

НОВАЯ ГЕТЕРОЗИГОТНАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *ACAN*, ПРИВОДЯЩАЯ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ СЕМЕЙНОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ВВЕДЕНИЕ. В последнее время активное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования, применение WES (Whole Exome Sequencing) в генетической диагностике привело к увеличению случаев обнаружения патогенных вариантов гена *ACAN* у пациентов с патологией роста, однако семейные случаи остаются крайне редкими.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Пациент В., 02.03.2012г.р., впервые обратился в НМИЦЭ в возрасте 4 лет 6 месяцев с жалобами на низкий рост (SDS роста: -2.26). По результатам обследования (ИФР-1 – 169,1 нг/мл (8,0-290,0), отставание костного созревания на 1 год; максимальный СТГ на пробе с клонидином 10,2 нг/м) СТГ-дефицит исключен. Из анамнеза: мальчик от 3 нормально протекавшей беременности, 3 срочных родов. Масса тела при рождении 2910 г (SDS: -1,57), длина тела 48см (SDS: -1,47). Наследственность отягощена по низкорослости: рост отца – 146см, минимальный рост мужчин по отцовской линии 146см, женщин – 138см. В возрасте 10 лет в НМИЦЭ впервые была обследована старшая сестра пробанда. В гормональном профиле нормальный уровень ИФР-1 – 163,5 нг/мл, костный возраст (КВ) соответствовал хронологическому, МРТ головного мозга – без патологии. На основании задержки роста (SDS роста: -2.52), низких максимальных значений СТГ в ходе стимуляционных проб (9,4 нг/мл на пробе с клофелином, 2,1 нг/мл – с инсулином) был диагностирован изолированный парциальный СТГ-дефицит. Заместительную терапию гормоном роста (ГР) получала в течении 5 лет с незначительным ростовым эффектом (Δ SDS роста: 0.12; Δ роста: 26,3 см), конечный рост составил 147,4 см при среднеродительском 151,5см. Остальные члены семьи пациента здоровы, рост матери 168 см, старшего брат – 175 см.

Пациент регулярно наблюдался по месту жительства, однако, учитывая сохраняющиеся низкие темпы роста, был повторно госпитализирован в НМИЦЭ в 10 лет 5 месяцев. При объективном осмотре рост 126 см, SDS роста: -2,06, скорость роста: 4,61 см/год, Таннер 1. Уровень ИФР-1 нормальный – 271.8 нг/мл, сохранялось отставание КВ от хронологического на 1 год 3 мес. В связи с семейной низкорослостью, наблюдающейся, как минимум, в четырех поколениях, пробанду и его отцу было проведено полное секвенирование экзона: у обоих в гене *ACAN* в 10 экзоне был обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (с.1828C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к формированию стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции (p.Gln610Ter). Принимая во внимание результаты лечения соматропином сестры пробанда, а также учитывая благоприятный ростовой прогноз (163-164 см по TW), соответствующий генетически прогнозируемому, хорошие допубертатные темпы роста, от заместительной терапии ГР было решено воздержаться и оставить пациента на динамическом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Агрекан представляет собой крупный протеогликан, сульфатированный хондроитином, который играет решающую роль в формировании хрящевой пластинки роста. Мутации в гене *ACAN* приводят к возникновению различных форм низкорослости, тяжесть состояния напрямую зависит от степени вовлеченности зоны роста. Ранее были описаны единичные случаи ростостимулирующей терапии ГР пациентов с гетерозиготной мутацией в гене *ACAN*, однако ее результаты неоднозначны, достоверных сведений об эффективности и универсальности такого лечения у данных пациентов в настоящее время нет.

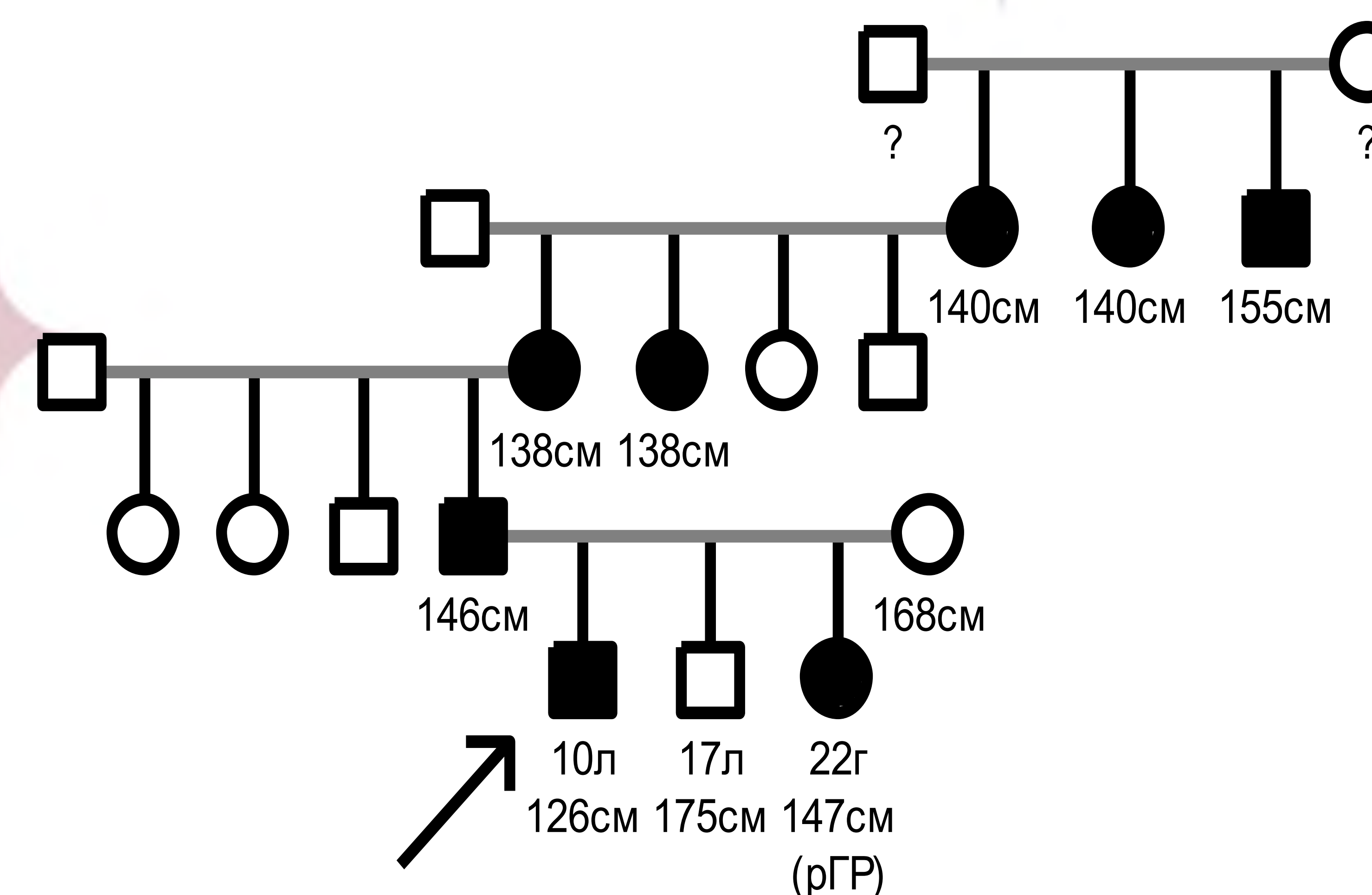


Рис 1. Родословная семьи

КОНТАКТЫ.

Бричева Элла Байзетовна, клинический ординатор
института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ
Эндокринологии» Минздрава России, Москва,
Россия.

E-mail: e.bri4eva@yandex.ru