. et al., 2021 [39]	3	Ж	1	+	+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
		Ж	2,7		+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
		М	3,3	+	+	+	+	+	Не ходит	+								+							+
Маркова Т.В. и др., 2021 [40]	1	Ж	3			+	+	+	Не ходит	+								+							+

Примечание: ТБС — тазобедренный сустав.

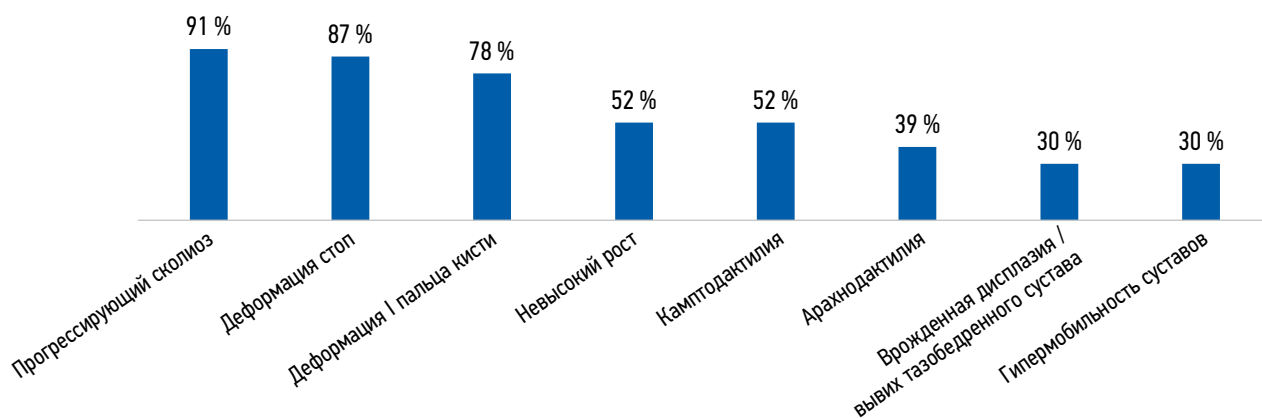


Рис. 6. Частота встречаемости патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с дистальным артрогрипозом и нарушением проприоцепции и осязания

Патогенные варианты мутации в гене *PIEZO2* с потерей функции вызывают тяжелую мышечную гипотонию (90 %), задержку моторного развития (задержку развития ходьбы в 87 % случаях), транзиторное нарушение дыхания (39 %), проблемы с кормлением в раннем младенчестве (43 %), контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, прогрессирующий сколиоз. Со стороны опорно-двигательного аппарата характерны деформации стоп, кистей (камптодактилия, арахнодактилия, деформация I пальца по типу «утиного клюва»), низкий рост, гипермобильность суставов, патология тазобедренного сустава (дисплазия или вывих) (рис. 6).

Основной клинический признак при данной патологии — нарушение проприоцепции. У больных обнаруживали нарушение равновесия и координации, тактильной чувствительности, арефлексию и дизартрию. При исследовании проводимости по нервам диагностировали аксональную невропатию [31, 33, 35, 37, 39] (рис. 7).

В 17 % случаев, по данным литературы, у больных наблюдается задержка когнитивных функций [31, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы показал важность гена *PIEZO2* для регуляции многих физиологических процессов в организме человека. Мутации данного гена вызывают дистальный артрогрипоз 3-го и 5-го типов, а также дистальный артрогрипоз с нарушением проприоцепции и осязания. Редкая встречаемость данной патологии, сложность клинической диагностики определяют необходимость проведения молекулярно-генетического исследования для верификации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Szczyt M., Nickolls A.R., Lam R.M., et al. The form and function of PIEZO2 // *Ann. Rev. Biochem.* 2021. Vol. 20. No. 90. P. 507–534. DOI: 10.1146/annurev-biochem-081720-023244
2. Assaraf E., Blecher R., Heinemann-Yerushalmi L., et al. PIEZO2 expressed in proprioceptive neurons is essential for skeletal integrity // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. No. 1. DOI: 10.1038/s41467-020-16971-6

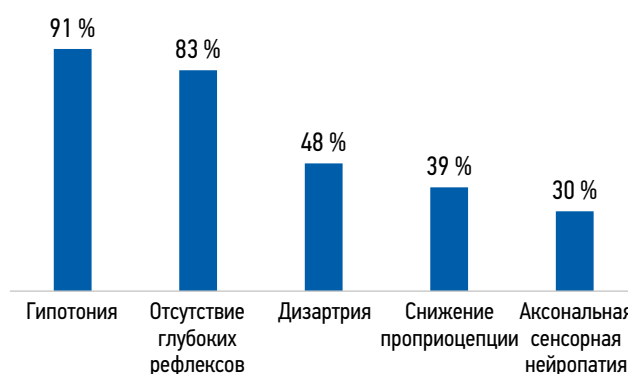


Рис. 7. Частота клинических проявлений со стороны нервной системы у пациентов с дистальным артрогрипозом и нарушением проприоцепции и осязания

заболевания и выбора оптимальной тактики лечения больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России, НИР № 121031700125-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией.

Вклад авторов. В.В. Чернявская-Хаука — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ материала, написание текста рукописи; О.Е. Агранович — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

3. Coste B., Mathur J., Schmidt M., et al. PIEZO1 and PIEZO2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels // *Science.* 2010. Vol. 330. No. 6000. P. 55–60. DOI: 10.1126/science.1193270
4. Coste B., Xiao B., Santos J.S., et al. PIEZO proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels // *Nature.* 2012. Vol. 483. No. 7388. P. 176–181. DOI: 10.1038/nature10812

5. Bamshad M., van Heest A.E., Pleasure D. Arthrogryposis: a review and update // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009. Vol. 91. Suppl. 4. P. 40–46. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281
6. Gordon H., Davies D., Berman M. Camptodactyly, cleft palate, and club foot. A syndrome showing the autosomal-dominant pattern of inheritance // *J. Med. Genet.* 1969. Vol. 6. No. 3. P. 266–274. DOI: 10.1136/jmg.6.3.266
7. Say B., Barber D.H., Thompson R.C., et al. The Gordon syndrome // *J. Med. Genet.* 1980. Vol. 17. No. 5. DOI: 10.1136/jmg.17.5.405
8. Hall J.G., Reed S.D., Greene G. The distal arthrogryposes: delineation of new entities – review and nosologic discussion // *Am. J. Med. Genet.* 1982. Vol. 11. No. 2. P. 185–239. DOI: 10.1002/ajmg.1320110208
9. Ioan D.M., Belengeanu V., Maximilian C., et al. Distal arthrogryposis with autosomal dominant inheritance and reduced penetrance in females: the Gordon syndrome // *Clin. Genet.* 1993. Vol. 43. No. 6. P. 300–302. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03822.x
10. Wild A., Schillians N., Kumar M., et al. Scoliosis in Gordon's syndrome // *Eur. Spine J.* 2001. Vol. 10. No. 5. P. 458–460. DOI: 10.1007/s005860100265
11. Botha S.J., Bütow K.W. Gordon syndrome: literature review and a report of two cases // *Cleft Palate Craniofac. J.* 2015. Vol. 52. No. 1. P. e18–22. DOI: 10.1597/13-075
12. Alisch F., Weichert A., Kalache K., et al. Familial Gordon syndrome associated with a PIEZO2 mutation // *Am. J. Med. Genet. A.* 2017. Vol. 173. No. 1. P. 254–259. DOI: 10.1002/ajmg.a.37997
13. Roomaney I.A., Walters J., Spencer C., et al. Gordon syndrome: dental implications and a case report // *Spec. Care Dentist.* 2021. Vol. 41. No. 6. P. 727–734. DOI: 10.1111/scd.12615
14. Halal F., Fraser F.C. Camptodactyly, cleft palate, and club foot (the Gordon syndrome). A report of a large pedigree // *J. Med. Genet.* 1979. Vol. 16. No. 2. P. 149–150. DOI: 10.1136/jmg.16.2.149
15. 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. Vol. 94. No. 5. P. 734–744. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.03.015
16. Becker K., Splitt M. A family with distal arthrogryposis and cleft palate: possible overlap between Gordon syndrome and Aase-Smith syndrome // *Clin. Dysmorphol.* 2001. Vol. 10. No. 1. P. 41–45. DOI: 10.1097/00019605-200101000-00009
17. Lai M.M., Tettenborn M.A., Hall J.G., et al. A new form of autosomal dominant arthrogryposis // *J. Med. Genet.* 1991. Vol. 28. No. 10. P. 701–703. DOI: 10.1136/jmg.28.10.701
18. Schrandner-Stumpel C.T., Höweler C.J., Reekers A.D., et al. Arthrogryposis, ophthalmoplegia, and retinopathy: confirmation of a new type of arthrogryposis // *J. Med. Genet.* 1993. Vol. 30. No. 1. P. 78–80. DOI: 10.1136/jmg.30.1.78
19. Friedman B.D., Heidenreich R.A. Distal arthrogryposis type IIB: further clinical delineation and 54-year follow-up of an index case // *Am. J. Med. Genet.* 1995. Vol. 58. No. 2. P. 125–127. DOI: 10.1002/ajmg.1320580207
20. Pallotta R., Ehresmann T., Fusilli P. Occurrence of Dandy-Walker anomaly in a familial case of distal arthrogryposis type IIB // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 95. No. 5. P. 477–81. DOI: 10.1002/1096-8628(20001218)95:5<477::aid-ajmg13>3.0.co;2-m
21. Beals R.K., Weleber R.G. Distal arthrogryposis 5: a dominant syndrome of peripheral contractures and ophthalmoplegia // *Am. J. Med. Genet. A.* 2004. Vol. 131. No. 1. P. 67–70. DOI: 10.1002/ajmg.a.30289
22. Sahni J., Kaye S.B., Fryer A., et al. Distal arthrogryposis type IIB: unreported ophthalmic findings // *Am. J. Med. Genet. A.* 2004. Vol. 127A. No. 1. P. 35–39. DOI: 10.1002/ajmg.a.20634
23. Williams M.S., Elliott C.G., Bamshad M.J. Pulmonary disease is a component of distal arthrogryposis type 5 // *Am. J. Med. Genet. A.* 2007. Vol. 143A. No. 7. P. 752–756. DOI: 10.1002/ajmg.a.31648
24. Castori M., Rinaldi R., Barboni L., et al. Juvenile macular dystrophy and forearm pronation-supination restriction presenting with features of distal arthrogryposis type 5 // *Am. J. Med. Genet. A.* 2009. Vol. 149A. No. 3. P. 482–486. DOI: 10.1002/ajmg.a.32668
25. 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. Vol. 110. No. 12. P. 4667–4472. DOI: 10.1073/pnas.1221400110
26. Okubo M., Fujita A., Saito Y., et al. A family of distal arthrogryposis type 5 due to a novel PIEZO2 mutation // *Am. J. Med. Genet. A.* 2015. Vol. 167A. No. 5. P. 1100–1106. DOI: 10.1002/ajmg.a.36881
27. Zapata-Aldana E., Al-Mobarak S.B., Karp N., et al. Distal arthrogryposis type 5 and PIEZO2 novel variant in a Canadian family // *Am. J. Med. Genet. A.* 2019. Vol. 179. No. 6. P. 1034–1041. DOI: 10.1002/ajmg.a.61143
28. Serra G., Antona V., Cannata C., et al. Distal arthrogryposis type 5 in an Italian family due to an autosomal dominant gain-of-function mutation of the *PIEZO2* gene // *Ital. J. Pediatr.* 2022. Vol. 48. No. 1. P. 133. DOI: 10.1186/s13052-022-01329-z
29. Oliwa A., Henderson G., Longman C., et al. Lethal respiratory course and additional features expand the phenotypic spectrum of PIEZO2-related distal arthrogryposis type 5 // *Am. J. Med. Genet. A.* 2023. Vol. 191. No. 2. P. 546–553. DOI: 10.1002/ajmg.a.63019
30. Dai S., Dieterich K., Jaeger M., et al. Disability in adults with arthrogryposis is severe, partly invisible, and varies by genotype // *Neurology.* 2018. Vol. 90. No. 18. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005418
31. 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. Vol. 99. No. 6. P. 1406–1408. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.009
32. Alper S.L. Genetic diseases of PIEZO1 and PIEZO2 dysfunction // *Curr. Top Membr.* 2017. Vol. 79. No. 97–134. DOI: 10.1016/bs.ctm.2017.01.001
33. Chesler A.T., Szczot M., Bharucha-Goebel D., et al. The role of PIEZO2 in human mechanosensation // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. No. 14. P. 1355–1364. DOI: 10.1056/NEJMoa1602812
34. Mahmud A.A., Nahid N.A., Nassif C., et al. Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures // *Clin. Genet.* 2017. Vol. 91. No. 3. P. 470–475. DOI: 10.1111/cge.12850
35. 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. Vol. 62. No. 4. P. 497–501. DOI: 10.1038/jhg.2016.153
36. Behunova J., GerykovaBujalkova M., Gras G., et al. Distal arthrogryposis with impaired proprioception and touch: description of an early phenotype in a boy with compound heterozygosity of PIEZO2 mutations and review of the literature // *Mol. Syndromol.* 2019. Vol. 9. No. 6. P. 287–294. DOI: 10.1159/000494451
37. Yamaguchi T., Takano K., Inaba Y., et al. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogryposis syndrome: a new case and literature review // *Am. J. Med. Genet. A.* 2019. Vol. 179. No. 6. P. 948–957. DOI: 10.1002/ajmg.a.61142

38. Oakley-Hannibal E., Ghali N., Pope FM., et al. A neuromuscular disorder with homozygosity for *PIEZO2* gene variants: an important differential diagnosis for kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome // *Clin. Dysmorphol.* 2020. Vol. 29. No. 1. P. 69–72. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000304

39. Klaniewska M., Jedrzejowska M., Rydzanicz M., et al. Case report: further delineation of neurological symptoms in young children

caused by compound heterozygous mutation in the *PIEZO2* gene // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fgene.2021.620752

40. Маркова Т.В., Дадали Е.Л., Никитин С.С., и др. Клинико-генетические характеристики дистальных артрогрипозов, обусловленных мутациями в гене *PIEZO2* // *Нервно-мышечные болезни* 2021. Т. 11. № 2. С. 48–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55

REFERENCES

- Szczot M, Nickolls AR, Lam RM, et al. The form and function of PIEZO2. *Annu Rev Biochem.* 2021;90:507–534. DOI: 10.1146/annurev-biochem-081720-023244
- Assaraf E, Blecher R, Heinemann-Yerushalmi L, et al. PIEZO2 expressed in proprioceptive neurons is essential for skeletal integrity. *Nat Commun.* 2020;11(1). DOI: 10.1038/s41467-020-16971-6
- 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 JS, et al. PIEZO proteins are pore-forming subunits of mechanically activated channels. *Nature.* 2012;483(7388):176–181. DOI: 10.1038/nature10812
- Bamshad M, van Heest AE, Pleasure D. Arthrogyrosis: a review and update. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(Suppl 4):40–46. DOI: 10.2106/JBJS.I.00281
- Gordon H, Davies D, Berman M. Camptodactyly, cleft palate, and club foot. A syndrome showing the autosomal-dominant pattern of inheritance. *J Med Genet.* 1969;6(3):266–274. DOI: 10.1136/jmg.6.3.266
- Say B, Barber DH, Thompson RC, et al. The Gordon syndrome. *J Med Genet.* 1980;17(5). DOI: 10.1136/jmg.17.5.405
- Hall JG, Reed SD, Greene G. The distal arthrogyroses: delineation of new entities – review and nosologic discussion. *Am J Med Genet.* 1982;11(2):185–239. DOI: 10.1002/ajmg.1320110208
- Ioan DM, Belengeanu V, Maximilian C, et al. Distal arthrogyrosis with autosomal dominant inheritance and reduced penetrance in females: the Gordon syndrome. *Clin Genet.* 1993;43(6):300–302. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03822.x
- Wild A, Schillians N, Kumar M, et al. Scoliosis in Gordon's syndrome. *Eur Spine J.* 2001;10(5):458–460. DOI: 10.1007/s005860100265
- Botha SJ, Bütow KW. Gordon syndrome: literature review and a report of two cases. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(1):e18–22. DOI: 10.1597/13-075
- Alisch F, Weichert A, Kalache K, et al. Familial Gordon syndrome associated with a PIEZO2 mutation. *Am J Med Genet A.* 2017;173(1):254–259. DOI: 10.1002/ajmg.a.37997
- Roomaney IA, Walters J, Spencer C, et al. Gordon syndrome: dental implications and a case report. *Spec Care Dentist.* 2021;41(6):727–734. DOI: 10.1111/scd.12615
- Halal F, Fraser FC. Camptodactyly, cleft palate, and club foot (the Gordon syndrome). A report of a large pedigree. *J Med Genet.* 1979;16(2):149–150. DOI: 10.1136/jmg.16.2.149
- McMillin MJ, Beck AE, Chong JX, et al. Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden-Walker syndrome, and distal arthrogyrosis type 5. *Am J Hum Genet.* 2014;94(5):734–744. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.03.015
- Becker K, Splitt M. A family with distal arthrogyrosis and cleft palate: possible overlap between Gordon syndrome and Aase-Smith syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2001;10(1):41–45. DOI: 10.1097/00019605-200101000-00009
- Lai MM, Tettenborn MA, Hall JG, et al. A new form of autosomal dominant arthrogyrosis. *J Med Genet.* 1991;28(10):701–703. DOI: 10.1136/jmg.28.10.701
- Schrander-Stumpel CT, Höweler CJ, Reekers AD, et al. Arthrogyrosis, ophthalmoplegia, and retinopathy: confirmation of a new type of arthrogyrosis. *J Med Genet.* 1993;30(1):78–80. DOI: 10.1136/jmg.30.1.78
- Friedman BD, Heidenreich RA. Distal arthrogyrosis type IIB: further clinical delineation and 54-year follow-up of an index case. *Am J Med Genet.* 1995;58(2):125–127. DOI: 10.1002/ajmg.1320580207
- Pallotta R, Ehresmann T, Fusilli P. Occurrence of Dandy-Walker anomaly in a familial case of distal arthrogyrosis type IIB. *Am J Med Genet.* 2000;95(5):477–481. DOI: 10.1002/1096-8628(20001218)95:5<477::aid-ajmg13>3.0.co;2-m
- Beals RK, Weleber RG. Distal arthrogyrosis 5: a dominant syndrome of peripheral contractures and ophthalmoplegia. *Am J Med Genet A.* 2004;131(1):67–70. DOI: 10.1002/ajmg.a.30289
- Sahni J, Kaye SB, Fryer A, et al. Distal arthrogyrosis type IIB: unreported ophthalmic findings. *Am J Med Genet A.* 2004;127A(1):35–39. DOI: 10.1002/ajmg.a.20634
- Williams MS, Elliott CG, Bamshad MJ. Pulmonary disease is a component of distal arthrogyrosis type 5. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(7):752–756. DOI: 10.1002/ajmg.a.31648
- Castori M, Rinaldi R, Barboni L, et al. Juvenile macular dystrophy and forearm pronation-supination restriction presenting with features of distal arthrogyrosis type 5. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(3):482–486. DOI: 10.1002/ajmg.a.32668
- Coste B, Houge G, Murray MF, et al. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of distal arthrogyrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(12):4667–4672. DOI: 10.1073/pnas.1221400110
- Okubo M, Fujita A, Saito Y, et al. A family of distal arthrogyrosis type 5 due to a novel PIEZO2 mutation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):1100–1106. DOI: 10.1002/ajmg.a.36881
- Zapata-Aldana E, Al-Mobarak SB, Karp N, et al. Distal arthrogyrosis type 5 and PIEZO2 novel variant in a Canadian family. *Am J Med Genet A.* 2019;179(6):1034–1041. DOI: 10.1002/ajmg.a.61143
- Serra G, Antona V, Cannata C, et al. Distal Arthrogyrosis type 5 in an Italian family due to an autosomal dominant gain-of-function mutation of the PIEZO2 gene. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1). DOI: 10.1186/s13052-022-01329-z
- Oliwa A, Henderson G, Longman C, et al. Lethal respiratory course and additional features expand the phenotypic spectrum of PIEZO2-related distal arthrogyrosis type 5. *Am J Med Genet A.* 2022. DOI: 10.1002/ajmg.a.63019
- Dai S, Dieterich K, Jaeger M, et al. Disability in adults with arthrogyrosis is severe, partly invisible, and varies by genotype. *Neurology.* 2018;90(18):e1596–e1604. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005418
- Delle Vedove A, Storbeck M, Heller R, et al. Biallelic loss of proprioception-related PIEZO2 causes muscular atrophy with perinatal

respiratory distress, arthrogyposis, and scoliosis. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1406–1408. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.11.009

32. Alper SL. Genetic diseases of PIEZO1 and PIEZO2 dysfunction. *Curr Top Membr.* 2017;79:97–134. DOI: 10.1016/bs.ctm.2017.01.001

33. Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, et al. The role of PIEZO2 in human mechanosensation. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1355–1364. DOI: 10.1056/NEJMoa1602812

34. Mahmud AA, Nahid NA, Nassif C, et al. Loss of the proprioception and touch sensation channel PIEZO2 in siblings with a progressive form of contractures. *Clin Genet.* 2017;91(3):470–475. DOI: 10.1111/cge.12850

35. Haliloglu G, Becker K, Temucin C, et al. Recessive PIEZO2 stop mutation causes distal arthrogyposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *J Hum Genet.* 2017;62(4):497–501. DOI: 10.1038/jhg.2016.153

36. Behunova J, GerykovaBujalkova M, Gras G, et al. Distal arthrogyposis with impaired proprioception and touch: description of an early phenotype in a boy with compound heterozygosity of PIEZO2 muta-

tions and review of the literature. *Mol Syndromol.* 2019;9(6):287–294. DOI: 10.1159/000494451

37. Yamaguchi T, Takano K, Inaba Y, et al. PIEZO2 deficiency is a recognizable arthrogyposis syndrome: a new case and literature review. *Am J Med Genet A.* 2019;179(6):948–957. DOI: 10.1002/ajmg.a.61142

38. Oakley-Hannibal E, Ghali N, Pope FM, et al. A neuromuscular disorder with homozygosity for *PIEZO2* gene variants: an important differential diagnosis for kyphoscoliotic Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2020;29(1):69–72. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000304

39. Klaniewska M, Jedrzejowska M, Rydzanicz M, et al. Case report: further delineation of neurological symptoms in young children caused by compound heterozygous mutation in the *PIEZO2* gene. *Front Genet.* 2021;12. DOI: 10.3389/fgene.2021.620752

40. Markova TV, Dadali EL, Nikitin SS, et al. Clinical and genetic characteristics of distal arthrogyposis caused by mutations in the *PIEZO2* gene. *Neuromuscular Diseases.* 2021;11(2):48–55. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-48-55

ОБ АВТОРАХ

Варвара Викторовна Чернявская-Хаукка, ординатор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6349-0559>;
e-mail: haukka90@mail.ru

* **Ольга Евгеньевна Агранович**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>;
ResearcherID: B-3334-2019;
Scopus Author ID: 56913386600;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

AUTHOR INFORMATION

Varvara V. Chernyavskaya-Haukka, MD, resident;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6349-0559>;
e-mail: haukka90@mail.ru

* **Olga E. Agranovich**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.);
address: 64–68 Parkovaya str., Pushkin, Saint Petersburg,
196603, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>;
ResearcherID: B-3334-2019;
Scopus Author ID: 56913386600;
eLibrary SPIN: 4393-3694;
e-mail: olga_agranovich@yahoo.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author