

**Эндокринная орфанетика:
достижения и перспективы**

И.И. Нагорная¹, Е.А. Серебрякова², А.Ю. Лобенская², Н.С. Осиневская^{4,5}, И.Ю. Иоффе¹, Ю.Л. Скородок¹, М.Е. Туркунова^{2,5},
Н.А. Гладкова², М.А. Полянская³, Е.Р. Досовицкая³, Е.Б. Башнина⁵

¹ФГОУВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

²СПбГБУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург

³ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса, отделение эндокринологии, Санкт-Петербург

⁴ФГБНУ НИИ АГир им. Д.О.Отта, отделение геномной медицины, Санкт-Петербург

⁵ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Синдром CHARGE у пациентки с дефицитом 21-гидроксилазы: клинический случай

ВВЕДЕНИЕ. CHARGE-синдром — редкое аутосомно-доминантное заболевание с частотой от 1:12000 до 1:15000 новорожденных, обусловленное вариантами в гене *CHD7*. Название синдрома - аббревиатура основных клинических проявлений (колобома (**C**oloboma), пороки сердца (**H**ear defects), атрезия хоан (**A**tresia of hoanae), задержка роста и/или развития (**R**etardation of growth and/or development), пороки развития мочеполовой системы (**G**enitourinary anomalies) и уха (**E**ar malformations)). Как правило, наличия основных компонентов синдрома достаточно для постановки клинического диагноза. Среди пациентов со сходными генетическими изменениями возможен вариабельный фенотип

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) вследствие дефицита 21-гидроксилазы — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с изменениями гена *CYP21A2*. Выделяют несколько форм в зависимости от степени потери активности фермента: классические и неклассическую. Классические формы (сольтеряющая и простая вирильная) характеризуются развитием вирилизации наружных половых органов у плодов женского пола и, как правило, повышением уровня 17-гидроксипрогестерона (17ОНПГ) при неонатальном скрининге

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У доношенной девочки от неродственного брака с рождения выявлено сочетание тяжелых пороков развития: открытый артериальный проток, потребовавший хирургического лечения; краниостеноз; колобома сосудистой оболочки обоих глаз, диска зрительного нерва слева; атрезия хоан слева, двухсторонняя нейросенсорная тугоухость и аномалии строения наружных половых органов (вирилизация по Prader II степени). Кариотип 46,XX. При проведении неонатального скрининга 17ОНПГ на 4-е сутки жизни 25,89 нмоль/л (до 30). На 7-м месяце жизни, в связи с аномальным строением наружных половых органов, повторно определен 17ОНПГ в сыворотке крови и обнаружено повышение до 25,6 нг/мл (0-1,65). В течение первого полугодия жизни девочку неоднократно оперировали по поводу врожденных пороков развития, электролитных нарушений за период наблюдения не выявлено

Проведено исследование частых патогенных вариантов гена *CYP21A2* и секвенирование панели генов, включая *CHD7* (исследование выполнено в рамках программы "Альфа-эндо")

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам секвенирования *CYP21A2* пациентка является компаундным гетерозиготным носителем мутации I2splice (rs6467) и «химерного» гена (*CYP21A1P/CYP21A2*) с точкой разрыва выше 2-го интрона (CH4). У матери пациентки обнаружен сплайсинговый вариант I2splice (rs6467) в гетерозиготном состоянии. Отец пациентки является гетерозиготным носителем «химерного» гена (CH4). Кроме того, у девочки выявлен ранее не описанный в доступной научной литературе гетерозиготный вариант гена *CHD7* NM_017780.4:c.2586delG (p.Lys862Nfs*26), расцененный как патогенный. Верификация варианта родителям пациентки не проводилась

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В описанном случае у пациентки с классическими клиническими проявлениями CHARGE, синдром подтвержден генетически, а также диагностирована простая форма дефицита 21-гидроксилазы.

Учитывая множество сопутствующих ВДКН заболеваний, требующих хирургического лечения, необходим мультидисциплинарный подход с постоянным наблюдением эндокринолога

Одной из наиболее частых эндокринопатий при CHARGE является патология полового развития от его задержки до гипогонадотропного гипогонадизма. При ВДКН возможна обратная ситуация с преждевременной активацией функции гонад, особенно при отсутствии своевременной терапии. Для оценки полового созревания пациентки необходимо дальнейшее наблюдение и углубленное обследование в период пубертата

Сочетание ВДКН и CHARGE-синдрома впервые описано в России; в научной литературе представлен аналогичный случай у пациента мужского пола из Японии

КОНТАКТЫ.
Туркунова
Мария
Евгеньевна
e-mail:
89650505452@mail.ru