

УДК 616.7-055.5/.7-018.4-009.12-053.2-07  
DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS607380>



Клинический случай

## Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с синдромом «остеопороз-псевдоглиома», обусловленным патогенным гомозиготным вариантом в гене *LRP5*

Е.С. Меркурьева<sup>1</sup>, Т.В. Маркова<sup>1</sup>, В.М. Кенис<sup>2</sup>, В.В. Кадышев<sup>1</sup>, Т.С. Нагорнова<sup>1</sup>,  
Е.В. Носкова<sup>3</sup>, Е.Л. Дадали<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Челябинская областная детская клиническая больница, Челябинск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Синдром «остеопороз-псевдоглиома» (OMIM 259770) — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся врожденной или младенческой слепотой, тяжелыми формами остеопороза и спонтанными переломами костей. К возникновению синдрома приводят патогенные варианты нуклеотидной последовательности в гене *LRP5*, который кодирует белок, участвующий в передаче сигналов Wnt/ $\beta$ -катенинового сигнального пути. К настоящему времени в гене *LRP5* зарегистрировано 77 патогенных вариантов, ассоциированных с синдромом «остеопороз-псевдоглиома», в основном локализованных во втором и третьем бета-пропеллерных доменах белка, обладающих высоким сродством с лигандом Wnt.

**Клинические наблюдения.** Под нашим наблюдением находились двое sibсов с клиническими проявлениями синдрома «остеопороз-псевдоглиома», обусловленного патогенным гомозиготным миссенс-вариантом с.1481G>A (р. Arg494Gln) в гене *LRP5*. Фенотип пациентов характеризовался сочетанием слепоты, выраженным снижением минеральной плотности костной ткани, переломами и деформациями длинных трубчатых костей и позвоночника, низким ростом.

**Обсуждение.** Редкость синдрома «остеопороз-псевдоглиома», а также сходство клинических проявлений различных нозологических форм скелетных дисплазий при выраженной генетической гетерогенности этой группы заболеваний приводит к поздней постановке правильного диагноза и несвоевременному назначению специфической терапии.

**Заключение.** Представлено первое описание клинико-рентгенологических и генетических характеристик двух sibсов с синдромом «остеопороз-псевдоглиома». Редкость заболевания определяет необходимость описания клинико-генетических характеристик этого синдрома, изучение динамики формирования его фенотипических проявлений и способов молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** синдром «остеопороз-псевдоглиома»; переломы костей; низкая минеральная плотность костной ткани; ген *LRP5*.

### Как цитировать

Меркурьева Е.С., Маркова Т.В., Кенис В.М., Кадышев В.В., Нагорнова Т.С., Носкова Е.В., Дадали Е.Л. Клинико-рентгенологические характеристики двух пациентов с синдромом «остеопороз-псевдоглиома», обусловленным патогенным гомозиготным вариантом в гене *LRP5* // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2023. Т. 11. № 4. С. 547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS607380>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS607380>

Case Report

# Clinical and radiological characteristics of two patients with osteoporosis–pseudoglioma syndrome caused by a pathogenic homozygotic variant in the *LRP5* gene

Elena S. Merkuryeva<sup>1</sup>, Tatiana V. Markova<sup>1</sup>, Vladimir M. Kenis<sup>2</sup>, Vitaly V. Kadyshchev<sup>1</sup>,  
Tatiana S. Nagornova<sup>1</sup>, Elena V. Noskova<sup>3</sup>, Elena L. Dadali<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Osteoporosis–pseudoglioma syndrome (OMIM #259770) is an ultrarare autosomal recessive disease characterized by congenital or infant blindness, severe osteoporosis, and spontaneous bone fractures. The syndrome is caused by pathogenic variants in the *LRP5* gene, which encodes a protein involved in the transmission of signals in the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. To date, 77 pathogenic variants associated with osteoporosis–pseudoglioma syndrome have been registered in *LRP5*, mainly localized in the second and third beta-propeller domains of the protein, which have a high affinity for the Wnt ligand.

**CLINICAL CASES:** Two siblings presented with clinical manifestations of osteoporosis–pseudoglioma syndrome caused by a pathogenic homozygous missense variant c.1481G>A (p.Arg494Gln) in *LRP5*. The phenotype of the patients was characterized by a combination of blindness, low bone-mineral density, short stature, and fractures and deformities of long tubular bones and the spine.

**DISCUSSION:** The rarity of the osteoporosis–pseudoglioma syndrome and the similarity of the clinical manifestations of various skeletal disorders and their genetic heterogeneity lead to a late diagnosis and treatment.

**CONCLUSIONS:** We are the first to present the clinical, radiological, and genetic characteristics of two siblings with clinical manifestations of osteoporosis–pseudoglioma syndrome. Its rarity necessitates detailed description of the clinical and genetic characteristics of this syndrome. Molecular genetic testing is an important part of a comprehensive diagnosis.

**Keywords:** osteoporosis–pseudoglioma syndrome; bone fractures; low bone-mineral density; *LRP5* gene.

## To cite this article

Merkuryeva ES, Markova TV, Kenis VM, Kadyshchev VV, Nagornova TS, Noskova EV, Dadali EL. Clinical and radiological characteristics of two patients with osteoporosis–pseudoglioma syndrome caused by a pathogenic homozygotic variant in the *LRP5* gene. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2023;11(4):547–556. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS607380>

Received: 09.10.2023

Accepted: 07.11.2023

Published: 20.12.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Синдром «остеопороз-псевдоглиома» (МКБ-10 — Q87.5; OMIM 259770) — чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, распространенность которого составляет 1 : 2 000 000 [1]. В современной классификационной структуре скелетных дисплазий синдром «остеопороз-псевдоглиома» (ОПГ) относится к группе нарушений хрупкости костей вместе с несовершенным остеогенезом [2].

Клинические проявления ОПГ впервые описали в 1972 г. J. Bianchine и соавт. у пораженных членов трех неродственных семей [3]. В 1976 г. G. Neuhauser наблюдал трех сестер и двух братьев с остеопорозом различной степени тяжести и частыми переломами, которые были слепы с младенчества, у двоих из них был снижен интеллект [4]. К настоящему времени описано нескольких десятков пациентов с ОПГ, у части из которых, помимо характерных симптомов, отмечались также задержка роста, микроцефалия, мышечная гипотония и гипермобильность суставов. Первые симптомы появляются с рождения или в младенческом возрасте и характеризуются прогрессирующим снижением зрения, приводящим в большинстве случаев к полной слепоте. Только у некоторых пациентов слепота наступает в подростковом возрасте. Патология глаз включает витреоретинальную дистрофию с ретролентальными конгломератами, микрофтальмию, аномалии переднего сегмента глаза, катаракту и фтизис глазного яблока. В возрасте 2–3 лет развивается остеопороз и возникают множественные переломы и вторичные деформации трубчатых костей и позвоночника [5].

В 2001 г. Y. Gong и соавт. показали, что за возникновение заболевания отвечает ген *LRP5*, локализованный на хромосоме 11q13.2 человека и состоящий из 23 экзонов [6]. Ген кодирует однопроходный трансмембранный белок, который является членом семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности, и локализован на клеточной мембране. Он связывается с лигандами в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза, участвуя в передаче сигнала по Wnt/ $\beta$ -катениновому сигнальному пути, и индуцирует транскрипцию генов-мишеней в клеточном ядре. Патогенные варианты в гене *LRP5* приводят к нарушению канонической передачи сигналов Wnt — важного метаболического пути в остеобластах во время эмбрионального и постнатального остеогенеза, а также функции макрофагов при редукции эмбриональной капиллярной сети в структурах глаза [7]. На сегодняшний день известно 77 вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с ОПГ, в основном расположенных во втором и третьем бета-пропеллерных доменах *LRP5*, которые обладают высоким сродством с лигандом Wnt [8–10].

Синдром ОПГ обуславливают варианты, приводящие к потере функции белка *LRP5*, тогда как варианты с усилением функции определяют повышение плотности костей

и возникновение аутосомно-доминантного остеопетроза 1-го типа (OMIM 607634).

Ввиду редкой встречаемости данного заболевания, а также отсутствия описаний синдрома ОПГ в российской научной литературе приводим собственное наблюдение клинико-рентгенологических характеристик двух российских sibсов с синдромом ОПГ, обусловленным патогенным гомозиготным миссенс-вариантом в гене *LRP5*: с.1481G>A (p.Arg494Gln).

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Под нашим наблюдением находились двое sibсов женского пола в возрасте 10 и 20 лет.

Для уточнения диагноза использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, клиническое обследование, неврологический осмотр по стандартной методике с оценкой психоэмоциональной сферы, рентгенографию позвоночника, тазобедренных суставов и трубчатых костей конечностей, секвенирование таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии.

Геномную ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора DNAEasy (QiaGen, Германия) согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit2.0 с применением реактивов (Qubit BR, Qubit HS) по стандартному протоколу производителя. Пробоподготовку осуществляли по методике, основанной на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК. Секвенирование нового поколения проводили на секвенаторе Ion Torrent S5 со средним покрытием не менее 80 таргетных областей и с покрытием не менее 20  $\geq$ 90–94 %. Первичную обработку данных секвенирования выполняли с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent.

Популяционные частоты выявленных вариантов оценивали на основе выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database v2.1.1. Для определения клинической релевантности отобранных вариантов применяли базу данных OMIM, базу данных по патогенным вариантам HGMD® Professional версия 2022.1. Патогенность и обусловленность генетических вариантов оценивали в соответствии с международными рекомендациями по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [11].

Валидацию вариантов у пробанда, генотипирование sibсы и родителей проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3100 (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референтной последовательности целевых участков гена *LRP5* NM\_002335.4.

У родителей sibсов получено письменное информированное согласие на молекулярно-генетическое

тестирование образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Проведено клинко-рентгенологическое и молекулярно-генетическое обследование двух сибсов женского пола с жалобами на слепоту, деформацию нижних конечностей и боли в позвоночнике.

При анализе родословной установлено, что родители сибсов, русские по национальности, здоровы и не состоят в кровном родстве, рост матери — 155 см, отца — 176 см. В семье есть еще здоровая дочь 24 лет.

**Пациент 1.** Девушка, 20 лет, родилась от 2-й беременности, протекавшей на фоне хронической внутриутробной гипоксии плода, хронической плацентарной недостаточности, в результате вторых самостоятельных запоздалых родов в 42 нед. Длина тела при рождении — 51 см, масса тела — 3800 г, окружность головы — 35 см, окружность груди — 35 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Раннее моторное развитие протекало соответственно возрасту (голову начала удерживать с 1 мес., сидеть с 6 мес., ходить с 1 года), но наблюдалась задержка речевого развития. В возрасте 2 мес. офтальмолог по месту жительства диагностировал фиброз стекловидного тела обоих глаз и отслойку сетчатки правого глаза. Данные изменения расценены как последствия перенесенного внутриутробного двустороннего увеита. Ребенок направлен в офтальмологическую клинику в возрасте 4 мес., где диагностирована врожденная патология обоих глаз, дебютировавшая во внутриутробном периоде: микрофтальм с микрокорнеа, иридохрусталиковые синехии, фиброз стекловидного тела с двух сторон, вторичная правосторонняя офтальмогипертензия. В 1 год 5 мес. при выполнении эхографии глазных яблок подтвержден правосторонний осевой микрофтальм [переднезадняя ось глаза (ПЗО) — 16,3 мм], в стекловидном теле обнаружены грубые фиксированные пленки, фиброзный тяж с кровотоком (гиалоидная артерия), идущий

от диска зрительного нерва в сторону переднего отрезка глаза. Отслойки сетчатки не установлено. Слева выявлено утолщение внутренних оболочек до 1,4 мм, показатель ПЗО составил 16,0 мм; зарегистрированы идентичные изменения, как и справа, однако визуализировалась V-образная отслойка сетчатки с субретинальной жидкостью. В проекции сосудистой оболочки определялись единичные кальцинаты. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) глаз в возрасте 2 лет 9 мес. зарегистрирован процесс атрофии глазных яблок (ПЗО справа — 12–13 мм). В проекции передней трети стекловидного тела располагался конгломерат грубых фиксированных помутнений. От диска зрительного нерва в сторону переднего отрезка глаза распространялся слабо выраженный фиксированный тяж. Внутренние оболочки были неравномерно утолщены до 2,1 мм, в их проекции местами определялись кальцинаты. Наблюдалась призрачная отслойка сетчатки. Слева ПЗО составила 14,4 мм. В проекции передней и средней третей стекловидного тела выявлен конгломерат грубых фиксированных помутнений. В отличие от ранее проведенного исследования обнаружены обширные участки кальцификации. Ребенку выполнена транссклеральная лазерциклокоагуляция с двух сторон. Пациент по настоящее время находится на динамическом наблюдении у офтальмолога по месту жительства с диагнозом «врожденная тотальная отслойка сетчатки вследствие внутриутробного увеита, врожденная катаракта, микрофтальм, субатрофия глазных яблок, фиброз стекловидного тела обоих глаз, двусторонняя слепота».

В возрасте 4 лет после падения впервые зарегистрирован закрытый перелом правой бедренной кости, повторные переломы той же кости произошли в 11 и 15 лет. В 11 лет проведена операция: открытая репозиция, синтез отломков правой бедренной кости пластиной, в 15 лет — репозиция, металлостеосинтез спицами. В течение



**Рис. 1.** Основные клинические проявления у двух пациентов с синдромом «остеопороз-псевдоглиома»: *а* — внешний вид пробанда 1 (девушка, 20 лет): низкий рост, усиление грудного кифоза, укорочение правой нижней конечности на 5 см, саблевидная деформация голеней, ожирение II степени, микрофтальм; *б* — внешний вид пробанда 2 (девочка, 10 лет 8 мес.): низкий рост, усиление грудного кифоза, широкая грудная клетка, кифосколиоз, ожирение I степени, микрофтальм

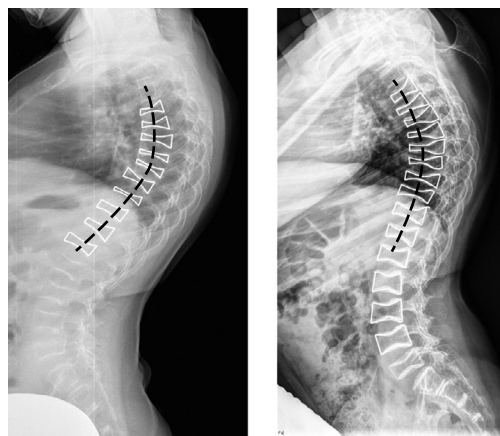
нескольких лет развились укорочение и деформация нижних конечностей, больше справа, изменилась походка. Девушка закончила девять классов специальной (коррекционной) школы для слабовидящих и слепых детей по программе VIII вида.

При осмотре пациентки обращал на себя внимание низкий рост — 139 см ( $-3,84$  SD), избыточный вес — 67 кг, индекс массы тела (ИМТ) —  $34,68$  кг/м<sup>2</sup> (ожирение II степени). Окружность головы составляла 62 см (рис. 1, а).

Положение тела вынужденное за счет разницы длины нижних конечностей (правая бедренная кость короче левой на 5 см) и их деформации. Самостоятельно могла передвигаться только с помощью костылей в ортезах на нижних конечностях, в ортопедической обуви. Отмечены колоколообразно расширяющаяся грудная клетка, усиление грудного кифоза и поясничный гиперлордоз. Ось позвоночника С-образно искривлена в грудопоясничном отделе с торсионным компонентом. Ось верхних конечностей не нарушена. Амплитуда движений в суставах верхних конечностей не ограничена. Ось нижних конечностей: вальгусно-антекурвационная деформация голени. Движения в тазобедренных суставах умеренно ограничены в пределах своего диапазона (отведение, сгибание, ротационные). Сгибание в правом коленном суставе ограничено —  $60^\circ$ . Стопы деформированы (высота сводов снижена, вальгусное отклонение задних отделов —  $30^\circ$ ). В положении стоя без компенсации укорочения использует компенсационные установки (эквинусная установка стопы, сгибательная установка в коленном суставе, сгибательная и наружноротационная установка бедра).

По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ) (МПКТ —  $0,382$  г/см<sup>2</sup>, Z-критерий —  $-5,2$  SD). В биохимическом анализе крови показатели общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона,  $25(OH)D$ , щелочной фосфатазы находились в пределах референтных норм.

**Пациент 2.** Сибс пробанда, девочка, 10 лет, родилась от 4-й беременности, протекавшей на фоне многоводия, анемии легкой степени, преэклампсии, от третьих самостоятельных срочных родов, с массой тела 3660 г, длиной тела 51 см, окружностью головы 35 см, окружностью груди 35 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. При первом диспансерном осмотре в возрасте 1 мес. офтальмолог заподозрил слепоту. В возрасте 1,5 мес. ребенку выполнено УЗИ глаз, зарегистрированы микрофтальм, фиброзные тяжи в стекловидном теле, гемофтальм, тотальная врожденная отслойка сетчатки справа, субтотальная левосторонняя отслойка сетчатки. Ранее психомоторное развитие ребенка протекало соответственно возрасту (голову начала удерживать с 1 мес., сидеть с 6 мес., ходить с 11 мес., говорить отдельные слова в 1 год 2 мес.). Девочка закончила третий класс специальной (коррекционной)

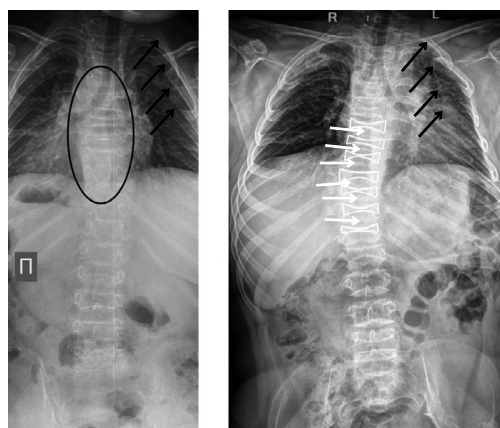


**Рис. 2.** Рентгенограммы позвоночника в боковой проекции пациентов 1 и 2: усиление грудного кифоза (черная прерывистая линия); снижение высоты тел позвонков, преимущественно в центральной и передней частях с формированием контуров «рыбьих позвонков» (обозначены белыми линиями), наиболее выраженное на вершине кифоза; анизоспондилия (разная высота тел смежных деформированных позвонков); общее снижение минеральной плотности костной ткани тел позвонков

школы для слабовидящих и слепых детей. Программу усваивает хорошо.

Первый перелом костей правой голени при минимальной травме произошел в 2 года, повторные переломы левой большеберцовой кости зафиксированы в 2,5 и 3 года.

При осмотре ребенка в возрасте 10 лет 8 мес. рост составлял 127 см ( $-2,2$  SD), масса тела — 39 кг, индекс массы тела —  $24,2$  кг/м<sup>2</sup> (ожирение I степени), окружность головы — 50 см ( $-1,9$  SD), окружность грудной клетки — 80 см (рис. 1, б). Отмечены широкая грудная клетка, кифоз в грудном отделе, сколиоз в грудопоясничном отделе. Ось верхних конечностей не нарушена. Движения в суставах



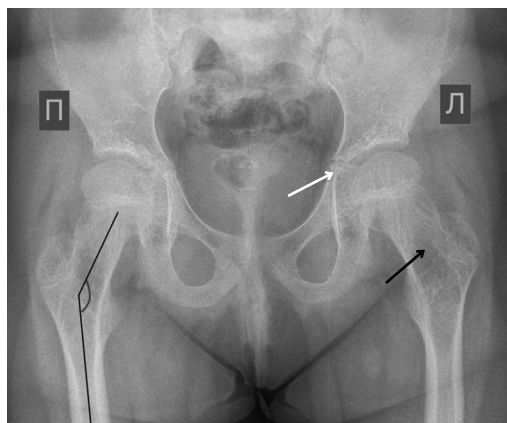
**Рис. 3.** Рентгенограммы позвоночника в прямой проекции пациентов 1 и 2: снижение высоты тел позвонков, преимущественно в центральной части, с формированием контуров «псевдобабочковидных» позвонков» (обозначены белыми линиями), наиболее выраженное на вершине кифоза (обведено черной линией); относительное увеличение центральных отделов межпозвонковых дисков (белые стрелки); более вертикальное расположение ребер, преимущественно в верхних отделах грудной клетки (черные стрелки)



**Рис. 4.** Рентгенограмма нижних конечностей пациента 1 в положении стоя (панорамная) в прямой проекции: увеличение шеечно-диафизарного угла (черная линия), «серпантинное» искривление малоберцовой кости (черная прерывистая линия), интрамедуллярное армирование спицами правой бедренной кости после ее перелома (стрелка)

верхних конечностей полные. Оси нижних конечностей умеренно разнонаправленно деформированы в пределах  $10^\circ$  по типу «порыва ветра» — вальгусная деформация справа и варусная слева. Выражена гипермобильность суставов — 8 баллов по шкале Бэйтона.

По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая МПКТ в поясничном отделе позвоночника ( $L_1-L_{IV}$ ) (МПКТ —  $0,282 \text{ г/см}^2$ , Z-критерий —  $-4,2 \text{ SD}$ ). В биохимическом анализе крови показатели общего



**Рис. 5.** Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции пациента 2: увеличение шеечно-диафизарного угла (черная линия), снижение минеральной плотности и нарушение архитектоники костной ткани проксимального отдела бедра (черная стрелка); истончение дна и протрузия вертлужной впадины (белая стрелка)

кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона,  $25(\text{OH})\text{D}$ , щелочной фосфатазы находились в пределах референтных значений.

У обеих пациенток на рентгенограммах позвоночника определены усиление грудного кифоза, снижение высоты тел позвонков, преимущественно в центральной и передней частях с формированием контуров «рыбих позвонков», анизоспондилия (разная высота тел смежных деформированных позвонков), более вертикальное расположение ребер, преимущественно в верхних отделах грудной клетки, общее снижение МПКТ тел позвонков (рис. 2, 3).

На рентгенограмме нижних конечностей пациента 1 выявлены увеличение шеечно-диафизарного угла, «серпантинное» искривление малоберцовой кости, интрамедуллярное армирование спицами правой бедренной кости после ее перелома (рис. 4).

На рентгенограмме тазобедренных суставов пациента 2 отмечены увеличение шеечно-диафизарного угла, снижение МПКТ и нарушение архитектоники костной ткани проксимального отдела бедра, истончение дна и протрузия вертлужной впадины (рис. 5).

На основании клинико-рентгенологических данных предположен синдром ОПГ. Диагноз подтвержден при секвенировании таргетной панели, состоящей из 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Выявлен описанный ранее патогенный вариант нуклеотидной последовательности в гене *LRP5* в гомозиготном состоянии с.1481G>A, приводящий к замене аминокислоты аргинина на глутамин (p.Arg494Gln) [6]. Родители и старшая сестра 24 лет являлись гетерозиготными носителями обнаруженного варианта в гене *LRP5*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром ОПГ — чрезвычайно редкое генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, ассоциировано с врожденной или возникшей в младенчестве потерей зрения с ранним началом тяжелого остеопороза [12]. У ряда пациентов, помимо указанных симптомов, наблюдаются мышечная гипотония, слабость связочного аппарата, интеллектуальный дефицит и ожирение [13]. Этиологический фактор заболевания — патогенные варианты в гене *LRP5*. Молекулярный механизм синдрома ОПГ хорошо изучен: когда белок Wnt связывается с трансмембранным рецептором Frizzled и корецептором *LRP5*, в клетке начинается процесс, в результате которого комплекс разрушения  $\beta$ -катенина (состоящий из актина, APC, GSK3 и CK1 $\alpha$ ) дезактивируется, что приводит к стабилизации и накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме. После этого белок  $\beta$ -катенин перемещается в ядро и активирует транскрипцию целевых генов, включая те, которые отвечают за дифференцировку и функцию остеобластов, а также клеток — производных нервного гребня, к которым относятся, в частности, ганглии и глиальные клетки периферической нервной системы [14].

Предполагают также, что белок LRP5 необходим для нормальной регрессии эмбриональной сосудистой сети глаза, влияя на функцию макрофагов, осуществляющих апоптоз клеток капилляров трех сосудистых сетей глаза, локализованных в зрачковой мембране, хрусталике и глазном яблоке [14, 15].

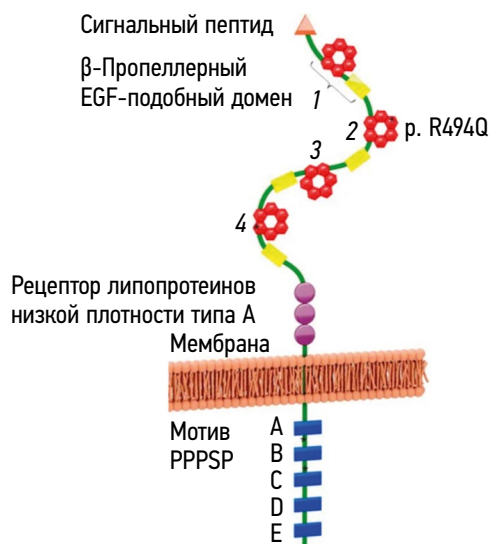
Нами описаны клинические и рентгенологические характеристики двух российских sibсов женского пола с синдромом ОПГ. Как и в ранее описанных случаях, у наблюдаемых нами пациентов фенотип характеризовался сочетанием потери зрения и тяжелым остеопорозом. Слепота была диагностирована в первые 2 мес. жизни. Особенность клинических проявлений у пораженных sibсов заключалась в ожирении, преимущественно по абдоминальному типу. Исследования, проведенные N. Loh и соавт., позволили предположить, что избыточное отложение жира связано с влиянием концентрации белка LRP5 на метаболизм глюкозы и холестерина [16]. T. Fujino и соавт., используя модель мышей с нокаутом *LRP5*, показали, что дефицит LRP5 приводит к повышению уровня холестерина в плазме у мышей, получающих питание с высоким содержанием жиров, из-за снижения печеночного клиренса остатков хиломикрон [17].

Диагноз синдрома ОПГ был подтвержден на основании обнаружения ранее описанного патогенного гомозиготного миссенс-варианта в гене *LRP5* — с.1481G>A, приводящего к замене аргинина на глицин в положении 494 полипептидной цепи во втором  $\beta$ -пропеллерном домене белка LRP5 (рис. 6).

Белок LRP5 содержит большой внеклеточный домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. За amino-концом внеклеточного домена следуют чередующиеся мотивы  $\beta$ -пропеллера (YWTD-типа), обладающие высокой аффинностью к лиганду Wnt, EGF-подобный домен и три домена LDL типа A. C-концевой участок рецептора локализован в цитоплазме клетки и содержит сигнальную последовательность, отвечающую за интернализацию рецептора (как показано на рис. 6) [18]. YWTD представляет собой связывающий домен, обладающий высокой аффинностью к лиганду Wnt [6, 10].

Из 77 патогенных вариантов в гене *LRP5*, приводящих к возникновению синдрома ОПГ, 49,3 % являются миссенс-заменами, локализованными в  $\beta$ -пропеллерных структурах. Эти варианты приводят к потере функции рецепторного белка и нарушению Wnt-сигнального пути [6, 19]. В ряде работ показано, что у гетерозиготных носителей различных вариантов в гене *LRP5* могут отмечаться не резко выраженные клинические проявления синдрома ОПГ в виде снижения МПКТ, приводящего к переломам, или легких признаков витреоретинопатии [6, 20–24].

У наблюдаемых нами sibсов переломы костей казались случайными или связанными с низким зрением пациентов, но при рентгенологическом обследовании конечностей выявлены общее снижение МПКТ с характерными



**Рис. 6.** Схематическое представление структуры и доменной организации белка LRP5. Локализация аминокислотной замены во втором  $\beta$ -пропеллерном домене белка LRP5 у sibсов с синдромом «остеопороз-псевдоглиома»

для остеопении нарушениями, а на рентгенограммах позвоночника визуализировались изменения формы тел позвонков — деформации по типу «рыбьих» — в боковой проекции и псевдобабочковидных — в прямой проекции. Остеоденситометрия показала низкую МПКТ в поясничном отделе позвоночника. С возрастом у пациенток сформировался кифосколиоз и возникла непропорциональная задержка роста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторные низкотравматичные переломы, происходящие в детстве, в значительной доле случаев обусловлены генетическими факторами, поиск которых необходимо проводить у всех пациентов с ранним остеопорозом [25, 26]. Тщательный сбор генеалогического анамнеза и клинко-рентгенологическое обследование ребенка с ранней манифестацией остеопороза, анализ биохимических тестов — первые шаги для постановки диагноза, которые могут дать полезные подсказки в установлении генетической природы заболевания. В приведенном нами клиническом наблюдении двое пораженных sibсов родились от здоровых родителей, что указывало на аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, а младенческая слепота в сочетании с переломами костей были достаточно патогномичными для описываемого синдрома ОПГ.

В последние годы в связи с совершенствованием методов молекулярно-генетического анализа удалось уточнить этиопатогенетические механизмы большого числа заболеваний, связанных со снижением МПКТ и хрупкостью костей. Массовое параллельное секвенирование ускоряет идентификацию вариантов нуклеотидной последовательности, вызывающих заболевание. Точный

молекулярно-генетический диагноз способствует повышению эффективности медико-генетического консультирования в семьях с отягощенным анамнезом по этой патологии, направленного на профилактику возникновения повторных случаев заболевания. Выраженная генетическая гетерогенность заболеваний, сопровождающихся снижением МПКТ, при сходстве клинических проявлений, а также значительный размер генов, ответственных за возникновение этой патологии, позволяют рекомендовать использование секвенирования генов в составе таргетных панелей или полного секвенирования экзона в качестве основного метода установления нозологической формы.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Без специального финансирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Orphanet [Internet]. Osteoporosis pseudoglioma syndrome [дата обращения 08.11.2023]. Доступ по ссылке: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=2788](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2788)
2. Unger S., Ferreira C.R., Mortier G.R., et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision // *Am. J. Med. Genet. A*. 2023. Vol. 191A. No. 5. P. 1164–1209. DOI: 10.1002/ajmg.a.63132.
3. Bianchine J.W., Briard-Guillemot M.L., Maroteaux P., et al. Generalized osteoporosis with bilateral pseudoglioma – an autosomal recessive disorder of connective tissue: report of three families – review of the literature // *Am. J. Hum. Genet.* 1972. Vol. 24.
4. Neuhäuser G., Kaveggia E.G., Opitz J.M. Autosomal recessive syndrome of pseudogliomatous blindness, osteoporosis and mild mental retardation // *Clin. Genet.* 1976. Vol. 9. No. 3. P. 324–332. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1976.tb01581.x
5. De Paepe A., Leroy J.G., Nuytink L., et al. Osteoporosis – pseudoglioma syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1993. Vol. 45. No. 1. P. 30–37. DOI: 10.1002/ajmg.1320450110
6. Gong Y., Slee R.B., Fukai N., et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell*. 2001. Vol. 107. No. 4. P. 513–523. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00571-2
7. Boyden L.M., Mao J., Belsky J., et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5 // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. No. 4. P. 1513–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa013444
8. Marques-Pinheiro A., Levasseur R., Cormier C., et al. Novel LRP5 gene mutation in a patient with osteoporosis-pseudoglioma syndrome // *Joint Bone Spine*. 2010. Vol. 77. No. 2. P. 151–153. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.11.013
9. Laine C.M., Chung B.D., Susic M., et al. Novel mutations affecting LRP5 splicing in patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG) // *Eur. J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 19. No. 8. P. 875–881. DOI: 10.1038/ejhg.2011.42
10. Takagi J., Yang Y., Liu J.H., et al. Complex between nidogen and laminin fragments reveals a paradigmatic  $\beta$ -propeller interface // *Nature*. 2003. Vol. 424. No. 6951. P. 969–974. DOI: 10.1038/nature01873
11. Richards S., Aziz N., Bale S., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpreta-

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

**Этическая экспертиза.** Получено информированное согласие пациентов и их представителей на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и публикацию персональных данных.

**Вклад авторов.** *Е.С. Меркурьева* — сбор и обработка клинического материала, обзор литературы, написание текста статьи; *Т.В. Маркова, В.М. Кенис* — разработка дизайна исследования, редактирование текста статьи; *Т.С. Нагорнова* — проведение лабораторной молекулярно-генетической диагностики, анализ результатов исследований; *В.В. Кадышев* — анализ полученных данных, редактирование текста статьи; *Е.В. Носкова* — медико-генетическое консультирование и обследование пациентов; *Е.Л. Дадали* — разработка концепции, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

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

- tion of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* 2015. Vol. 17. No. 5. P. 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
12. Levasseur R., Lacombe D., De Vernejoul M.C. LRP5 mutations in osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders // *Joint Bone Spine*. 2005. Vol. 72. No. 3. P. 207–214. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.10.008
  13. Noura Biha S.M., Ghaber M.M., Hacem C.C. Osteoporosis-pseudoglioma in a mauritanian child due to a novel mutation in LRP5 // *Case Rep. Genet.* 2016. Vol. 2016. DOI: 10.1155/2016/9814928
  14. Kato M., Patel M.S., Levasseur R., et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor // *J. Cell Biol.* 2002. Vol. 157. No. 2. P. 303–314. DOI: 10.1083/jcb.200201089
  15. Baron R., Rawadi G. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. No. 6. P. 2635–2643. DOI: 10.1210/en.2007-0270
  16. Loh N.Y., Neville M.J., Marinou K., et al. LRP5 regulates human body fat distribution by modulating adipose progenitor biology in a dose- and depot-specific fashion // *Cell Metab.* 2015. Vol. 21. No. 2. P. 262–273. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.01.009
  17. Fujino T., Asaba H., Kang M.J., et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100. No. 1. P. 229–234. DOI: 10.1073/pnas.0133792100
  18. Zhong Z.A., Williams B.O. LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5) // *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2011. Vol. 15. No. 3. P. 270–275.
  19. Ai M., Heeger S., Bartels C.F., et al. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. Vol. 77. No. 5. P. 741–753. DOI: 10.1086/497706
  20. Campos-Obando N., Oei L., Hoefsloot L.H., et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. No. 4. P. 1107–1111. DOI: 10.1210/jc.2013-3238



21. Hartikka H., Makitie O., Mannikko M., et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. No. 5. P. 783–789. DOI: 10.1359/JBMR.050101
22. Saarinen A., Mayranpaa M.K., Lehesjoki A.E., et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) variation in fracture prone children // *Bone.* 2010. Vol. 46. No. 4. P. 940–945. DOI: 10.1016/j.bone.2009.12.022
23. van Meurs J.B., Trikalinos T.A., Ralston S.H., et al.; GENOMOS Study. Large-scale analysis of association between LRP5 and

- LRP6 variants and osteoporosis // *JAMA.* 2008. Vol. 299. No. 11. P. 1277–1290. DOI: 10.1001/jama.299.11.1277
24. Ferrari S.L., Deutsch S., BauDoin C., et al. *LRP5* gene polymorphisms and idiopathic osteoporosis in men // *Bone.* 2005. Vol. 37. No. 6. P. 770–775. DOI: 10.1016/j.bone.2005.06.017
25. Makitie O., Zillikens M.C. Early-onset osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2022. Vol. 110. No. 5. P. 546–561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6
26. Costantini A., Makitie R.E., Hartmann M.A., et al. Early-onset osteoporosis: rare monogenic forms elucidate the complexity of disease pathogenesis beyond type I collagen // *J. Bone Miner. Res.* 2022. Vol. 37. No. 9. P. 1623–1641. DOI: 10.1002/jbmr.4668

## REFERENCES

1. Orphanet [Internet]. Osteoporosis pseudoglioma syndrome [cited 2023 Nov 8]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=2788](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2788)
2. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164–1209. DOI: 10.1002/ajmg.a.63132
3. Bianchine JW, Briard-Guillemot ML, Maroteaux P, et al. Generalized osteoporosis with bilateral pseudoglioma – an autosomal recessive disorder of connective tissue: report of three families – review of the literature. *Am J Hum Genet.* 1972;24:34A.
4. Neuhäuser G, Kaveggia EG, Opitz JM. Autosomal recessive syndrome of pseudogliomantous blindness, osteoporosis and mild mental retardation. *Clin Genet.* 1976;9(3):324–332. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1976.tb01581.x
5. De Paepe A, Leroy JG, Nuytinck L, et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;45(1):30–37. DOI: 10.1002/ajmg.1320450110
6. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al.; Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.* 2001;107(4):513–523. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00571-2
7. Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med.* 2002;346(20):1513–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa013444
8. Marques-Pinheiro A, Lvasseur R, Cormier C, et al. Novel *LRP5* gene mutation in a patient with osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Joint Bone Spine.* 2010;77(2):151–153. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.11.013
9. Laine CM, Chung BD, Susic M, et al. Novel mutations affecting LRP5 splicing in patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome (OPPG). *Eur J Hum Genet.* 2011;19(8):875–881. DOI: 10.1038/ejhg.2011.42
10. Takagi J, Yang Y, Liu JH, et al. Complex between nidogen and laminin fragments reveals a paradigmatic beta-propeller interface. *Nature.* 2003;424(6951):969–974. DOI: 10.1038/nature01873
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
12. Lvasseur R, Lacombe D, de Vernejoul MC. LRP5 mutations in osteoporosis-pseudoglioma syndrome and high-bone-mass disorders. *Joint Bone Spine.* 2005;72(3):207–214. DOI: 10.1016/j.jbspin.2004.10.008
13. Biha N, Ghaber SM, Hacen MM, et al. Osteoporosis-pseudoglioma in a mauritanian child due to a novel mutation in LRP5. *Case Rep Genet.* 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/9814928
14. Kato M, Patel MS, Lvasseur R, et al. *Cbfa1*-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in *Lrp5*, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol.* 2002;157(2):303–314. DOI: 10.1083/jcb.200201089
15. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148(6):2635–2643. DOI: 10.1210/en.2007-0270
16. Loh NY, Neville MJ, Marinou K, et al. LRP5 regulates human body fat distribution by modulating adipose progenitor biology in a dose- and depot-specific fashion. *Cell Metab.* 2015;21(2):262–273. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.01.009
17. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(1):229–234. DOI: 10.1073/pnas.0133792100
18. Zhong ZA, Williams BO. LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5). *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* 2011;15(3):270–275.
19. Ai M, Heeger S, Bartels CF, et al; Osteoporosis-Pseudoglioma Collaborative Group. Clinical and molecular findings in osteoporosis-pseudoglioma syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;77(5):741–753. DOI: 10.1086/497706
20. Campos-Obando N, Oei L, Hoefsloot LH, et al. Osteoporotic vertebral fractures during pregnancy: be aware of a potential underlying genetic cause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1107–1111. DOI: 10.1210/jc.2013-3238
21. Hartikka H, Makitie O, Mannikko M, et al. Heterozygous mutations in the LDL receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with primary osteoporosis in children. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):783–789. DOI: 10.1359/JBMR.050101
22. Saarinen A, Mäyränpää MK, Lehesjoki AE, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) variation in fracture prone children. *Bone.* 2010;46(4):940–945. DOI: 10.1016/j.bone.2009.12.022
23. van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH, et al; GENOMOS Study. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA.* 2008;299(11):1277–12390. DOI: 10.1001/jama.299.11.1277
24. Ferrari SL, Deutsch S, Baudoin C, et al. *LRP5* gene polymorphisms and idiopathic osteoporosis in men. *Bone.* 2005;37(6):770–775. DOI: 10.1016/j.bone.2005.06.017
25. Makitie O, Zillikens MC. Early-onset osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):546–561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6
26. Costantini A, Makitie RE, Hartmann MA, et al. Early-onset osteoporosis: rare monogenic forms elucidate the complexity of disease pathogenesis beyond type I collagen. *J Bone Miner Res.* 2022;37(9):1623–1641. DOI: 10.1002/jbmr.4668

## ОБ АВТОРАХ

**Елена Сергеевна Меркурьева**, аспирант, врач-генетик;  
ORCID: 0000-0001-6902-253X;  
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

**Татьяна Владимировна Маркова**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-2672-6294;  
elibrary SPIN: 4707-9184;  
e-mail: markova@med-gen.ru

\* **Владимир Маркович Кенис**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,  
ул. Парковая, д. 64–68;  
ORCID: 0000-0002-7651-8485;  
elibrary SPIN: 5597-8832;  
e-mail: kenis@mail.ru

**Виталий Викторович Кадышев**,  
канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-7765-3307;  
elibrary SPIN: 4015-1309;  
e-mail: vvh.kad@gmail.com

**Татьяна Сергеевна Нагорнова**, лабораторный генетик;  
ORCID: 0000-0003-4527-4518;  
elibrary SPIN: 6032-2080;  
e-mail: nagornova@med-gen.ru

**Елена Валерьевна Носкова**, врач-генетик;  
e-mail: noskovaev89@gmail.com

**Елена Леонидовна Дадали**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-5602-2805;  
elibrary SPIN: 3747-7880;  
e-mail: genclinic@yandex.ru

## AUTHOR INFORMATION

**Elena S. Merkuryeva**, MD, PhD student, geneticist;  
ORCID: 0000-0001-6902-253X;  
e-mail: elena.merkureva@gmail.com

**Tatiana V. Markova**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-2672-6294;  
elibrary SPIN: 4707-9184;  
e-mail: markova@med-gen.ru

\* **Vladimir M. Kenis**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 64-68 Parkovaya str., Pushkin, Saint Petersburg,  
196603, Russia;  
ORCID: 0000-00027651-8485;  
elibrary SPIN: 5597-8832;  
e-mail: kenis@mail.ru

**Vitaly V. Kadyshchev**,  
MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0001-7765-3307;  
elibrary SPIN: 4015-1309;  
e-mail: vvh.kad@gmail.com

**Tatiana S. Nagornova**, MD, laboratory geneticist;  
ORCID: 0000-0003-4527-4518;  
elibrary SPIN: 6032-2080;  
e-mail: nagornova@med-gen.ru

**Elena V. Noskova**, MD, geneticist;  
e-mail: noskovaev89@gmail.com

**Elena L. Dadali**, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-5602-2805;  
elibrary SPIN: 3747-7880;  
e-mail: genclinic@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author