



ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА КАЛЛЕРА-ДЖОНСА

© Е.Н. Райкина^{1*}, А.А. Колодкина¹, А.В. Болмасова¹, С.П. Бондаренко¹, М.С. Панкратова¹, А.Н. Тюльпаков^{2,3}, К.Г. Забудская¹, О.Б. Безлепкина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

³Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Синдром Каллера-Джонса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого являются изменения нуклеотидной последовательности в гене *GLI2*. Распространенность данной патологии неизвестна, так как число наблюдений невелико, у части носителей вариантов в гене *GLI2* проявления заболевания отсутствуют. Клинический фенотип заболевания гетерогенен и включает в себя гипопитуитаризм, пороки развития внутренних органов, лицевые дисморфизмы, полидактилию. С момента открытия гена *GLI2* Roessler E. и соавт. в 2003 г. спектр клинических проявлений, а также понимание патогенеза развития компонентов заболевания значительно расширились. Для гена *GLI2* описана неполная пенетрантность, клинический фенотип заболевания различается даже у членов одной семьи с одним и тем же нуклеотидным вариантом.

ЦЕЛЬ. Изучение клинического и молекулярно-генетического полиморфизма у пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое неинтервенционное одномоментное несравнительное исследование. Обследованы дети с синдромом Каллера-Джонса с подтвержденной генетической причиной заболевания. Всем пациентам проведено комплексное обследование, включая лабораторно-инструментальные методы диагностики и секвенирование панели генов «Гипопитуитаризм» методом NGS (next-generation sequencing).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 18 детей (7 девочек; 11 мальчиков) с вариантными заменами в гене *GLI2*. Возраст на момент обследования составил 8,95 года [4,6; 12,4]. Соматотропная недостаточность установлена у всех детей, возраст диагностики — 2 года [1; 6,5]. Вторичный гипотиреоз диагностирован 13 детям в возрасте 1,5 года [1; 3,5]. Уровень свободного тироксина на момент диагностики — 8,9 пмоль/л [7,5; 11,3]. Вторичный гипокортицизм установлен 10 детям в возрасте 2 лет [1,5; 2,8], уровень кортизола на момент диагностики — 84 нмоль/л [47; 152]. Характерные для синдрома внегипофизарные проявления выявлены у половины пациентов и включают в себя аномалии челюстно-лицевой области, пороки развития сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, а также пороки развития глаз. Полидактилия выявлена у двух детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Проведенное исследование демонстрирует клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, а также отсутствие корреляции «генотип-фенотип» для данного заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Каллера-Джонса; гипопитуитаризм; лицевой дисморфизм.

CULLER-JONES SYNDROME POLYMORPHISM

© Elizabeth N. Raykina^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Anna V. Bolmasova¹, Sofia P. Bondarenko¹, Maria S. Pankratova¹, Anatoly N. Tiulpakov^{2,3}, Ksenya G. Zabudskaya¹, Olga B. Bezlepkina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: Culler-Jones syndrome is a rare autosomal dominant disease caused by nucleotide sequence changes in the *GLI2* gene. The prevalence of this pathology is unknown, as the number of observations is small, some carriers of variants in the *GLI2* gene have no manifestations of the disease. The clinical phenotype of the disease is heterogeneous and includes hypopituitarism, malformations of internal organs, facial dysmorphisms, and polydactyly. Since the discovery of the *GLI2* gene by Roessler E. et al. in 2003, the spectrum of clinical manifestations, as well as the understanding of the pathogenesis of the disease components, has expanded considerably. Incomplete penetrance has been described for the *GLI2* gene, and the clinical phenotype of the disease differs even among members of the same family with the same nucleotide variant.

AIM: Study clinical and molecular genetic polymorphism in patients with Culler-Jones syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A single-center, non-interventional, single-stage, non-comparative study was conducted. Children with Culler-Jones syndrome with a confirmed genetic cause of the disease were examined. All patients underwent a comprehensive examination, including laboratory and instrumental diagnostic methods and sequencing (by NGS (next-generation sequencing)).

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

RESULTS: 18 children (7 girls; 11 boys) with variants in the *GLI2* gene were included in the study. The age at the time of examination was 8.95 years [4,6; 12,4]. Growth hormone deficiency was noted in all children at age of 2 years [1; 6,5]. Central hypothyroidism was diagnosed in 13 children at the age of 1.5 years [1; 3,5]. Free thyroxine level at the time of diagnosis was 8.9 pmol/L [7,5; 11,3]. Secondary hypoadrenocorticism was diagnosed in 10 children at the age of 2 years [1,5; 2,8], with a cortisol level of 84 nmol/L at the time of diagnosis [47; 152]. Extrahypophyseal manifestations characteristic of the syndrome were detected in half of the patients and included maxillofacial anomalies, malformations of the cardiovascular and urinary systems and eye malformations. Polydactyly was detected in two children.

CONCLUSION: The present study demonstrates the clinical polymorphism of Culler-Jones syndrome and the lack of genotype-phenotype correlation for this disease.

KEYWORDS: Culler-Jones syndrome; hypopituitarism; facial dysmorphisms.

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Каллера-Джонса — редкое аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся вследствие вариантных замен в гене *GLI2*. Синдром характеризуется выраженной вариабельностью клинического фенотипа. Характерен гипопитуитаризм — от изолированного дефицита гормона роста до множественного дефицита гормонов гипофиза. Описана ассоциация с полидактилией, лицевыми дисморфизмами, умственной отсталостью, аномалиями гипоталамо-гипофизарной области, пороками развития внутренних органов [1, 2]. Все описания пациентов с синдромом Каллера-Джонса в мировой литературе свидетельствуют о неполной пенетрантности и высокой вариабельности экспрессии гена *GLI2*, что, в частности, связывают с влиянием сочетания множества факторов — экологических, генетических (например, варианты в других локусах или дигенное наследование) [2].

GLI2 (OMIM 165230) — это ген семейства *GLI-Kruppel*, картированный на длинном плече 2 хромосомы (2q14.2) [2]. Свое название *GLI2* получил от глиомы головного мозга, в ткани которой впервые была выявлена повышенная экспрессия данного гена [3]. Кодировемый геном одноименный белок представляет собой фактор транскрипции цинковых пальцев, обладающий транскрипционно-репрессивной активностью на аминоконце и транскрипционно-активирующей активностью на карбоксильном конце [4].

GLI2 является членом семейства белков *GLI* (включает также *GLI1* и *GLI3*), которые участвуют в сигнальном пути *Sonic Hedgehog* (*SHH*), регулирующем дифференцировку, пролиферацию и полярность стволовых клеток хорды и дна пластинки в развивающемся спинном мозге [3]. Помимо этого, *GLI2* играет решающую роль в развитии промежуточного мозга и дистальных отделов конечностей во время эмбриогенеза [5].

Ген *GLI2* участвует в развитии гипофиза, что впервые было показано на мышинной модели: у эмбрионов мышей вследствие aberrаций в гене *GLI2* отмечалась гипоплазия аденогипофиза [6].

Culler F. и Jones K. первыми в 1984 г. описали когорту людей с триадой признаков: полидактилия, гипопитуитаризм и дисморфические черты лица (гипоплазия средней части лица, гипоплазия спинки носа, широко расставленные ноздри, широкие надбровные дуги, гипотелоризм глаз) с аутосомно-доминантным типом наследования [7]. Результаты многолетних исследований позволили доказать, что синдром Каллера-Джонса ассоциирован с гетерозиготными вариантами в гене *GLI2*, а также значительно расширить представление о фенотипе синдрома и включить в него ряд других призна-

ков (рис. 1). Все симптомы при данном синдроме можно разделить на две большие группы [4, 8–11]:

- ассоциированные с гипопитуитаризмом: дефицит тропных гормонов гипофиза, изменения гипофиза по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (синдром «прерывания» ножки гипофиза), гипогликемии (и ассоциированная с ними задержка психомоторного развития), холестаз, микропения, крипторхизм;
- пороки других органов: дефекты срединной линии (расщелины верхней губы, твердого и мягкого неба), дисморфические черты лица, микроцефалия, голопрозэнцефалия (ГПЭ), эпилепсия, аномалии развития сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, пороки развития зрительного аппарата.

Гетерозиготные варианты в гене *GLI2* могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу или возникать *de novo* (51% по материнской линии, 40% по отцовской и 9% *de novo*) [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинического полиморфизма у пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проведено у пациентов, проходивших стационарное и/или амбулаторное обследование в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России за период с сентября 2015 по декабрь 2024 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Популяция: 18 пациентов с вариантными aberrациями в гене *GLI2*.

Критерий включения: пациенты с подтвержденными генетически синдромом Каллера-Джонса (изменения нуклеотидной последовательности в гене *GLI2*).

Критерий исключения: пациенты с вариантными aberrациями в других генах, ассоциированных с врожденными формами гипопитуитаризма.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций): сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое одномоментное несравнительное исследование.

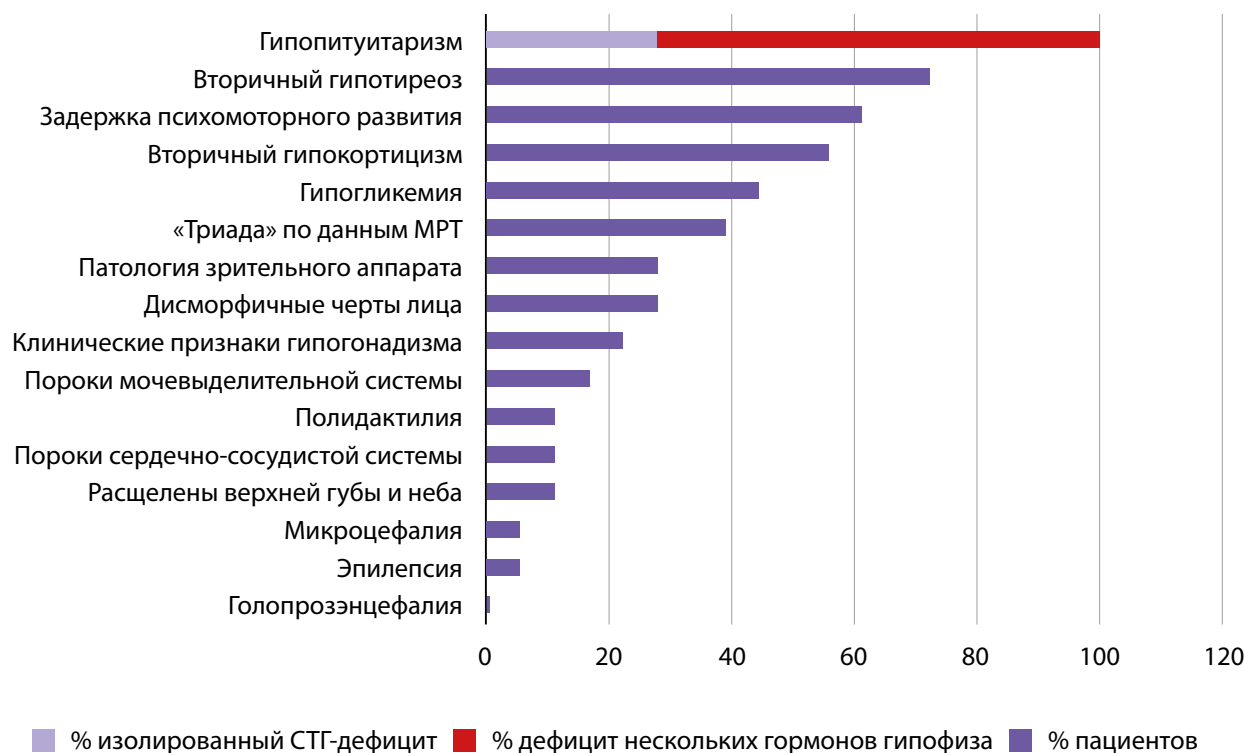


Рисунок 1. Частоты встречаемости симптомов, характерных для синдрома Каллера-Джонса, среди исследуемых пациентов.

Методы

Протокол исследования включал в себя сбор клинико-anamnestических данных, физикальное обследование с оценкой физического и полового развития, оценку жалоб, подробный сбор анамнеза жизни и заболевания, данных наследственного анамнеза.

Лабораторные исследования проводились всем пациентам в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Vitros 3600 Ortho Clinical Diagnostics, «Johnson & Johnson», США, и включали в себя оценку уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (свТ4), пролактина (ПРЛ), кортизола. У девочек старше 13 лет и мальчиков старше 14 лет исследовались уровни лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола.

Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на аппарате Optima MR450w (GE Healthcare) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах по стандартной методике. Описание сделанных на базе других лечебно-профилактических учреждений исследований проводилось при предоставлении цифровых носителей.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Проведено секвенирование ДНК лимфоцитов периферической крови на приборе MiSeq (Illumina, USA) методом парно-концевых чтений с применением авторской панели «Гипопитуитаризм», содержащей праймеры для мультиплексной ПЦР и секвенирования кодирующих последовательностей следующих 23 генов: *ACAN*, *ARNT2*, *DLK1*, *DRD2*, *FOXA2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*,

IGSF1, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROP1*, *RNPC3*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*, *TBX19*. Оценка патогенности вариантов нуклеотидной последовательности проводилась согласно международным и российским рекомендациям [11, 12].

Статистический анализ

Расчет данных производился с помощью статистического пакета Statistica 8 (StatSoft inc., США), MS Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], соответствующих 25 и 75 перцентилям. 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для относительных частот рассчитан с помощью метода Клоппера–Пирсона с использованием интернет-калькулятора <https://www.graphpad.com/quickcalcs/confInterval1>.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Протокол №16 от 13.09.2023 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 18 детей с вариантными заменами в гене *GLI2* (7 девочек; 11 мальчиков), возраст на момент обследования — 8,5 года [4,6; 12,4]. Выявленные варианты в гене *GLI2* ранее не были описаны в мировой литературе. У 7 пациентов (38,9%) варианты оценивались как вероятно патогенные, у 11 пациентов (61,1%) — как варианты с неопределенной клинической значимостью.

Магнитно-резонансная томография проведена 13 детям. У 11 пациентов (84,6%) были выявлены различные пороки гипоталамо-гипофизарной области:

1) синдром «прерывания» ножки гипофиза (классическая триада) — у 7 детей (53,8%);

- 2) гипоплазия аденогипофиза — у 2 детей (15,4%);
- 3) септооптическая дисплазия — у 1 ребенка (7,7%);
- 4) эктопия нейрогипофиза — у 1 ребенка (7,7%);
- 5) отсутствие патологии гипоталамо-гипофизарной области — у 2 детей (15,4%).

В таблице 1 представлена подробная характеристика пациентов с синдромом Каллера-Джонса.

Клинические проявления гипопитуитаризма у детей из нашей когорты варьировали от изолированного дефицита гормона роста до множественного дефицита гормонов гипофиза.

Соматотропная недостаточность установлена у всех детей (95% ДИ [83; 100]). Возраст диагностики — 2 года [1; 6,5], уровень ИФР-1 на момент диагностики — 15 нг/мл [8,9; 25,6]. Динамика ростовых показателей пациентов на фоне терапии соматропином представлена в таблице 2.

Тиреотропная недостаточность диагностирована 13 детям (95% ДИ [46; 90]) в возрасте 1,5 лет [1; 3,5]. Уровень свободного тироксина на момент диагностики — 8,9 пмоль/л [7,5; 11,3].

Вторичный гипокортицизм установлен 10 детям (95% ДИ [31; 78]) в возрасте 2 лет [1,5; 2,8], уровень кортизола на момент диагностики — 84 нмоль/л [47; 152].

Дефицит антидиуретического гормона не был выявлен ни у одного пациента.

У 11 пациентов (95% ДИ [35; 82]) диагностирована задержка психомоторного развития. У 8 из них (95% ДИ [21; 69]) отмечались гипогликемии в анамнезе, что могло стать причиной отставания в психомоторном развитии. У 3 пациентов эпизоды гипогликемии в неонатальном периоде не фиксировались.

Аномалии челюстно-лицевой области отмечены у 5 детей (95% ДИ [9,7; 53]). У двух из них дисморфичность развития характеризовалась расщелинами верхней губы и неба.

У пациентов 3, 17 и 18 клиническая картина характеризуется врожденным пороком мочевыделительной системы (95% ДИ [13,5; 41]) в виде пиелозктазии почки, у 18 пациента также отмечается агенезия левой почки.

Пороки сердечно-сосудистой системы выявлены у 2 пациентов (95% ДИ [1,4; 34]). Сопутствующая кардиологическая патология потребовала хирургического вмешательства и включала открытый артериальный проток, открытое овальное окно, умеренную гипоплазию фиброзного кольца трикуспидального клапана и левой легочной артерии у пациентки 5. Гемодинамически незначимый порок (открытое овальное окно) выявлен у пациента 12.

Офтальмологическая патология выявлена у 5 детей (95% ДИ [9,7; 53]). Миопический астигматизм установлен 4 детям, у одного из них сочетается со сходящимся содружественным косоглазием. У одной пациентки имеет место гипоплазия зрительных нервов.

Клинические признаки гипогонадотропного гипогонадизма на первом году жизни отмечены у 4 детей (95% ДИ [6,4; 47,6]) и включали в себя крипторхизм и микропению. У одного ребенка клиническая картина характеризовалась также венечной гипоспадией.

Характерный для синдрома Каллера-Джонса фенотипический признак (полидактилия) был выявлен у пациента 17 с вероятно патогенным вариантом и пациента 18 с вариантом неопределенного клинического значения (95% ДИ [1,4; 34]) в гене *GLI2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, что совпадает с данными мировой литературы [5, 9, 14]. Анализ клинических данных показал отсутствие корреляции фенотипических проявлений с патогенностью вариантов гена *GLI2* у наших пациентов. У пациента 2 с вероятно патогенным вариантом в гене диагностированы дефициты СТГ, АКТГ и ТТГ, но отсутствовали полидактилия, дисморфические черты лица и другие пороки внутренних органов. Большинство пациентов с вариантами неопределенного клинического значения имеют множественный дефицит гормонов гипофиза в сочетании с пороками развития других органов (табл. 1).

Важно отметить, что *GLI2* является геном с частыми нормальными вариациями. Z-score в базе данных gnomAD v4.0.0 составляет 0,49, что указывает на высокую толерантность к миссенс-вариантам.

Патогенные варианты в гене *GLI2* могут быть обнаружены у здоровых людей в связи с неполной пенетрантностью гена, однако ее процент в настоящее время неизвестен. Неполная пенетрантность также свидетельствует о том, что для формирования фенотипа, вероятно, необходимо наличие других генетических факторов и факторов окружающей среды [2]. Среди всех пациентов только у пациента 17 была выявлена дополнительная, помимо гена *GLI2*, абберация в гене *LHX4*, гетерозиготные варианты в котором также приводят к развитию гипопитуитаризма. Однако полидактилия, выявленная у пациента, характерна для синдрома Каллера-Джонса и не встречается среди пациентов с абберациями гена *LHX4*.

В различных исследованиях случаи пациентов с идентичными вариантами в гене *GLI2* приводились в качестве доказательства его неполной пенетрантности и вариабельной экспрессии [9, 15, 16].

В литературном обзоре Arnhold I. и соавт. проанализированы публикации клинических случаев пациентов с гипопитуитаризмом и наличием аббераций в гене *GLI2*. В исследование была включена группа, состоящая из 25 пациентов из 16 семей с вероятно патогенными вариантами. Среди 11 родителей, которые являются носителями такого же варианта, как у их детей, у двух выявлен гипопитуитаризм (один из них с полидактилией), у трех клиническая картина характеризовалась изолированной полидактилией, а у шестерых какие-либо симптомы отсутствовали. Интересно, что среди 12 пациентов с одним и тем же вариантом гена *GLI2* у 10 человек из одной семьи отмечалась полидактилия, тогда как у 2 человек из другой семьи данный признак отсутствовал. У шести выявлен гипопитуитаризм — изолированный дефицит гормона роста у двух человек, у четырех — множественный дефицит гормонов гипофиза. У 2 родственных пациентов выявлены такие фенотипические особенности, как одиночный срединный резец, у одного из них также отмечается расщелина верхнего неба. У 10 пациентов из другой семьи данных особенностей выявлено не было [2]. Все это подтверждает то, что даже при самых тяжелых вариантах в гене пенетрантность *GLI2* является неполной.

Таблица 1. Клинические и генетические данные пациентов с синдромом Каллера-Джонса

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипофиза	Дефицит гормонов гипофиза	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенологические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
1	15 лет	Нет данных	СТГ	Нет	Да Гипопигментации не было	Нет	Нет	Нет	Миопический астигматизм	Микроцефалия	c.4049G>T p.(Glu1350Val) вариант с неопределенной клинической значимости, ранее не описан
2	11 лет	Гипоплазия аденогипофиза, аплазия ножки гипофиза, эктопия нейротрофопофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ	Нет	Да Гипопигментации в неонатальном периоде	Нет	Нет	Нет	Сходящееся косожественное косоглазие, миопический астигматизм	Гипопигментация, судороги	c.1860_1861del p.(Glu621GlyfsTer40) вероятно патогенный, ранее не описан
3	10,5 лет	Перивентрикулярная лейкомаляция в затылочных долях обеих сторон	СТГ	Нет	Да Гипопигментации в анамнезе, перинатальное поражение ЦНС	Нет	Умеренная пиелозктазия левой почки	Нет	Нет	Гипопигментации в анамнезе, правосторонняя кривошея	c.1431_1432del p.(Arg478AlafsTer41) вероятно патогенный, ранее не описан
4	15 лет	Нет данных	СТГ	Нет	Нет данных	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет данных	c.1150C>G p.(Leu384Val) вариант с неопределенной клинической значимостью ранее не описан
5	3,5 года	Гипоплазия аденогипофиза и воронки гипофиза, эктопия нейротрофопофиза	АКТГ, СТГ, ТТГ, пролактин	«Скученность» пальцев кистей и стоп	Да Гипопигментации в неонатальном периоде	Дисморфичные черты лица, гипоплазированная спинка носа, широко расставленные ноздри, гипотелоризм	Нет	Состояние после перевязки открытого протока, открытое овальное окно, умеренная гипоплазия фиброзного кольца трикуспидального клапана и левой легочной артерии	Нет	Гипопигментации, эпилепсия	c.2690G>A p.(Arg897Gln) вариант с неопределенной клинической значимостью ранее не описан
6	6,5 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейротрофопофиза	СТГ, ТТГ	Нет	Да Хроническая внутриутробная гипоксия плода	Умеренно дисморфичные черты лица, широко расставленные ноздри, уплощение средней части лица	Нет	Нет	Нет	Гипоплазия	c.2907_2923del p.(Phe970ArgfsTer38) вероятно патогенный, ранее не описан

Продолжение таблицы 1

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипопфиза	Дефицит гормонов гипопфиза	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенотипические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
7	3 года	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ	Нет	Да Гипогликемии в неонатальном периоде	Нет	Нет		Миопический астигматизм	Крипторхизм	c.2306del p.(Pro769ArgfsTer11) вероятно патогенный, ранее не описан
8	2 года	Не проводилось	СТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ	Нет	Да Гипогликемии в неонатальном периоде	Двухсторонняя расщелина верхней губы и неба, гипоплазия спинки носа, широко расставленные ноздри	Нет	Нет	Нет	Гипогликемии, микропенис, двухсторонний крипторхизм	c.1478A>G, p.His493Arg вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
9	8 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ, пролактин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Миопический астигматизм	Гипогликемии	c.1495C>T p.(Arg499Gys) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
10	9 лет	Норма	СТГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Ограничение поворота шеи вправо, укорочение шеи	c.3998G>T p.(Glu1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
11	14 лет	Гипоплазия аденогипофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ/ФСГ	Нет	Да Гипогликемия и дыхательные нарушения в неонатальном периоде	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	c.1384C>T p.(Arg462Trp) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
12	3 года	Септооптическая дисплазия	СТГ, ТТГ, АКТГ	Аномалия развития верхней конечности	Да, Гипогликемии в неонатальном периоде	Нет	Нет	МАРС: 000	Гипоплазия зрительного нерва	ДЦП атонически-астатическая форма	c.3998G>T p.(Glu1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
13	8 лет	Эктопия нейрогипофиза	СТГ, ТТГ	Нет	Нет, гипогликемий не было	Нет	Нет	Нет	Нет	Эпикант, гипотелоризм, низкорасположенные ушные раковины, треугольный подбородок, скошенный затылок	c.1622A>T p.(His541Leu) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан

Продолжение таблицы 1

№	Возраст пациента	МРТ головного мозга/ гипоплазия	Дефицит гормонов гипоплазия	Аномалии конечностей	Задержка психомоторного развития	Пороки челюстно-лицевой области	Пороки мочевыделительной системы	Пороки сердечно-сосудистой системы	Аномалии развития зрительного аппарата	Другие клинические и фенотипические особенности	Вариант в гене <i>GLI2</i> *
14	13 лет	Гипоплазия аденогипофиза, признаки участка кистозной трансформации в левой гемисфере мозжечка, последствие перенесенного ОНМК — по геморрагическому типу	СТГ	Нет	Нет, гипогликемий не было	Нет	Нет	Нет	Нет	Нейрофиброматоз 1 типа. Синдром Иммелинга Th3-Th10. Начальная дорсальная деформация дисков L4-L5, L5-S1	c.3998G>T p.(Gly1333Val) вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан
15	11 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, ТТГ, АКТГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Микропения, венозная гипоспадия	c.1699C>T p.His5677Arg вероятно патогенный, ранее не описан
16	13 лет	Гипоплазия аденогипофиза и воронки, эктопии нейрогипофиза	СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ/ФСГ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Гипогликемии в неонатальном периоде	c.3628C>T p.(Gln1210Ter) вероятно патогенный, ранее не описан
17	11 мес.	Не проводилось. По результатам нейросонографии патологии не выявлено	СТГ, ТТГ	Полидактилия обеих кистей, стопы слева	Да. Грубая задержка темпов моторного развития. Легкая задержка психо-предречевого развития. Гипогликемии в неонатальном периоде	Умеренно дисморфичные черты лица, широко расставленные ноздри	Пиелюэктазия справа	Нет	Нет	Гипогликемии в неонатальном периоде, микропения	1. в гене <i>GLI2</i> c.2994_3021del p.(Asp999ArgfsTer105) вероятно патогенный, ранее не описан 2. в гене <i>LHX4</i> c.180271896G>A, c.668G>A p.(Arg223His) вероятно патогенный, ранее не описан
18	5 лет	Не проводилось	СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ/ФСГ	Преаксиальная полидактилия правой кисти	Нет	Умеренно дисморфичные черты лица, нарушение зубного ряда, гипотелоризм глаз, расщелина твердого и мягкого неба (оперирован в 2020 г.)	Агенезия левой почки, гидронефроз правой почки	Нет	Нет	Гипогликемии, судороги на фоне ОРВИ, микропения	c.148+44465C>T вариант с неопределенной клинической значимостью, ранее не описан

* Нумерация кодирующей последовательности гена *GLI2* дана по референсу NM_001374353.1 (MANE Select транскрипт).

Таблица 2. Динамика роста на терапии соматропином у пациентов с синдромом Каллера-Джонса

№	Возраст пациента	Возраст начала терапии соматропином	SDS роста до терапии	Доза соматропина мг/кг/сутки	Длительность терапии	Суммарная прибавка в росте за период терапии, см	Δ SDS роста
1	15 лет	12,6 года	-2,4	0,033	1 год 5 мес	10	0,9
2	11 лет	1,5 года	-3,0	0,026	10 лет	48	4,28
3	10,5 года	3,6 года	-3,84	0,033	6 лет	47,6	2,88
4	15 лет	2,1 года	-1,87	0,033	2,5 года	8	2,54
5	3,5 года	0,6 года	-1,82	0,025	3,5 года	20,5	2,36
6	7,5 года	6 лет	-2,5	0,033	2 года	-	-
7	3 года	1,5 года	-3,54	0,02	2,5 года	19	3,23
8	2 года	0,2 года	-2,08	0,035	2,5 года	-	-
9	8 лет	1,9 года	-5,2	0,033	7 лет	55,9	2,13
10	9 лет	8 лет	-3,11	0,033	1 год	-	-
11	14 лет	2,9 года	-2,53	0,033 → 0,008	11 лет	80,2	3,49
12	3 года	3 года	-1,96	0,033	2 мес	-	-
13	7 лет	6,6 года	-3,38	0,033	1 год 4 мес	14,5	1,51
14	13 лет	9,4 года	-3,11	0,033	3 года 9 мес	23,5	1,09
15	11 лет	3,4 года	-3,3	0,033	7 лет 6 мес	57,7	3,31
16	13 лет	1,9 года	-2,6	0,033	11 лет	-	3,37
17	11 мес	0,9 года	-3,06	0,033	5 мес	-	-
18	5 лет	4,9 года	-5,58	0,033	2 мес	-	-

Среди родителей пациентов из нашей когорты молекулярно-генетическое исследование было проведено у матери 1 пациента, выявлен аналогичный вариант с неопределенной клинической значимостью. Женщина не обследована на предмет гипопитуитаризма, однако ее рост ниже среднего популяционного и составляет 150 см. Из наследственного анамнеза также известно, что родной дядя и дедушка по материнской линии были прооперированы по поводу полидактилии, рост обоих при этом 185 см.

У матери 14 пациента выявлен такой же вероятно патогенный вариант в гене *GLI2*, как и у ребенка. Из клинических проявлений у женщины отмечается низкорослость и полидактилия. У отца 18 пациента был выявлен такой же вариант в гене *GLI2*, как и у ребенка, однако у него отсутствовали какие-либо фенотипические проявления синдрома Каллера-Джонса.

Ранее варианты в гене *GLI2* ассоциировали с фенотипом ГПЭ. ГПЭ проявляется структурными аномалиями срединной линии и дефектами разделения на полушария переднего мозга [17]. В настоящий момент доказано, что ГПЭ при абберациях в гене *GLI2* встречается редко. Самая большая когорта пациентов с вариантами в гене *GLI2* проанализирована в исследовании Bear и соавт. Из 112 пациентов только у 1 (0,9%) пациента с патогенным вариантом в гене *GLI2* обнаружена ГПЭ [1]. В нашем исследовании ГПЭ не описана ни у одного пациента.

В настоящее время факторы, влияющие на клинический полиморфизм синдрома Каллера-Джонса, недостаточно изучены в силу небольшого количества зарегистрированных клинических случаев, отсутствия достаточной осведомленности врачей о заболевании, ограниченных возможностей для изучения влияния эпигенетических факторов, влияющих на фенотип пациентов.

Ограничения исследования

В ходе исследования могли возникнуть смещения результатов по причине недостаточного объема выборки, неопределенность оценок также связана с малым размером исследуемой выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Каллера-Джонса является примером сочетания гипопитуитаризма с неэндокринными патологиями и связан с вариантами в гене *GLI2*, участвующем в раннем эмбриогенезе. Наличие пороков развития внутренних органов в сочетании с гипопитуитаризмом является показанием к проведению молекулярно-генетического исследования у данных пациентов с целью выявления других возможных компонентов синдрома. Необходимы дальнейшие исследования с целью поиска возможных причин вариабельности фенотипических проявлений и разработки персонализированного медико-генетического консультирования семей с вариантами гена *GLI2*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа проведена в рамках темы госзадания 123021000045–4 «Генетическая персонафикация редких вариантов задержки роста и полового развития у детей».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных

и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bear KA, Solomon BD, Antonini S, et al. Pathogenic mutations in GLI2 cause a specific phenotype that is distinct from holoprosencephaly. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102249>
2. Arnhold IJP, França MM, Carvalho LR, et al. Role of GLI2 in hypopituitarism phenotype. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2015;54:R141–50. doi: <https://doi.org/10.1530/JME-15-0009>
3. Yang C, Li S, Li X, et al. Effect of sonic hedgehog on motor neuron positioning in the spinal cord during chicken embryonic development. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3549–3562. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14254>
4. Zhang Y, Dong B, Xue Y, et al. Case report: A case of Culler-Jones syndrome caused by a novel mutation of GLI2 gene and literature review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1133492. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133492>
5. Demiral M, Demirbilek H, Unal E, et al. Ectopic Posterior Pituitary, Polydactyly, Midfacial Hypoplasia and Multiple Pituitary Hormone Deficiency due to a Novel Heterozygous IVS11-2A>C(c.1957-2A>C) Mutation in the GLI2 Gene. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Sep 2;12(3):319–328. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0142>
6. Wang Y, Martin JF, Bai CB. Direct and indirect requirements of Shh/Gli signaling in early pituitary development. *Developmental Biology*. 2010;348:199–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.09.024>
7. Culler FL, Jones KI. Hypopituitarism in association with postaxial polydactyly. *The Journal of Pediatrics*. 1984;104. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80486-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80486-2)
8. França MM, Jorge AA, Carvalho LR, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1050>
9. Corder ML, Berland S, Førsvoll JA, et al. Truncating and zinc-finger variants in GLI2 are associated with hypopituitarism. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2022;188. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62611>
10. Shirakawa T, Nakashima Y, Watanabe S, et al. A novel heterozygous GLI2 mutation in a patient with congenital urethral stricture and renal hypoplasia/dysplasia leading to end-stage renal failure. *CEN Case Reports*. 2018;7. doi: <https://doi.org/10.1007/s13730-018-0302-9>
11. Wada K, Kobayashi H, Moriyama A, et al. A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2017;26:251–7. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.26.251>
12. Рыжкова О.П. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). — 2019. — С. 3–23. [Ryzhkova O.P., et al., “Guidelines for the Interpretation of Human DNA Sequence Data Obtained by Massively Parallel Sequencing (MPS) Methods” (2018 Revision, Version 2). 2019, pp. 3–23]. doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
14. Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, et al. Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51:81–90. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0822-3637>
15. Elward C, Berg J, Oberlin JM, et al. A case series of a mother and two daughters with a GLI2 gene deletion demonstrating variable expressivity and incomplete penetrance. *Clinical Case Reports*. 2020;8. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3085>
16. Vaaralahti K, Raivio T, Koivu R, et al. Genetic Overlap between Holoprosencephaly and Kallmann Syndrome. *Molecular Syndromology*. 2012;3. doi: <https://doi.org/10.1159/000338706>
17. Brauner R, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, et al. Exome sequencing in 16 patients with pituitary stalk interruption syndrome: A monocentric study. *PLoS One*. 2023;18(12):e0292664. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292664>. n.d.

Рукопись получена: 03.02.2025. Одобрена к публикации: 25.03.2025. Опубликовано online: 31.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Райкина Елизавета Николаевна [Elizaveta N. Raykina, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7797-5919>; SPIN-код: 8987-9928; e-mail: dr.raykina@mail.ru

Бондаренко София Павловна [Sofia P. Bondarenko]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0259-372X>; SPIN-код: 8352-1085; e-mail: sofya.bondarnimu@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: ant@endocrincentr.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olga.bezlepkina@endocrincentr.ru

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; SPIN-код: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

Болмасова Анна Викторовна, к.м.н. [Anna V. Bolmasova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-5974>; eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: bolmasova.anna@endocrincentr.ru

Забудская Ксения Геннадьевна [Ksenya G. Zabudskaya]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1290-574X>; e-mail: dr.raykina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Райкина Е.Н., Колодкина А.А., Болмасова А.В., Бондаренко С.П., Панкратова М.С., Тюльпаков А.Н., Забудская К.Г., Безлепкина О.Б. Полиморфизм синдрома Каллера-Джонса // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №5. — С.58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13565>

TO CITE THIS ARTICLE:

Raykina EN, Kolodkina AA, Bolmasova AV, Bondarenko SP, Pankratova MS, Tiulpakov AN, Zabudskaya KG, Bezlepkina OB. Culler-Jones syndrome polymorphism. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(5):58-67. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13565>