

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов: три клинических случая и краткий обзор литературы

К.м.н. Е.М. ОРЛОВА*, к.м.н. М.А. КАРЕВА, к.м.н. М.А. МЕЛИКЯН, проф. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, член-корр. РАМН В.А. ПЕТЕРКОВА

Familial isolated glucocorticoid deficiency: three clinical cases and a brief overview of the current literature

E.M. ORLOVA, M.A. KAREVA, M.A. MELIKYAN, A.N. TYULPAKOV, V.A. PETERKOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов (СИДГ) — редкая форма первичной надпочечниковой недостаточности, связанная с резистентностью коры надпочечников к действию АКТГ, которая проявляется дефицитом кортизола при нормальной минералокортикоидной функции. Около 50% всех случаев СИДГ приходится на мутации в двух генах — в гене рецептора АКТГ (melanocortin 2 receptor — *MC2R*) и в гене *MRAP* (melanocortin 2 receptor accessory protein). Выявлена связь СИДГ и с мутациями в генах *NNT* (nicotinamide nucleotide transhydrogenase), *MCM4* (MiniChromosome Maintenance) и *STAR*. Примерно в 25% случаев изолированного глюкокортикоидного дефицита генетический дефект не установлен. Клинические описания пациентов с СИДГ, включающие молекулярно-генетическую диагностику, представляют большой интерес для изучения этого редкого заболевания.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, изолированный глюкокортикоидный дефицит, *MC2R*, *MRAP*, *MCM4*, *NNT*.

Familial isolated glucocorticoid deficiency (FIGD) is a rare form of primary adrenal insufficiency associated with the resistance of the adrenal cortex to the action of ACTH. This pathology manifests itself in the form of cortisol deficiency despite the normal mineralocorticoid function. Approximately 50% of all FIGD cases are attributable to mutations in two genes (melanocortin 2 receptor gene, *MC2R*, and melanocortin 2 receptor accessory protein gene, *MRAP*). In addition, the relationship between FIGD and mutations in nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene, *NNT*, minichromosome maintenance gene, *MCM4*, and *STAR* is documented. No genetic defect was found in almost 25% of the cases of isolated deficiency of glucocorticoids. The clinical descriptions of the patients presenting with FIGD including its molecular-genetic diagnostics are of great interest for the understanding of this rare disease.

Key words: adrenal insufficiency, isolated glucocorticoid deficiency, *MC2R*, *MRAP*, *MCM4*, *NNT*.

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов (СИДГ) — одна из наследственных ауто-сомно-рецессивных форм первичной надпочечниковой недостаточности, связанная с резистентностью коры надпочечников к действию АКТГ [1]. Клинические симптомы обусловлены изолированным дефицитом кортизола, который проявляется тяжелым гипогликемическим синдромом с манифестацией в неонатальный период, частыми инфекционными заболеваниями в детском возрасте и гиперпигментацией кожи и слизистых. Вместе с тем сохраняется нормальная секреция минералокортикоидов и отсутствуют признаки дефицита альдостерона (сольтеряющие кризы, гипонатриемия, гиперкалиемия) [1].

СИДГ является генетически гетерогенным заболеванием, для которого установлена связь с мутациями в нескольких генах, при этом около 50% случаев приходится на дефекты в генах рецептора АКТГ (melanocortin 2 receptor — *MC2R*) и *MRAP* (melanocortin

2 receptor accessory protein) [2–4]. Недавно были описаны мутации в других генах — *NNT* (nicotinamide nucleotide transhydrogenase) [5], *MCM4* (MiniChromosome Maintenance) [6], *STAR* [7], которые также проявляются надпочечниковой недостаточностью с дефицитом глюкокортикоидов и нормальной минералокортикоидной функцией. Для некоторых генетических вариантов характерны клинические особенности. Так, при дефекте гена *MCM4*, выявленного в семьях ирландских цыган, помимо дефицита глюкокортикоидов, присутствуют другие клинические компоненты синдрома — дефицит НК-клеток, задержка роста и субклинический вариант анемии Фанкони. При стертых вариантах липоидной надпочечниковой гиперплазии с гомозиготными мутациями в гене *STAR* надпочечниковая недостаточность может проявляться СИДГ с поздней манифестацией, а также нормальным строением половых органов и сохраненной фертильностью, или сопровождаться легкими вариантами наруше-

ния формирования пола (головчатой гипоспадией или крипторхизмом). Тем не менее остается группа пациентов с клинической картиной СИДГ и неустановленным генетическим дефектом, что свидетельствует о существовании других, пока неизвестных, генетических причин заболевания.

Клинические случаи

Пациент 1

Мальчик, азербайджанец по национальности, родился от близкородственного брака (мать и отец — двоюродные брат и сестра). Двое старших братьев погибли в 3 и 7 лет от неустановленной причины, но, по словам родителей, у обоих наблюдались сходные симптомы в виде резкой нарастающей слабости и потемнения кожи. Две старшие сестры 18 и 20 лет здоровы. Ребенок рос и развивался нормально. Первые проявления надпочечниковой недостаточности — потемнение кожных покровов и слабость — были замечены лишь в 11 лет. Никакого лечения мальчик не получал до 14 лет. Симптоматика постепенно нарастала, но не сопровождалась судорожным синдромом, рвотой или потерей сознания. Впервые обследование было проведено в 14 лет в Институте детской эндокринологии ЭНЦ, когда пациент обратился с жалобами на выраженную слабость, плохой аппетит, потемнение кожных покровов. При обследовании отмечена выраженная гиперпигментация кожи, особенно в области коленей, локтей, низкая масса тела ($ИМТ = 17 \text{ кг/м}^2$, $SDS_{ИМТ} = -1,4$), SDS роста $-1,63$ (см. рисунок). Уровень кортизола в 8 ч утра — 40 нмоль/л , повышение уровня кортизола при стимуляции АКТГ-24 (синактен-депо) отсутствовало; выявлен резко повышенный уровень АКТГ (4715 пг/мл), нормальный уровень калия, натрия, глюкозы, ренина и нормальные показатели минералокортикоидной функции на фоне ортостатической пробы с фуросемидом. Половое развитие соответствовало 5-й стадии по шкале Таннера, что исключало дефекты гена *DAX-1*. Синдром Олгроува (Триплет А) был исключен в виду отсутствия признаков алакримии, нарушения глотания или неврологических расстройств. X-сцепленная адренолейкодистрофия исключена на основании нормального уровня очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК). Установлен семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов с поздней манифестацией и назначена заместительная терапия глюкокортикоидами. Исследование генов *MC2R* и *MRAP* (с согласия родителей) мутаций не выявило.

Пациент 2

Мальчик от неродственного брака, русский по национальности, родился в срок с массой тела 4150 г , ростом 54 см ; с 1-го месяца жизни обращал на себя



Пациент 1. Гиперпигментации.

внимание смуглый цвет кожи, не характерный для данной семьи. Сестра умерла в 4,5 года предположительно от последствий клещевого энцефалита, но точный диагноз неизвестен. Старший брат и родители здоровы. Ребенок рос и развивался нормально, за исключением частых острых респираторных заболеваний, которые он переносил хорошо. С 6 лет мальчик стал жаловаться на слабость и быструю утомляемость. В 12 лет на фоне посттравматической флегмоны у ребенка развилась гипогликемическая кома, после чего он был обследован в Институте детской эндокринологии ЭНЦ. При обследовании был выявлен дефицит кортизола (максимальный выброс при стимуляции АКТГ-депо был менее 36 нмоль/л), высокий уровень АКТГ, нормальные уровни ренина и альдостерона и нормальный ответ на пробу с фуросемидом, что свидетельствовало об изолированном глюкокортикоидном дефиците. Мальчик был высокого роста ($SDS = +1,64$) и отставал в массе тела ($ИМТ = 17,3 \text{ кг/м}^2$), кожные покровы смуглые с серым оттенком. Половое развитие соответствовало 4 стадии по шкале Таннера, что с большой вероятностью исключало дефекты гена *DAX-1*. Симптомов ахалазии и алакримии, а также неврологических изменений, характерных для синдрома Олгроува, не было. МРТ головного мозга патологии не выявила. Исследование гена *MC2R* выявило гомозиготную мутацию p.T152K, подтвердившую диагноз СИДГ 1-го типа.

Пациент 3

Девочка, русская по национальности, родилась в срок от неродственного брака с нормальными показателями роста и массы тела при рождении. С первых дней жизни отмечался бронзовый оттенок

кожи, частые острые респираторные заболевания и пневмонии. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало норме. В возрасте 5 мес при обследовании в связи с гиперпигментацией кожи был выявлен низкий уровень кортизола (менее 20 нмоль/л) при нормальных показателях калия, натрия и глюкозы. С 1,5 года назначена заместительная терапия глюкокортикоидами, на фоне которой острые респираторные заболевания стали реже и интенсивность гиперпигментации уменьшилась. В 4 года на фоне постоянного приема глюкокортикоидов возникли повторяющиеся приступы генерализованных судорог. Установлена эпилепсия и назначена противосудорожная терапия (депакин-хроно), на фоне которой судороги не возобновлялись. В 6 лет были выявлены гормональные признаки первичного гипотиреоза (ТТГ = 9,05 мЕд/л, свТ4 = 7,1 пмоль/л) и назначена терапия L-тироксина (50—75 мкг/сут). При обследовании в 11 лет в Институте детской эндокринологии ЭНЦ подтвержден диагноз изолированной надпочечниковой недостаточности на основании высокого уровня АКТГ (302 пг/л) на фоне терапии гидрокортизоном (8 мг/м²/сут), нормальных показателей калия, натрия, ренина и нормальных результатов ортостатической пробы с фуросемидом. У девочки наблюдался высокий рост (SDS = +0,98), гиперпигментация локтей и коленей, половое развитие соответствовало стадии В2Р1 по шкале Таннера. Уровень ТТГ на фоне терапии L-тироксина (75 мкг/сут) составил 1,3 мЕд/л, а при УЗИ щитовидной железы выявлены признаки хронического аутоиммунного тиреоидита. С 7-летнего возраста у девочки регистрировались частые переломы пальцев на руках и ногах (2—3 перелома в год), которые возникали, со слов матери, при «незначительных ударах о твердые предметы», «неловких» движениях. Рентгенденситометрия позвоночника подтвердила наличие остеопении (Z score в L2—L4 = -2,3); определялись нормальные уровни кальция и фосфора в крови на фоне приема препаратов кальция (500 мг/сут), но повышенный уровень паратгормона (116,3 нг/л при референсных значениях 15—65) и высокий уровень остеокальцина (111,2 нг/мл при референсных значениях 11—43). Сурдологическое исследование, проведенное в связи с жалобами на снижение слуха, выявило наличие двусторонней нейросенсорной тугоухости 1-й степени. Признаки кандидоза отсутствовали, а исследование гена *AIRE* не обнаружило мутаций, характерных для аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. При генетическом исследовании, проведенном после получения информированного согласия, у пациентки были выявлены компаундные гетерозиготные мутации в гене *MC2R* — с.757_763delTGCTACA p.A252fsX258 (по нашим сведениям ранее не описана) и p.S256F (описана при СИДГ 1-го типа).

Обсуждение

Описанные случаи семейного изолированного глюкокортикоидного дефицита иллюстрируют течение этого крайне редкого наследственного синдрома, который проявляется в детском возрасте симптомами изолированного дефицита кортизола при нормальной минералокортикоидной функции, что зачастую приводит к несвоевременной диагностике и летальному исходу в неонатальный период. Частота встречаемости этого синдрома не определена. Публикации в основном посвящены единичным случаям, а всего, по данным литературы, в мире насчитывается не более 200 описаний случаев СИДГ. В статье Т. Chung и соавт. [10] обобщены данные о 164 пациентах, направленных на генетическое исследование в период 1993—2008 гг.

СИДГ часто дебютирует с тяжелого гипогликемического синдрома в неонатальный период, однако возраст манифестации варьирует от 0,1 до 16 лет, разной бывает и степень тяжести клинических симптомов — от гиперпигментации и частых инфекций до угрожающих жизни состояний (судорожного синдрома и гипогликемической комы). При сравнительном анализе фенотипов 40 пациентов с СИДГ 1-го типа (с мутациями в гене *MC2R*) и 22 пациентов с СИДГ 2-го типа (с мутациями в гене *MRAP*) был отмечен более ранний возраст манифестации при дефектах *MRAP* (0,31±0,51 года), чем при дефектах *MC2R* (3,1±3,4 года) [10]. У первых двух из описанных нами пациентов диагноз был установлен только в 14 и 12 лет соответственно. У *пациента 1* с установленным генетическим дефектом, несмотря на отсутствие лечения до 14 лет, не было ни одного эпизода тяжелой гипогликемии. А у *пациента 2*, носителя мутации в гене *MC2R*, диагноз был установлен после первого эпизода гипогликемической комы в 12 лет, хотя с первого года жизни у мальчика наблюдалась гиперпигментация кожи, на которую не обратили должного внимания. Следует отметить, что у *пациента 1* два брата умерли в 3 и 7 лет, по всей вероятности, от проявлений гипокортизолизма, а у *пациента 2* сестра умерла в 4,5 года предположительно от энцефалита, что не исключает, однако, гипокортицизм как возможную причину смерти. На этом основании мы предполагаем, что строгая генофенотипическая корреляция с возрастом манифестации и тяжестью проявлений при СИДГ отсутствует, а генетический дефект не может служить ориентиром для прогноза течения заболевания при семейном генетическом консультировании.

Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек является одним из основных патогномоничных клинических симптомов и диагностических маркеров первичной надпочечниковой недостаточности. Причиной гиперпигментации считается воздействие высокого уровня АКТГ на меланокортиновые

рецепторы 1-го типа (MC1R) в меланоцитах кожи. АКТГ и β -МСГ (меланоцитстимулирующий гормон) являются производными проопиомеланокортина (POMC) и имеют идентичные первые 13 аминокислот, что обуславливает аффинность рецептора MC1R к обоим белкам. Описаны случаи первичной надпочечниковой недостаточности без гиперпигментаций, так называемый «белый Аддисон», причина которого не ясна. Недавно опубликовано наблюдение, в котором у ребенка с изолированной глюкокортикоидной недостаточностью, рыжими волосами и светлой кожей были выявлены одновременно мутации в генах обоих меланокортиновых рецепторов MC1R и MC2R [8].

Гиперпигментации наблюдались у всех 3 наших пациентов, но у двух (*пациенты 2 и 3*) она была замечена сразу после рождения, а у одного (*пациент 1*) — только в 11 лет. Можно предположить, что у этого пациента потемнение кожных покровов проявилось намного раньше, но на это не обратили внимания, поскольку у всех членов семьи, азербайджанцев по национальности, конституционально смуглая кожа. В таких случаях внимательный осмотр позволяет обнаружить очаговую гиперпигментацию коленей, локтей, мошонки, слизистых, что отличает конституциональный цвет кожи от патологии. Данные клинические примеры свидетельствуют о том, что гиперпигментации у детей не всегда придается достаточное клиническое значение, и что этот специфический симптом должен служить поводом для исключения надпочечниковой недостаточности во избежание тяжелых последствий.

При сравнительном анализе клинических данных 40 пациентов с СИДГ 1-го типа и 22 пациентов с СИДГ 2-го типа было отмечено, что пациенты с мутациями в гене *MC2R* отличаются от пациентов с мутациями в гене *MRAP* высокорослостью (более 2SD или выше прогнозируемого роста по росту родителей) и ускоренными темпами роста на момент диагностики [10]. У некоторых из них также наблюдается опережение костного возраста. После начала терапии глюкокортикоидами темпы роста и костного созревания у высокорослых детей с СИДГ снижаются. Механизмы, которые могли бы объяснить высокий рост у пациентов с мутациями в гене *MC2R*, до сих пор не установлены. Повышение секреции гормона роста или ИФР-1 у высоких детей с СИДГ не выявлено. Одна из наиболее обсуждаемых гипотез заключалась в воздействии чрезмерно высокого уровня АКТГ на другие меланокортиновые рецепторы, например, *MC4R*. Этому, однако, противоречит тот факт, что дети с ожирением и дефектами гена *MC4R* также имеют высокий рост [11]. Высокорослость отмечена и у некоторых пациентов с СИДГ без мутаций в гене *MC2R*, что говорит скорее о роли высокого уровня АКТГ, чем о дефекте самого рецептора в стимуляции роста. У одного из пациентов

без мутации в гене *MC2R*, наряду с высоким ростом и опережением костного возраста, был выявлен высокий уровень эстрадиола; при этом на фоне дексаметазоновой пробы уровень эстрадиола снижался вместе с АКТГ. Авторы предполагают возможный механизм стимуляции роста и костного возраста через опосредованную АКТГ повышенную секрецию эстрадиола [12].

Синдром АКТГ-резистентности, ассоциированный с мутациями в гене *MC2R*, проявляется в большинстве случаев довольно узким спектром симптомов, ограниченных глюкокортикоидной недостаточностью [1]. Иногда пациенты с дефектом рецептора к АКТГ все же могут иметь клинические проявления минералокортикоидного дефицита в виде «легких» сольтеряющих кризов и электролитных нарушений с гипонатриемией и гиперкалиемией. Это можно объяснить присутствием рецепторов к АКТГ в клубочковой зоне коры надпочечников и возможностью стимуляции секреции альдостерона в стрессовой ситуации высоким уровнем АКТГ. Водно-электролитные нарушения при семейном глюкокортикоидном дефиците развиваются чаще у новорожденных, у которых имеется физиологическая резистентность к минералокортикоидам, или в условиях стресса — при острых респираторных заболеваниях или повышенной водной нагрузке. Так, при исследовании гена рецептора к АКТГ (*MC2R*) у 22 пациентов с сольтеряющей формой первичной надпочечниковой недостаточности неустановленной этиологии, у 7 детей из трех семей были выявлены «тяжелые» *MC2R* [9]. В таких случаях возникает необходимость в терапии флудрокортизоном в постоянном режиме или в условиях стресса.

Ни у одного из описанных нами пациентов не было признаков минералокортикоидной недостаточности, что подтвердили результаты пробы с флуросемидом. Весьма интересным представляется *случай 3*: наряду с симптомами гипокортицизма, у девочки наблюдался комплекс других нарушений — первичный гипотиреоз на фоне признаков аутоиммунного тиреоидита с 5 лет, эпилепсия, остеопороз и двусторонняя нейросенсорная тугоухость. Диагноз в данном случае не вызывает сомнения и подтвержден наличием компаунд-гетерозиготной мутации *MC2R*. Этот симптомокомплекс нельзя объяснить особенностями выявленной мутации, так как она приводит к патологии именно того рецептора к АКТГ, который экспрессируется только в надпочечниках. Эпилепсию в данном случае нельзя связать с влиянием гипогликемий, так как у ребенка никогда не было тяжелых гипогликемических состояний. Остеопороз может быть следствием глюкокортикоидной терапии, хотя симптомов передозировки никогда не фиксировалось. Нейросенсорная тугоухость может быть клиническим симптомом синдрома Олгрова — аутосомно-рецессивного заболе-

вания, также сопровождающегося резистентностью к АКТГ. Однако сочетание двух моногенных заболеваний встречается крайне редко; к тому же у пациенты отсутствовали другие частые компоненты синдрома Олгрова — ахалазия кардии и алакрия. На данном этапе мы не можем предложить объяснения такого симптомокомплекса; возможно, анализ больших групп пациентов с этим редким наследственным заболеванием позволит раскрыть его патогенез. В литературе [13] мы не нашли аналогичных клинических описаний, хотя в одной публикации описан мальчик с АКТГ-резистентностью и гомозиготной S74I мутацией *MC2R*, у которого также имел место первичный гипотиреоз с 4 лет и низкий рост ($SDS = -2,2$). Авторы статьи не находят убедительного объяснения такому сочетанию.

Впервые в 1993 г. были выявлены мутации в гене рецептора к АКТГ (*MC2R*) у пациентов с изолированным глюкокортикоидным дефицитом [2, 3]. Однако оказалось, что лишь около 25% пациентов с СИДГ являются носителями таких мутаций. В 2005 г. был идентифицирован второй ген — *MRAP* (melanocortin 2 R accessory protein), мутации в котором также приводят к резистентности к АКТГ. *MRAP* взаимодействует непосредственно с *MC2R* в клетке, способствуя его проникновению из эндоплазматического ретикула на поверхность мембраны [4]. Мутации в гене *MRAP* определяются примерно у 15–20% пациентов с СИДГ. Пациентов с мутациями в *MC2R* принято относить к СИДГ 1-го типа, а с мутациями в *MRAP* — к СИДГ 2-го типа.

Недавно была обнаружена ассоциация СИДГ с геном никотинамид нуклеотид трансгидрогеназы (NNT). Мутации в гене *NNT* были обнаружены в 15 семьях с СИДГ. Ген *NNT* — высококонсервативный ген, кодирующий фермент на внутренней мембране митохондрий, который обеспечивает высокую концентрацию НАДФ. НАДФ необходим для обеспечения механизмов антиоксидантной защиты клетки. В надпочечнике C57BL6/J мыши с мутацией гена *NNT*, по сравнению с диким типом C57BL6/NHsd мышей, наблюдается дезорганизация сетчатой зоны с высоким уровнем в ней апоптоза; при этом синтез ферментов стероидогенеза (CYP11A1, CYP11B1) был одинаковым, а синтез кортикостерона у мутантной мыши был ниже. В опытах *in vitro* показано также, что мутации в гене *NNT* приводят к повышению уровня реактивных форм кислорода и апоптоза, в том числе в адренкортикальной клетке человека [5].

Мутация в гене *MCM4* (MiniChromosome Maintenance) была обнаружена у пациентов с изолированной глюкокортикоидной недостаточностью, дефицитом NK-клеток, задержкой роста и атипичным субклиническим вариантом анемии Фанкони. Мутация в гене *MCM4* с.71-linsG (p.Pro24ArgfsX4) — выявлена у пациентов из двух близкородственных

семей, принадлежащих к небольшой этнической группе ирландских цыган [6].

Мутации в гене *STAR* приводят в большинстве случаев к симптомам классической липоидной надпочечниковой гиперплазии (первичной надпочечниковой недостаточности с нарушением формирования пола у мальчиков и гипогонадизмом у девочек). Описаны, однако, стерые формы этого заболевания, когда гомозиготные мутации R129C и R188C в гене *STAR* у 10 пациентов из пяти семей проявлялись изолированным глюкокортикоидным дефицитом с нормальным уровнем ренина и альдостерона и отсутствием типичных для врожденной липоидной гиперплазии надпочечников нарушений формирования пола. При этом у 5 носителей этих гомозиготных мутаций были дети, у 2 женщин был нормальный менструальный цикл, но не было детей, у одного 36-летнего мужчины выявлена олигозооспермия и дегенеративные изменения в тестикулах, только у одного пациента была головчатая гипоспадия и у другого — двусторонний крипторхизм. Гомозиготная мутация R188C в *STAR* была выявлена также у 58-летнего отца 4 детей, у которого на момент диагностики не было признаков надпочечниковой недостаточности, что говорит о вероятности очень мягкого клинического фенотипа при мутациях в этом гене [7]. Механизм формирования СИДГ при мутациях в гене *STAR* принципиально отличается от механизма развития резистентности к АКТГ при дефектах генов *MC2R* и *MRAP*; мягкие клинические варианты липоидной надпочечниковой гиперплазии являются клинической «маской» СИДГ, которая затрудняет правильный диагностический поиск. Установить генетический дефект, с нашей точки зрения, означает обеспечить правильный контроль и динамическое наблюдение, в частности — контроль за половой функцией в случае выявления мутаций в *STAR* у пациентов с СИДГ.

Нашим пациентам проводилось исследование только двух генов — *MC2R* и *MRAP*. У пациента 1 не были выявлены мутации в генах *MC2R* и *MRAP*, дефекты которых приходится примерно на половину всех случаев АКТГ-резистентности. Интересной представляется родословная пациента 1 (см. таблицу), в которой помимо близкородственного брака имеет место 2 случая заболевания у братьев пробанда и две здоровые сестры, что дает основания предполагать как аутосомно-рецессивное, так и X-сцепленное наследование. К сожалению, о родственниках матери нет сведений. За последнее время было определено еще три гена (*STAR*, *MCM4*, *NNT*), мутации в которых обнаруживаются у пациентов с изолированным глюкокортикоидным дефицитом, но сообщений об X-сцепленном типе наследований в семьях с СИДГ нам не встречалось. Возможно, данный случай отражает еще не описанный генетический механизм АКТГ-резистентности.

Клиническая характеристика и данные генетических исследований 3 пациентов с семейным изолированным глюкокортикоидным дефицитом

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Муж.	Муж.	Жен.
Возраст диагностики, годы	14,3	12,4	1,5
Гиперпигментация (возраст манифестации), годы	11,0	0,1	0,1
Гипогликемия (возраст манифестации), годы	Нет	12,4	Нет
Сольтерющие кризы	Нет	Нет	Нет
Пробы с фуросемидом	Норма	Норма	Норма
Рост на момент диагностики (SDS)	−1,3	+1,63	+0,98
Гипотиреоз	Нет	Нет	Да (5 лет)
Эпилепсия	Нет	Нет	Да (6 лет)
Близкородственный брак родителей	Да	Нет	Нет
Семейный анамнез	Два брата умерли в 3 и 7 лет, две сестры 18 и 20 лет здоровы	Сестра умерла в 4,5 года от энцефалита, брат 26 лет здоров	Без особенностей
Мутации <i>MC2R</i>	Не найдены	p.T152K	p.A252fs X258*, p.S256F
Мутации <i>MRAP</i>	Не найдены	—	—

Примечание. * — новые мутации *MC2R*.

Заключение

СИДГ — редкий генетический гетерогенный наследственный синдром, который еще не до конца изучен. Степень тяжести симптомов глюкокортикоидного дефицита и возраст манифестации могут варьировать в широких пределах. Гиперпигментация является достаточным основанием для проведения гормонального обследования. Клиническая картина может быть не ограничена только дефицитом кортизола, но и включать патологию других систем и органов. Многие случаи СИДГ остаются генетически неидентифицированными, т.е. существуют неу-

становленные гены, ответственные за развитие синдрома АКТГ-резистентности; нельзя исключить X-сцепленный тип наследования СИДГ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.А. Петеркова, М.А. Карева, Е.М. Орлова

Сбор и обработка материала — Е.М. Орлова, М.А. Карева, А.Н. Тюльпаков, М.А. Меликян

Написание текста — Е.М. Орлова

Редактирование — В.А. Петеркова, Е.М. Орлова

ЛИТЕРАТУРА

- Clark A.J., Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. *Endocr Rev* 1998; 19: 6: 828—843.
- Clark A.J., McLoughlin L., Grossman A. Familial glucocorticoid deficiency associated with point mutation in the adrenocorticotropin receptor. *Lancet* 1993; 341: 461—462.
- Tsigos C., Arai K., Hung W., Chrousos G.P. Hereditary isolated glucocorticoid deficiency is associated with abnormalities of the adrenocorticotropin receptor gene. *J Clin Invest* 1993; 92: 2458—2461.
- Metherell L.A., Chappie J.P., Cooray S., David A., Becker C., Ruschendorf N.D., Begeot M., Khoo B., Numberg P., Huebner A., Cheetham M.E., Clark A.J. Mutations in *MRAP*, encoding a new interacting partner of the ACTH receptor, cause familial glucocorticoid deficiency type 2. *Nat Genet* 2005; 37: 2: 166—170.
- Meimaridou E., Kowalczyk J., Guasti L., Hughes C.R., Wagner F., Frommolt P., Nürnberg P., Mann N.P., Banerjee R., Saka H.N., Chappie J.P., King P.J., Clark A.J., Metherell L.A. Mutations in *NNT* encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency. *Nat Genet* 2012; 44: 7: 740—742. doi: 10.1038/ng.2299.
- Hughes C.R., Guasti L., Meimaridou E., Chuang C.H., Schimenti J.C., King P.J., Costigan C., Clark A.J., Metherell L.A. MCM4 mutation causes adrenal failure, short stature, and natural killer cell deficiency in humans. *J Clin Invest* 2012; 122: 3: 814—20. doi: 10.1172/JCI60224.
- Metherell L.A., Naville D., Halaby G., Begeot M., Huebner A., Nürnberg G., Nürnberg P., Green J., Tomlinson J.W., Krone N.P., Lin L., Racine M., Bemej D.M., Achermann J.C., Arlt W., Clark A.J. Nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94: 10: 3865—3871.
- Turan S., Hughes C., Atay Z., Guran T., Haliloglu B., Clark A.J., Bereket A., Metherell L.A. An atypical case of familial glucocorticoid deficiency without pigmentation caused by coexistent homozygous mutations in *MC2R* (T152K) and *MC1R* (R160W). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97: 5: E771—E774.
- Lin L., Hindmarsh P.C., Metherell L.A., Alzyoud M., Al-Ali M., Brain C.E., Clark A.J., Dattani M.T., Achermann J.C. Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropin receptor (*ACTHR*, *MC2R*) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2007; 66: 2: 205—210.
- Chung T.T., Chan L.F., Metherell L.A., Clark A.J. Phenotypic characteristics of familial glucocorticoid deficiency (FGD) type 1 and 2. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010; 72: 5: 589—594.
- Elias L.L., Huebner A., Metherell L.A., Canas A., Wame G.L., Bitti M.L., Cianfarani S., Clayton P.E., Savage M.O., Clark A.J. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000; 53: 4: 423—430.
- Imamine H., Mizuno H., Sugiyama Y., Ohro Y., Sugiura T., Togari H. Possible relationship between elevated plasma ACTH and tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 2: 123—131.
- Mathew R.P., Kovacs W.J. Short stature in a patient with familial glucocorticoid deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2011; 24: 7—8: 569—571.