



Первое в России описание случая редкой формы изолированной глюкокортикоидной недостаточности вследствие мутации в гене *NNT*

© И.Ю. Черняк^{1,3}, Н.Ю. Калинченко², А.И. Тлиф^{1,3*}, Е.И. Клещенко^{1,3}, Е.В. Васильев², В.М.Петров², А.Н. Тюльпаков²

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Семейная глюкокортикоидная недостаточность (СГН) (FGD, MIM*202200) — редкая форма первичной хронической надпочечниковой недостаточности, характеризующаяся резистентностью коры надпочечников к АКТГ, снижением секреции глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов и повышением уровня АКТГ в плазме. В настоящее время описано как минимум 7 генов, мутации в которых приводят к развитию СГН: *MC2R*, *MRAP*, *STAR*, *CYP11A1*, *NNT*, *TXNRD2*, *AAAS*. Впервые мутацию в гене *NNT* описали Е. Meimaridou и J. Kowalczyk в 2012 г. у 1 пациента при молекулярно-генетическом обследовании и 9 пациентов с клинической картиной семейной глюкокортикоидной недостаточности. Установление точной причины первичной хронической надпочечниковой недостаточности позволяет модифицировать проводимое лечение, прогнозировать развитие возможных осложнений и сопутствующих нарушений функции других органов, а также необходимость медико-генетического консультирования семьи.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, дефицит глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов, гомозиготная мутация в гене *NNT*.

The first case of a rare form of isolated glucocorticoid insufficiency associated with to *NNT* gene mutation reported in the Russian Federation

Irina Y. Chernyak^{1,3}, Nataliya Y. Kalinchenko², Asiet I. Tlif^{1,3*}, Elena I. Kleshenko^{1,3}, Evgeny V. Vasiliev², Vasily M. Petrov², Anatoly N. Tiulpakov

¹Children's Regional Clinical Hospital of Krasnodar Region, Russia;

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Familial glucocorticoid deficiency (FGD, MIM*202200) is a rare form of primary chronic adrenal insufficiency characterized by resistance of the adrenal cortex to ACTH, decrease in secretion of glucocorticoids and adrenal androgens, and increase in plasma ACTH level. Currently, at least 7 genes whose mutations lead to the development of FGD have been described. These are *MC2R*, *MRAP*, *STAR*, *CYP11A1*, *NNT*, *TXNRD2*, and *AAAS*. E. Meimaridou and J. Kowalczyk were the first who described *NNT* gene mutation in 2012 in one patient who underwent molecular genetic examination and 9 patients with clinical presentation of familial glucocorticoid deficiency. Understanding of the exact cause of primary chronic adrenal insufficiency enables adjusting the treatment, predicting the development of possible complications and related dysfunctions of other organs, as well as the need for medical and genetic counseling of the family.

Keywords: adrenal insufficiency, deficiency of glucocorticoids and adrenal androgens, homozygous *NNT* gene mutation.

Семейная глюкокортикоидная недостаточность (СГН) (FGD, MIM*202200) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся резистентностью коры надпочечников к адренкортикотропному гормону (АКТГ), что приводит к снижению секреции глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов и повышению уровня АКТГ в плазме. Секреция альдостерона, как правило, не страдает. Первые симптомы заболевания обычно проявляются в раннем возрасте, однако имеют достаточно неспецифический характер. Ведущее проявление — гиперпигментация кожных покровов — нередко остается длительно незамеченным, так как общее состояние ребенка может сохраняться нормальным. Однако на фоне интеркуррентного заболевания проявляются

слабость, сонливость, вялость, синкопальные состояния; возможно развитие криза надпочечниковой недостаточности и гипогликемии, что и является поводом к обращению за медицинской помощью. Из-за практической независимости продукции альдостерона от АКТГ [1] признаки минералокортикоидной недостаточности в большинстве случаев отсутствуют, что нередко заставляет сомневаться в диагнозе первичной хронической надпочечниковой недостаточности.

СГН — генетически гетерогенная группа заболеваний. В настоящее время описано как минимум 7 генов, мутации в которых приводят к развитию СГН: *MC2R*, *MRAP*, *STAR*, *CYP11A1* [2, 3] (для мутаций последних 2 генов, чаще характерна классическая кли-

ника первичной надпочечниковой недостаточности с сольтеряющим компонентом), *NNT*, *TXNRD2* и *AAAS* при синдроме Олгрова, для которого помимо резистентности к АКТГ, характерны алакрия и ахалазия.

Установление связи между мутациями в генах *NNT* и *TXNRD2* и развитием резистентности пучковой зоны к АКТГ значительно изменило наше понимание причин развития СГН [4].

Описание случая

Пробанд — мальчик в возрасте 3 лет 8 мес, по национальности армянин. Родители близкородственный брак отрицают. Ребенок родился в срок с нормальными показателями роста и массы тела. Раннее физическое и психическое развитие соответствовало норме. С 6 мес жизни родители стали отмечать постепенно прогрессирующее потемнение кожных покровов без каких-либо нарушений в общем состоянии ребенка. В возрасте 1 года 1 мес, со слов матери, появились рвота, жидкий стул, приступы выраженной слабости, судороги. Мальчик был госпитализирован в реанимационное отделение (РО) центральной районной больницы по месту жительства с диагнозом «острая кишечная инфекция», выписан с улучшением. В возрасте 1 года 2 мес повторное ухудшение состояния на фоне повышения температуры до 37 °С, появились выраженная слабость, судороги; при госпитализации в реанимационное отделение центральной районной больницы по месту жительства выявлены гипонатриемия (до 119 ммоль/л) и гипогликемия (1,26 ммоль/л). Ребенок переведен в РО ДККБ с диагнозом «судорожный синдром»; при госпитализации отмечена значительная гиперпигментация кожных покровов, в связи с чем проведено исследование гормонального статуса. Обнаружены значительное повышение уровня АКТГ (>980 пг/мл при норме 0—46 пг/мл), резкое снижение уровня кортизола (0,5 мкг/дл при норме 4—24 мкг/дл). Несмотря на гормональные сдвиги, характерные для первичной надпочечниковой недостаточности, концентрации калия и натрия оставались нормальными, повторные сольтеряющие кризы отсутствовали. Антропометрические данные на момент госпитализации: рост 76 см, масса тела — 11,3 кг, SDS роста 1,0, что соответствует средним значениям; половое развитие — Таннер 1. Уровень ТТГ — 2,6154 мМЕ/мл (норма 0,85—6,5 мМЕ/мл). При УЗИ надпочечников выявлено значимое повышение эхогенности паренхимы обеих желез без изменения их контуров (размеры: правый 13×7 мм, левый 14×8 мм). ЧСС 120—140 уд/мин. Синусовая тахикардия. Вертикальная электрическая ось сердца. При УЗИ сердца патологии не выявлено.

Установлен диагноз: «хроническая первичная надпочечниковая недостаточность». Назначена заместительная терапия гидрокортизоном — кортеф в дозе 10 мг/м². На фоне терапии состояние значитель-

но улучшилось, эпизоды судорог не повторялись, отмечено посветление кожных покровов. Эпизоды рвот, срыгиваний не отмечались. По данным биохимических анализов, концентрации калия, натрия всегда находились в пределах референсных значений.

Через 8 мес после установления у пробанда диагноза в семье рождается сестра, у которой также с 6 мес появилась гиперпигментация кожных покровов, которая постепенно прогрессировала без нарушения общего состояния. Физическое развитие девочки соответствует средним значениям для пола и возраста (рост 69 см, масса тела 7,3 кг, SDS роста 0,8). Половое развитие — Таннер 1. При обследовании в 8 мес выявлены снижение уровня кортизола до 3 нмоль/л (норма 110—560 нмоль/л) и гипогликемия (2,68 ммоль/л). Направлена на консультацию к эндокринологу в ДДЦ; при обследовании: нормальные показатели калия, натрия и глюкозы при уровне кортизола 0 мкг/дл и повышенной концентрации АКТГ (>1250 пг/мл). Уровень ТТГ — 3,177 мМЕ/мл (норма 0,7—6,4 нмоль/л). ЭКГ — без патологии.

Учитывая семейный вариант изолированной глюкокортикоидной недостаточности, проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием панели генов для секвенирования нового поколения «надпочечниковая недостаточность». У обеих детей выявлена гомозиготная мутация с.151G>A:р. G51R в гене *NNT*.

Обсуждение

Впервые мутацию в гене *NNT* описали Е. Meimaridou и J. Kowalczyk в 2012 г., обнаружив ее у 1 пациента при молекулярно-генетическом обследовании и у 9 пациентов с клинической картиной СГН, но без мутаций в известных на тот момент генах, приводящих к развитию СГН (*MC2R*, *MRAP* и *STAR*). У 1 из пациентов была выявлена гомозиготная мутация (с.1598C>T;р. Ala533Val) в гене фермента никотинамиднуклеотидтрансгидрогеназы (*NNT*), тогда как его родители оказались гетерозиготными носителями. Последующий анализ гена *NNT* среди 100 пациентов с неизвестной этиологией СГН позволил выявить еще 18 мутаций в 12 семьях.

Фермент никотинамиднуклеотидтрансгидрогеназа (НАДФН:НАД оксидоредуктаза, НАДФ-трансгидрогеназа), кодируемый геном *NNT*, относится к классу оксидоредуктаз и катализирует обратимый перенос гидрид-иона между двумя формами никотинамидных ферментов на внутренней мембране митохондрии, что необходимо для ее детоксикации. Мутации в гене *NNT* приводят к дезорганизации пучковой зоны коры надпочечников у 3-месячных мышей. Несмотря на отсутствие разницы в экспрессии ферментов *CYP11A1* и *CYP11B1* между мутантными и контрольными мышами, при дефекте *NNT* отмечалось снижение как базального, так и стимулированного

уровня кортикостерона. Е. Meimaridou и J. Kowalczyk показали, что NNT широко экспрессируется в тканях с наибольшей активностью в надпочечниках, сердце, почках, щитовидной железе и жировой ткани.

Заключение

Несмотря на общую главную составляющую заболевания — дефицит глюкокортикоидов (и нередко минералокортикоидов), установление точной причины первичной хронической надпочечниковой недостаточности крайне важно, так как позволяет модифицировать терапию, прогнозировать развитие возможных осложнений и сопутствующих нарушений функции других органов (например, нарушение полового созревания, неврологической симптоматики), а также необходимость медико-генетического консультирования семьи.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Молекулярно-генетическое исследование было проведено при содействии Фонда поддержки и развития филантропии КАФ.

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

Согласие пациента. Законные представители пациента дали письменное информированное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Участие авторов:

Предоставление материалов исследования — А.И. Тлиф, И.Ю. Черняк; написание текста — Н.Ю. Калининченко, А.И. Тлиф; проведение молекулярно-генетического исследования и анализ полученных данных — А.Н. Тюльпаков, Е.В. Васильев, М.В. Петров; редакция текста, внесение ценных замечаний — Н.Ю. Калининченко, Е.И. Клещенко. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Migeon CJ, Kenny EM, Kowarski A, et al. The syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH. Report of six cases. *Pediatr Res*. 1968;2(6):501-513. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-196811000-00008>
- Clark AJ, Chan LF, Chung TT, Metherell LA. The genetics of familial glucocorticoid deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):159-165. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.006>
- Metherell LA, Chapple JP, Cooray S, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1501>
- Meimaridou E, Kowalczyk J, Guasti L, et al. Mutations in NNT encoding nicotinamide nucleotide transhydrogenase cause familial glucocorticoid deficiency. *Nat Genet*. 2012;44(7):740-742. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2299>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Тлиф Асият Исмаиловна [Asiet I. Tlif, MD]; адрес: Россия, 35007, Краснодар, площадь Победы, 1 [address: 1, ploshad Pobedi street, 35007 Krasnodar, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-2445>; eLibrary SPIN: 1877-3242; e-mail: asena-86@mail.ru.

Черняк Ирина Юрьевна, к.м.н. [Irina Y. Chernyak, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0180-9042>; eLibrary SPIN: 4642-3330; e-mail: ipsen@mail.ru.

Калининченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Nataliya Y. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru.

Клещенко Елена Ивановна, д.м.н. [Elena I. Kleshenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>; eLibrary SPIN: 1090-4687; e-mail: inbox@dkkb-kk.ru.

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.03.2017. Одобрена к публикации: 28.06.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Черняк И.Ю., Калининченко Н.Ю., Тлиф А.И., Клещенко Е.И., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Первое в России описание случая редкой формы изолированной глюкокортикоидной недостаточности вследствие мутации в гене NNT // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 5. — С. 312-314. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8582>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chernyak IY, Kalinchenko NY, Tlif AI, Kleshenko EI, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. The first case of a rare form of isolated glucocorticoid insufficiency associated with to NNT gene mutation reported in the Russian Federation. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):312-314. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8582>