Check for updates

Редкий вариант врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие доминантно-негативной мутации в гене *STAR*

© Н.Ю. Калинченко[1]*, Г.В. Чистоусова[2], В.М. Петров[1], Е.В. Васильев[1], А.Н. Тюльпаков[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь, Россия

Острый регулятор стероидогенеза (StAR) играет ключевую роль в транспортировке холестерина, главного предшественника всех стероидных гормонов, с наружной мембраны митохондрии на внутреннюю, где начинается синтез стероидных гормонов. Нарушения в работе этого транспортного белка, вследствие мутации в гене *STAR,* приводят к развитию одной из самых редких и тяжелых форм врожденной дисфункции коры надпочечников — липоидной гиперплазии коры надпочечников, характеризующейся минерало- и глюкокортикоидной недостаточностью с первых дней жизни ребенка в сочетании с нарушением формирования пола у лиц с кариотипом 46XY или первичной недостаточностью яичников у лиц с кариотипом 46XX. Особенностью данной формы ВДКН является то, что она обусловлена не ферментным дефектом, для которых характерен только аутосомно-рецессивный тип наследования. К нарушению транспортной функции белка могут приводить и гетерозиготные мутации в гене *STAR*. В литературе имеются редкие описания развития липоидной гиперплазии надпочечников вследствие аутосомно-доминатной мутации в гене *STAR*. В данной публикации представлен уникальный случай дефекта белка StAR у пациента с кариотипом 46XY, обусловленного доминантно-негативной мутацией в *STAR*.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефект белка StAR, нарушение формирования пола.

The rare form of congenital adrenal hyperplasia caused by an autosomal dominant form of *STAR* deficiency

© Natalia Y. Kalinchenko[1]*, Galina V. Chistousova[2], Vasily M. Petrov[1], Evgeny V. Vasiliev[1], Anatoly N. Tiulpakov[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; [2]Perm Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russia

The steroidogenic acute regulatory protein (StAR) is crucial for transport of cholesterol to mitochondria where biosynthesis of steroids is initiated. Loss of StAR function due to autosomal-recessive mutations in the *STAR* gene leads to lipoid congenital adrenal hyperplasia (LCAH) which is characterized by impaired synthesis of adrenal and gonadal steroids, which causes adrenal insufficiency, primary ovarian failure in 46XX patients, or 46XY disorder of sex development (DSD). However, there were a few reports of 46 XY DSD patients with LCAH caused by a heterozygous mutation in the *STAR* gene. Here, we describe another rare case of LCAH in a 46XY patient with DSD and primary adrenal insufficiency due to an autosomal-dominant mutation in the *STAR* gene.

Keywords: steroidogenic acute regulatory protein, lipoid congenital adrenal hyperplasia, adrenal insufficiency, sex development disorders.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников [1]. На сегодняшний день описано 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), среди которых выделяют липоидную гиперплазию коры надпочечников, или ВДКН, обусловленную дефектом транспортного белка StAR (steroidogenic acute response protein, регулятор быстрого ответа стероидогенеза на стресс), тогда как другие формы ВДКН связаны с дефицитом того или иного фермента, участвующего в биосинтезе кортизола.

Белок StAR играет ключевую роль в инициации стероидогенеза, регулируя поступление холестерина с наружной мембраны митохондрии на внутреннюю мембрану, где располагается комплекс энзимов, непосредственно участвующих в биосинтезе стероидных гормонов из холестерина [2]. Мутации в гене *STAR* приводят к развитию липоидной гиперплазии коры надпочечников, характеризующейся нарушением синтеза всех групп надпочечниковых стероидных гормонов, включая половые, что обусловливает развитие первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с первичным гипогонадизмом у пациентов с кариотипом 46XX и нарушением формирования пола у пациентов с кариотипом 46XY [3]. Считается что дефект белка StAR, как и все другие формы ВДКН, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако в литературе имеется описание клинического случая дефекта StAR, обусловленного гетерозиготной мутацией в его гене [4].

Ниже мы также приводим уникальный случай сочетания хронической надпочечниковой недостаточности с нарушением формирования пола 46XY, обусловленный доминантно-негативной мутацией в гене *STAR*.

Описание случая

Из анамнеза: ребенок родился в неблизкородственном браке. Роды первые, на 41-й неделе, крупным плодом, масса тела 4110 г, рост 54 см, по шкале

Copyright © 2018 by the MediaSphere
Licensee: CC BY-NC-ND
doi: 10.14341/probl8644

 DOI: http://dx.doi.org/10.14341/probl8644

Апгар 7—8 баллов. При рождении отмечено неправильное строение гениталий: пенисообразный клитор, мошонка не сформирована, уретра открывается под головкой клитора, двустороннее отсутствие яичек, урогенитальный синус. На 2-е сутки жизни резкое ухудшение состояния: гипогликемия 0,6—1 ммоль/л, гипонатриемия 118—121 ммоль/л (норма 135—150), гиперкалиемия 8—8,5 ммоль/л (3,8—5,5), нарастающая дегидратация. На фоне в/м введения Солу-кортефа состояние стабилизировалось. При обследовании: уровень АКТГ 238 пг/мл (10—185), 17ОН-прогестерон – 1,5 нг/мл (0,1—2,7), кариотип 46XY; при УЗИ надпочечников была выявлена их двусторонняя гипоплазия. При попытке отмены терапии глюкокортикоидами отмечалось ухудшение состояния, нарастание электролитных нарушений (гипонатриемии, гиперкалиемии). При повторном обследовании, на фоне отмены глюкокортикоидов: кортизол — 0,8 мкг/дл (норма 3,7—19,4), АКТГ — 654 пг/мл (0—46), альдостерон — 31 пг/мл (25,6—445), ренин >500 мкЕ/мл (4,4—46,1); при УЗИ органов мошонки и малого таза правое и левое яички визуализировались над входом в паховый канал. Установлен диагноз: нарушение формирования пола 46XY, первичная надпочечниковая недостаточность, назначена терапия глюко- и минералокортикоидами в постоянном режиме.

При наблюдении по месту жительства обращала на себя внимание низкая потребность в глюко- и минералокортикоидах: в возрасте 1 года 3 мес на фоне кортефа в суточной дозе 8,3 мг/м^2 и кортинеффа в суточной дозе 125 мкг АКТГ <5 пг/мл (0—46), ренин 1,01 мкМЕ/мл (4,4—46,1). В 2 года 4 мес на фоне приема кортефа в дозе 6,5 мг/м^2/сут и кортинеффа 50 мкг/сут — АКТГ <5 пг/мл и ренин 4,4 мкМЕ/мл, «костный возраст» — 1,5 года.

В связи с редким сочетанием первичной хронической надпочечниковой недостаточности, корригирующейся малыми дозами глюкокортикоидов, с нарушением формирования пола 46XY ребенок направлен на дообследование в ФГБУ ЭНЦ. При поступлении: половые органы сформированы неправильно — выраженное недоразвитие полового члена (длина <1 см, кавернозные тела резко гипоплазированы, головка слабо развита), мошонка гипоплазирована, яички в мошонке и области паховых каналов не пальпировались, при пробе с чХГ адекватного подъема уровня тестостерона не получено — 0,05 нмоль/л (проба отрицательная). Учитывая подавленный уровень АКТГ (2,7 пг/мл) на фоне приема кортефа в дозе 6,5 мг/м^2/сут и отсутствие кризов надпочечниковой недостаточности за весь период наблюдения, доза гидрокортизона была снижена до 5,35 мг/м^2/сут, которая в дальнейшем была уменьшена до 3,75 мг/м^2/сут с учетом сохраняющегося низкого уровня АКТГ. Несмотря на малые дозы гидрокортизона, состояние ребенка оставалось стабильным, эпизодов, свидетельствующих о недостаточности гюкокортикоидов, не отмечалось.

В 3 года проведена диагностическая лапароскопия. При ревизии внутренние паховые кольца не облитерированы. Гонады в брюшной полости. Правое яичко 0,5×0,7 см, расположено на расстоянии 1 см от глубокого пахового кольца, левое 0,4×0,5 см — на расстоянии 1,5 см от глубокого пахового кольца. Произведено низведение правого яичка в мошонку; в ходе низведения отмечены снижение плотности яичка, его резкая гипоплазия.

В 3,5 года проведено низведение левого яичка в мошонку, в ходе операции отмечено значительное снижение плотности гонады.

В связи с наличием у пациента редкого сочетания первичной надпочечниковой недостаточности с нарушением формирования пола 46XY было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (Ion Torrent) с использованием разработанной в ФГБУ ЭНЦ авторской панели «Надпочечниковая недостаточность, электролитные нарушения». В гене *STAR* выявлена гетерозиготная мутация c.65-2A>G, нарушающая сайт сплайсинга. У матери и отца данная мутация не выявлена, что предполагает ее происхождение *de novo*. Аналогичная гетерозиготная мутация в гене *STAR* описана ранее M. Baquedano и соавт. [4], которые связали ее патогенность с доминантно-негативным эффектом.

Заключение

Уникальностью приведенного клинического случая является редкий вариант механизма развития заболевания — обусловленность гетерозиготной мутацией в гене *STAR*. Как известно, в отличие от ферментов, где именно количество энзима играет решающую роль в развитии заболевания, для нормальной работы белков-переносчиков важно не столько их количество, сколько их пространственная конфигурация, формирующаяся обоими аллелями. Этим объясняется развитие заболевания у нашего пациента при наличии мутации лишь на одном аллеле гена. Неправильным формированием структуры белка, а не его полным отсутствием, объясняется и низкая потребность в глюкокортикоидах у пациента, свидетельствующая о неполном нарушении транспорта холестерина на внутреннюю мембрану митохондрии.

Приведенный пример подчеркивает важность молекулярно-генетической диагностики в случае редких сочетаний нарушений формирования пола с нарушением функции надпочечников. Это позволяет прогнозировать течение болезни и проводить медико-генетическое консультирование семьи.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в рамках программы «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-Групп» и фонда «КАФ».

Согласие пациента. Законный представитель пациента дал письменное информированное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи в журнале Проблемы эндокринологии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(8):776-788. doi: 10.1056/NEJMra021561
2. Lin D, Sugawara T, Strauss JF3rd, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science*. 1995;267(5205):1828-1831. doi:10.1126/science.7892608
3. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1870-1878. doi: 10.1056/NEJM199612193352503
4. Baquedano MS, Guercio G, Marino R, et al. Unique dominant negative mutation in the N-terminal mitochondrial targeting sequence of StAR, causing a variant form of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E153-E161. doi: 10.1210/jc.2012-2865

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Калинченко Наталья Юрьевна,** к.м.н., вед.н.с. [Natalia Y. Kalinchenko, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; телефон: 8 (499) 668-20-79; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2000-7694; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail:kalinnat@rambler.ru

Чистоусова Галина Витальевна, к.м.н. [Galina V. Chistousova, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3136-1744; e-mail: chistousova60@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasiliev, PhD]; eLibrary SPIN-код: 5767-1569; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1107-362X; email: vas-evg@yandex.ru

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; eLibrary SPIN-код: 4358-2147, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0520-9132; e-mail:petrov.vasiliy@gmail.com

Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID:http://orcid.org/0000-0001-8500-4841; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail:anatolytyulpakov@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 25.01.2017. Одобрена к публикации: 14.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Чистоусова Г.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н. Описание редкого варианта врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие доминантно-негативной мутации в гене *STAR*. // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 64. — № 3. — С.157-159. doi: 10.14341/probl8644

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Chistousova GV, Petrov VM, Vasiliev EV, Tiulpakov AN. A rare case of congenital adrenal hyperplasia cauising by dominant negative variant in*STAR* gene. *Problems of Endocrinology*. 2017;64(3):157-159. doi: 10.14341/probl8644