

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.04.14-17>

X-сцепленный синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом

Аксенова М.Е.¹, Зайкова Н.М.^{1,2}, Алексеева Т.А.²

1 – Обособленное структурное подразделение

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е.Вельтищева;
ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
125412, г. Москва, Россия, ул. Талдомская, д. 2

2 – ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
117513, г. Москва, Россия, ул. Островитянова д. 1.

Диффузный лейомиоматоз – редкое заболевание, которое в большинстве случаев ассоциируется с X-сцепленным синдромом Альпорта. Распространенность X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом не известна (описано менее 50 клинических наблюдений). Заболевание обусловлено протяженной делецией генов *COL4A5* и *COL4A6*. Поэтому клинические проявления и особенности прогноза пациентов определяются сочетанием синдрома Альпорта и лейомиоматоза. Мы представляем клиническое наблюдение за девочкой с микрогематурией, у которой в 9-летнем возрасте возникли хронический кашель и дисфагия. На рентгенограмме легких было выявлено объемное образование средостения. Компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и эзофагодуоденоскопия показали выраженное неоднородное утолщение стенки пищевода и кардиального отдела желудка, типичные для диффузного лейомиоматоза. Не было выявлено показаний к хирургическому вмешательству по поводу лейомиоматоза. Исследование панели генов синдрома Альпорта было отрицательным. Полногеномное секвенирование выявило протяженную делецию генов *COL4A5* и *COL4A6*. Ребенок имел альбуминурию; сохраненный слух. Настоящее наблюдение подчеркивает значение генетического исследования для диагностики заболевания, которая определяет тактику ведения (включая мультидисциплинарный подход) и прогноз (включая семейный) пациента, а также необходимость индивидуального подхода к выбору метода генетической диагностики.

Ключевые слова: X-сцепленный синдром Альпорта, лейомиоматоз, *COL4A5*, *COL4A6*, продленная делеция генов.

Для цитирования: Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Алексеева Т.А. X-сцепленный синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом. *Медицинская генетика*. 2025; 24(4): 14-17.

Автор для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна; **e-mail:** maksyonova@pedklin.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.04.2025

Принята: 10.05.2025

X-linked Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis

Aksenova M.E.¹, Zaikova N.M.^{1,2}, Alekseeva T.A.²

1 – Yu.E.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery;

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

2, Taldomska st., Moscow, 125412, Russian Federation

2 – The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

1, Ostrovityanova st., Moscow, 117513, Russian Federation

Diffuse leiomyomatosis is a rare disorder that is associated with X-linked Alport syndrome in most cases. The prevalence of X-linked Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis is unknown (less than 50 clinical cases have been published to date). The disease is resulting from contiguous deletions of *COL4A5* and *COL4A6*. Therefore, the clinical manifestations and prognosis of patients are determined by the combination of X-linked Alport syndrome and leiomyomatosis. We describe the case of Caucasian female patient with a lifelong history of microhematuria and persistent cough and dysphagia that developed at age 9. A chest X-ray revealed mediastinal mass. A computed tomography scan of the chest and abdomen and esophagoduodenoscopy showed marked irregular parietal thickening of the esophagus and cardia with dilatation of the upper regions of the esophagus corresponding to diagnosis of diffuse leiomyomatosis. No indications for surgical intervention of leiomyomatosis were identified. The Alport syndrome genes panel was negative. Whole genome sequencing has revealed contiguous deletions of genes *COL4A5* and *COL4A6*. The patient had albuminuria; no sensorineural hearing loss was detected. Herein, we highlight the importance of genetic testing to determine the management (including multidisciplinary approach) and prognosis (including familial) of the patient, as well as the need for an individual approach to the choice of genetic method.

Keywords: X-linked Alport syndrome, diffuse leiomyomatosis, *COL4A5*, *COL4A6*, contiguous gene deletion.

For citation: Aksenova M.E., Zaikova N.M., Alekseeva T.A. X-linked Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(4): 14-17. (In Russian).

Corresponding author: Marina E. Aksenova; **e-mail:** maksyonova@pedklin.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.04.2025

Accepted: 10.05.2025

Введение

X-сцепленный синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом (OMIM: 308940) — редкое наследственное заболевание, обусловленное протяженной делецией генов *COL4A5* и *COL4A6* (Xq22.3), затрагивающей общий промоторный регион [1, 2]. Распространенность заболевания неизвестна; к настоящему времени в литературе описано менее 50 клинических наблюдений [1]. Клинические проявления и прогноз пациентов определяются сочетанием симптомов синдрома Альпорта и лейомиоматоза. Для первого характерно наличие прогрессирующей гломерулопатии с риском развития хронической болезни почек 5 стадии и потребности в заместительной почечной терапии у 90% мужчин в возрасте до 40 лет и 20% женщин к 60 годам жизни, сенсоневральной тугоухости и заболеваний глаз (чаще передний лентиконус, пунктирная дистрофия сетчатки), преимущественно встречающихся у мужчин [3, 4]. Диффузный лейомиоматоз, характеризующийся патологической пролиферацией гладкомышечных клеток желудочно-кишечного, трахеобронхиального тракта и женской репродуктивной системы, проявляется прогрессирующими неспецифическими симптомами: боль в груди, дисфагия, рвота, одышка, кашель, снижение массы тела, которые могут игнорироваться или интерпретироваться неверно [5, 6]. Практически у 2/3 пациентов диффузный лейомиоматоз ассоциируется с синдромом смежных генов *COL4A5* и *COL4A6*, в других случаях генез заболевания остается не ясным; предполагается наличие соматических мутаций, редко — генетических вариантов в *FDH*, *TSC1*, *TSC2*, что требует дифференциальной диагностики [7, 8]. Представленное наблюдение демонстрирует спектр клинических проявлений, подходы к терапии, и особенности генетической диагностики X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом.

Соответствие нормам этики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию клинического наблюдения и иллюстративного материала, касаемо данного случая.

Клинический случай

Пробанд из семьи с неотягощенным семейным анамнезом, родилась от 2-й физиологически протекавшей беременности, 2-х оперативных родов на 37-й неделе гестации (масса тела при рождении 2650 г, длина 46 см, Апгар 7/8 баллов), наблюдалась ортопедом в связи с дисплазией тазобедренных суставов. В 8 месяцев при плановом обследовании у ребенка была выявлена микрогематурия, в 12 месяцев — двусторонняя катаракта (оперативная коррекция в 2 года жизни). С 3-х лет жизни девочка наблюдалась гастроэнтерологом по поводу запоров с неудовлетворительным ответом на медикаментозную терапию, с 7 лет — хирургом в связи с трещинами ануса, наружным геморроем (анопластика в 9 лет жизни). В 10 лет ребенок был обследован по поводу кашля, сохраняющегося на протяжении более 3 месяцев после респираторной инфекции, и затруднения глотания твердой пищи. По данным рентгенографии легких было выявлено новообразование средостения, деформирующее его контуры. Диффузное циркулярное утолщение стенки пищевода (до 22 мм в нижней трети) и кардии желудка, расширение просвета пищевода, характерные для диффузного лейомиоматоза, отмечались по данным компьютерной томографии и эзофагогастродуоденоскопии (рис. 1).



Рис. 1. Эндоскопическое ультразвуковое исследование пищевода пробанда: типичное для диффузного лейомиоматоза утолщение стенок пищевода за счет диффузной пролиферации гладкомышечных клеток.

Учитывая результаты визуализирующих методов обследования, хирургом был установлен диагноз «Диффузный лейомиоматоз», рекомендованы генетическое обследование на синдром Альпорта, диетотерапия, динамическое наблюдение. Исследование генной панели «синдром Альпорта» (гены *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*) было отрицательным.

Нефрологическое обследование пробанда подтвердило наличие микрогематурии (до 30 эритроцитов в полях зрения; 61% дисморфных эритроцитов), выявило альбинурию (90–150 мг альбумина/г креатинина) при сохранной фильтрационной функции почек (креатинин крови 53 мкмоль/л; расчетная скорость клубочковой фильтрации 99 мл/мин/1,73 м²) и ультразвуковые изменения коркового слоя паренхимы почек в виде ее утолщения и неоднородности за счет наличия мелких участков повышенной эхогенности. Аудиометрия и ретиноскопия были в пределах нормы.

Пробанду было проведено полное секвенирование генома, выявившее протяженную делецию на длинном плече X-хромосомы (Xq22.3) с границами chrX:108400000–108700000 и размером 300000 п.н., включающую гены *COL4A5*, *COL4A6*, в гетерозиготном состоянии. Данная перестройка не встречается в базах данных популяционных частот gnomAD SVs v2.1 и DGV, описана в литературе как патогенная в гетерозиготном состоянии у пациентов с диффузным лейомиоматозом с синдромом Альпорта. Семейный анализ не выявил указанную делецию у родителей пробанда.

Таким образом, у ребенка было подтверждено наличие X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом (вариант *de novo*). Учитывая наличие альбинурии, согласно современным рекомендациям, была инициирована терапия ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы с целью профилактики прогрессирования заболевания почек [9].

Согласно недавнему обзору данных 31 пациента (20 мальчиков) с X-сцепленным синдромом Альпорта-диффузным лейомиоматозом, практически все дети (исключая 1 девочку) имели типичные проявления гломерулопатии, сенсоневральная тугоухость выявлялась в 41% случаев (только у мальчиков), заболевание глаз — у половины мальчиков и 18% девочек и чаще было представлено катарактой [1]. Последняя редко выявляется при изолированном синдроме Альпорта, но, по-видимому, типична для синдрома протяженной делеции генов *COL4A5* и *COL4A6* [1]. Лейомиома-

тоз у описанной когорты пациентов преимущественно затрагивал пищевод, гораздо реже — респираторную систему и прямую кишку, и клинически манифестировал в возрасте от 3 до 21 года жизни (медиана 9 лет) [1]. В нашем случае наряду с проявлениями синдрома Альпорта (гематурия, альбинурия), пробанд имел катаракту и диффузный лейомиоматоз пищевода, выявленный в 10 лет жизни. При этом, в клинической картине ребенка доминировали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Во всех описанных случаях заболевание было обусловлено протяженной делецией генов *COL4A5* и *COL4A6*, включающей 4.2 kb критический регион, затрагивающий экзон 1 *COL4A5*, экзоны 1, 2 *COL4A6* и общий промоторный регион, регулирующий экспрессию прилежащих генов. Поэтому генная панель «Синдром Альпорта» (что было в нашем случае) не позволяет установить диагноз. Альтернативой является полногеномное исследование или поиск структурных вариантов в *COL4A5*, который согласно рекомендациям, должен включать первые четыре экзона гена *COL4A6* [9]. Интересно, что в 2/3 случаев структурные генетические варианты у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта с диффузным лейомиоматозом возникали *de novo* [1].

Хотя лейомиоматоз относится к доброкачественным опухолям, в литературе описаны случаи поражения прилежащих органов при инвазивном росте: поражение трахеи (в случае лейомиоматоза пищевода), сосудистая инвазия (в случае лейомиоматоза матки) [10, 11]. Прогноз пациентов определяется как риском прогрессирования заболевания почек, так и нарушением функции пораженных лейомиоматозом органов (дисфагия, рвота, хронические запоры, нарушение питания) в сочетании с синдромом сдавления (например, одышка — при сдавлении трахеи расширенным пищеводом или абдоминальный синдром в случае лейомиоматоза кишечника). В настоящее время не разработана специфическая патогенетическая медикаментозная терапия лейомиоматоза, при развитии угрожающих жизни осложнений проводится хирургическая коррекция. Таким образом, ведение пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта с диффузным лейомиоматозом может потребовать участия команды специалистов, включая нефролога, гастроэнтеролога, пульмонолога, гинеколога, хирурга, диетолога и генетика, в том числе на этапе планирования семьи.

Литература/References

1. Zhou X., Wang J., Mao J., Ye Q. Clinical Manifestations of Alport Syndrome-Diffuse Leiomyomatosis Patients With Contiguous Gene Deletions in COL4A6 and COL4A5. *Front Med.* 2021(8):766224. DOI: 10.3389/fmed.2021.766224
2. Heidet L., Dahan K., Zhou J. et al. Deletions of both alpha-5(IV) and alpha-6(IV) collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumours. *Hum Molec Genet.* 1995; 4 (1): 99-108.
3. Bekheirnia M.R., Reed B., Gregory M.C. et al. Genotype-Phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):876-883. DOI: 10.1681/ASN.2009070784
4. Savage J., Colville D., Rheault M. et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1713-20. DOI: 10.2215/CJN.00580116
5. Thielen B.K., Barker D.F., Nelson R.D. et al. Deletion mapping in Alport syndrome and Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis reveals potential mechanisms of visceral smooth muscle overgrowth. *Hum Mutat.* 2003;22(5):419. DOI: 10.1002/humu.9191
6. Oohashi T., Naito I., Ueki Y. et al. Clonal overgrowth of esophageal smooth muscle cells in diffuse leiomyomatosis-Alport syndrome caused by partial deletion in COL4A5 and COL4A6 genes. *Matrix Biol.* 2011;30(1):3-8. DOI: 10.1016/j.matbio.2010.09.003
7. Sánchez-Heras A.B., Castillejo A., García-Díaz J.D. et al. Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome in Spain: Clinical and Genetic Characterization. *Cancers.* 2020; 12(11):3277. DOI:10.3390/cancers12113277
8. Goh S., Ho J., Chuah K. et al. Leiomyomatosis-Like Lymphangioliomyomatosis of the Colon in a Female with Tuberous Sclerosis. *Mod Pathol.* 2001;14(11):1141-1146. DOI:10.1038/modpathol.3880449
9. Torra R., Lipska-Ziętkiewicz B., Acke F. et al. Diagnosis, management and treatment of the Alport syndrome – 2024 guideline on behalf of ERKNet, ERA and ESPN. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2025;40(6):1091-1106, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae265>
10. Kumar P., Breach N.M., Goldstraw P. Esophageal leiomyomatosis involving trachea: surgical resection and repair. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(2):531-3. DOI: 10.1016/s0003-4975(96)01232-5
11. Wagh C., Pande S., Salunke V. Disseminated Peritoneal Leiomyomatosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2024;31(7):549-550. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.04.005.