

Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы

О.А. Чикулаева¹, Ю.Ю. Голубкина¹, Т.Д. Брискман¹, Е.В. Морозова¹, Л.В. Савельева¹¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Клинический случай низкорослости вследствие сочетания дефицита гормона роста и гетерозиготной мутации в гене *ACAN*.

ВВЕДЕНИЕ.

Этиология нарушений роста гетерогенна и сложна, в том числе у пациентов с диагностированным дефицитом гормона роста. Современные методы генетического исследования обнаруживают другие механизмы, вызывающие нарушения роста, независимые от секреции или функции гормона роста, что приводит к расширению знаний, персонализации подходов лечения и прогнозирования конечного роста. Представлен клинический случай низкорослости вследствие сочетания дефицита гормона роста и гетерозиготной мутации в гене *ACAN* (одной из самых частых мутаций при идиопатической низкорослости).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Пациентка А., ребенок от первых срочных родов. Рост при рождении 48 см (SDS роста (-0.72), вес 2900 г (SDS веса (-0.72). Отставание в росте отмечено в 7 лет: рост 95.5 см, SDS роста (- 4.32), в 13 лет: рост 120 см, SDS роста (- 4.68). Наследственность по низкорослости отягощена с обеих сторон: рост матери 158 см, рост отца 176 см; рост бабушки по материнской линии 160 см, бабушки, прабабушки со стороны отца 152 и 156 см, соответственно.

Впервые госпитализирована в ФГБУ НМИЦЭ в 2018 г, в 16 лет: рост 132.0 см, SDS роста (-5.02), ИМТ: 12.28 кг/м² SDS ИМТ (-5.45); костный возраст 14 лет (отставание костного возраста от паспортного на 1.5 года); первичная аменорея.

По данным проведенного лабораторного обследования: ТТГ 4.26 мМЕ/л, свободный Т4 11.0 пмоль/л, пролактин 1006.0 мЕд/л, ИФР-1 11.1 нг/мл, на пробе с инсулиновой гипогликемией максимальный выброс СТГ составил 0.413 нг/мл, кортизола 265.1 нмоль/л; на пробе с ГН-РГ максимальный выброс ЛГ 42.7 Ед/л. По данным МРТ головного мозга: «триада специфических признаков» (гипоплазия аденогипофиза, воронки, эктопия нейрогипофиза). Учитывая клинико-лабораторные показатели установлен диагноз: «Гипопитуитаризм: СТГ-дефицит, вторичный гипокортицизм. Гиперпролактинемия. Первичная аменорея. Дефицит массы тела». Рекомендована постоянная заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР) из расчета 0.033 мг/кг/сутки. С целью улучшения ростового прогноза от назначения постоянной заместительной терапии глюкокортикоидами принято решение воздержаться. Обязательный прием глюкокортикоидов рекомендован (по схеме) на фоне стресса и при возникновении интеркуррентных заболеваний. Рекомендовано динамическое наблюдение на фоне терапии рГР, контроль тиреоидного статуса (угрожаема по развитию вторичного гипотиреоза), коррекция дефицита массы тела. В апреле 2019 г. диагностирован вторичный (третичный?) гипотиреоз (свободный Т4 6.0 пмоль/л при ТТГ 6.5 мМЕ/л), рекомендована терапия левотироксином. Терапия рГР с хорошим ростовым эффектом: за 1-й год терапии скорость роста +8.1 см/год (SDS скорости роста +12.39); дельта SDS роста (+1.05); дельта SDS ИМТ (+2.98).

Учитывая отягощенную наследственность по низкорослости, характерные фенотипические признаки (уплощенное лицо, укорочение пальцев рук), небольшое отставание костного возраста от паспортного при выраженном отставании линейного роста, в 2019 г. проведено секвенирование панели "Примордиальный нанизм" (гены *ACAN*, *ARNT2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *IGSF1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*, около 45400 пар оснований, общее покрытие: 95.4%), по результатам которого в гене *ACAN* (MIM#: 155760; NM 013227) выявлен гетерозиготный вариант с.2024G>A:p.R675Q, не описанный ранее, патогенность неопределенного значения.

Терапия СТГ – дефицита, вторичного гипокортицизма и вторичного гипотиреоза проводилась до 2020 г. (с пропусками в лечении), в дальнейшем пациенткой самостоятельно отменена. При поступлении в ФГБУ НМИЦЭ в 2024 г., в 21 год: рост 145.4 см (SDS роста (-2.77), дельта SDS роста (+2.25); SDS ИМТ (- 4.00), костный возраст 16 лет (зоны роста практически закрыты), первичная аменорея. По данным проведенного лабораторного обследования: ИФР-1 9.41 нг/мл, кортизол 103.9 нмоль/л, ЛГ 3.16 Ед/л, ФСГ 6.88 Ед/л, эстрадиол 71.0 пмоль/л, ТТГ 4.714 мМЕ/л, свободный Т4 10.76 пмоль/л, пролактин 797.6 мЕд/л. По данным УЗИ органов малого таза размеры матки и яичников соответствуют 12-13 годам. Рекомендовано возобновление гормональной терапии. При отсутствии наступления менархе на фоне компенсации гипопитуитаризма, коррекции дефицита массы тела, для определения дальнейшей тактики в отношении первичной аменореи планируется проведение повторной пробы с ГН-РГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Представленный клинический случай демонстрирует гетерогенность причин низкорослости. Проведение молекулярно-генетического обследования у пациентов с задержкой роста и отягощенной наследственностью по низкорослости в раннем возрасте, позволит выявить мутации в гене *ACAN*, как одной из самых частых причин идиопатической низкорослости. Более раннее начало терапии рГР у пациентов с подтвержденной соматотропной недостаточностью и наличием мутации в гене *ACAN*, улучшит показатели конечного роста пациентов. Учитывая снижение комплаентности к лечению пациентки, потенциал терапии соматотропином в данном клиническом случае оценить затруднительно. Для уточнения типа наследования, родственникам пациентки рекомендовано проведение молекулярно – генетического исследования, установление патогенности выявленной мутации в гене *ACAN*.

КОНТАКТЫ.

Голубкина Юлия Юрьевна,
научный сотрудник
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава
России, Москва, Россия.
E-mail: dr.golubkina@gmail.com