

Гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене *PROPI*, в сочетании с синдромом 47,XYU и частично открытым атриовентрикулярным каналом: обзор двух клинических случаев

© Д.Н. Губаева, Е.М. Орлова, М.С. Панкратова, А.В. Воронцов, М.А. Карева

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

Использование методик генетического анализа дает возможность в клинической практике выявлять сочетание редких заболеваний у одного пациента. Рассматриваются два клинических случая гипопитуитаризма, обусловленного мутациями в гене *PROPI*. В первом случае гипопитуитаризм сочетается с синдромом 47,XYU, во втором — с частично открытым атриовентрикулярным каналом, наследуемым аутосомно-доминантным путем. Данные клинические наблюдения наглядно демонстрируют возможность наличия нескольких редких заболеваний у одного пациента. Морфология гипофиза при дефекте гена *PROPI* имеет специфические особенности: инверсия сигнала на T1- и T2-взвешанных изображениях и изменение размеров гипофиза во времени. При наличии низкорослости, гормональных признаков вторичного гипопитуитаризма, сниженного уровня инсулиноподобного фактора-1 и характерных морфологических изменений гипофиза при магнитно-резонансной томографии рекомендуется целенаправленное проведение молекулярно-генетического анализа гена *PROPI* без проведения пробы со стимуляцией секреции соматотропного гормона.

Ключевые слова: гипопитуитаризм, *PROPI*, синдром 47,XYU, дефект атриовентрикулярной перегородки, дефицит гормона роста, клинический случай.

Hypopituitarism due to mutation in the *PROPI* gene in association with the 47,XYU karyotype and autosomal dominant atrioventricular septal defect: two case reports

© Diliara N. Gubaeva, Elizaveta M. Orlova, Maria S. Pankratova, Alexander V. Vorontsov, Maria A. Kareva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Application of genetic analysis in clinical practice enables identifying a combination of two rare diseases in one patient. We report two cases of patients with hypopituitarism due to *PROPI* gene mutations in combination with the 47,XYU karyotype (case 1) and autosomal dominant partial atrioventricular septal defect (case 2). These clinical cases clearly demonstrate that several rare diseases can be present in one patient. The morphology of the pituitary gland has specific features in patients with a *PROPI* gene mutation: signal inversion on T1- and T2-weighted images, as well as changes in size of the pituitary gland over time. In case of short stature, the hormonal evidence of secondary hypopituitarism, low IGF-1 levels, and specific morphological features observed in MRI images, we recommended carrying out molecular genetic analysis of the *PROPI* gene without conducting growth hormone stimulation test.

Keywords: hypopituitarism; *PROPI*; 47,XYU syndrome; atrioventricular septal defect; growth hormone deficiency; case report.

Методики генетического анализа все чаще используются в диагностике широкого спектра заболеваний, а их доступность и информативность непрерывно растут, что дает возможность в клинической практике выявить сочетание нескольких редких заболеваний у одного пациента. В статье рассматриваются два клинических случая гипопитуитаризма, обусловленного мутациями в гене *PROPI*. В первом случае гипопитуитаризм сочетался с синдромом 47,XYU, во втором — с частично открытым атриовентрикулярным каналом, наследуемым аутосомно-доминантным путем.

Пангипопитуитаризм обусловлен нарушением синтеза гормонов аденогипофиза и встречается в 1 случае на 8000 живорожденных. Данная патология характеризуется снижением выработки соматотропного (СТГ), тиреотропного гормонов (ТТГ), гонадо-

тропинов и в ряде случаев аденокортикотропного гормона (АКТГ). У большинства пациентов в основе заболевания лежит мутация в гене *PROPI*. Морфологически дефект гена *PROPI* может проявляться изменением размеров гипофиза [1]. Все пациенты с данной мутацией страдают от дефицита гормона роста, у 80% из них развивается дефицит ТТГ [2]. Недостаточность синтеза гонадотропинов дебютирует позднее, в некоторых случаях — после пубертата [3]. Дефицит АКТГ также проявляется в более позднем возрасте: у 5 из 6 пациентов старше 40 лет имеются признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, в то время как у пациентов младше 40 лет гипокортицизм встречается в 1 из 4 случаев [3].

Синдром 47,XYU диагностируется у 1 из 1000 живорожденных мальчиков [4]. Специфические клинические проявления данного состояния изу-

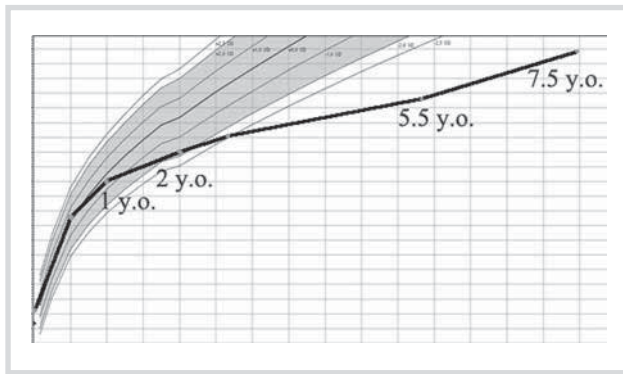


Рис. 1. Кривая роста пациента 1.

На данном графике отчетливо видно замедление скорости роста с 1-го года.

чены недостаточно. В ряде источников литературы [5, 6] описываются высокорослость, проблемы в поведении и психической сфере, сниженная фертильность, обусловленная нарушенным сперматогенезом.

Открытый атриовентрикулярный канал (АВК) также является редкой патологией, частота его выявления составляет около 7% от всех врожденных пороков сердца. Наиболее часто открытый АВК развивается у пациентов с трисомией 21. Однако 40% пациентов имеют нормальный кариотип, причем у 30% из них имеется хромосомная или моногенная аномалия [7].

Описание случаев

Пациент 1

Пациент впервые поступил в нашу клинику в возрасте 7 лет. Мальчик был рожден в срок, родители здоровы. Масса тела (3950 г, SDS: +0,84) и рост (53 см, SDS: +1,24) при рождении соответствовали сроку гестации. В возрасте 2 лет родителями было впервые отмечено отставание ребенка в росте (80 см, SDS: -1,8). По рекомендации генетика в возрасте 5 лет выполнено кариотипирование, выявлен синдром 47,XYУ, однако это не объясняло отставание в росте (рис. 1). При объективном осмотре отмечены низкорослость (97 см, SDS: -5,2), избыточная масса тела (SDS: +1,3), сухость и пастозность кожных покровов (рис. 2).

Лабораторные исследования выявили низкие уровни свободного Т4 — 7 пмоль/л (норма 11,2—18,6 пмоль/л) и ИФР-1 — <3 нг/мл (норма 30—550 нг/мл), нормальный уровень ТТГ — 1,1 мМЕ/л (норма 0,51—4,82 мМЕ/л), кортизола 537 нмоль/л (норма 77—630 нмоль/л) и пролактина — 307 мМЕ/л (норма 60—510 мМЕ/л). В описании результатов МРТ головного мозга, проведенной по месту жительства, отмечена гиперплазия аденогипофиза. Поскольку исследование проводилось не в нашем

центре, оценить характер сигналов на T1- и T2-взвешанных изображениях не удалось.

Принимая во внимание низкорослость, низкий уровень ИФР-1, гипотиреоз и гиперплазию аденогипофиза, мы заподозрили мутацию в гене *PROPI*. Генетический анализ выявил компаундную гетерозиготную мутацию в данном гене (с.150delA и с.301_302delAG). Начато лечение гормоном роста (0,033 мг/кг/сут) и левотироксином (25 мкг/сут). Клинических признаков синдрома 47,XYУ выявлено не было. Через год после начала терапии гормоном роста (рис. 3) отмечалась выраженная положительная динамика (рост 114,7 см, SDS: -2,5, темпы роста 17 см в год), при МРТ в динамике выявлена картина формирующегося «пустого турецкого седла» с гиперинтенсивным сигналом на T1-взвешанных изображениях.

Пациент 2

Ребенок от второй беременности, роды срочные, самостоятельные. Рост (52 см, SDS: +0,70) и масса тела (3370 г, SDS: -0,46) при рождении в пределах нормальных значений. С первых дней жизни у мальчика отмечались симптомы сердечной недостаточности: одышка, слабость, бледность кожных покровов. По данным эхокардиографии установлен диагноз: частично открытый АВК (дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов). В возрасте 1 года пациент был оперирован, постоперационный период протекал без особенностей. Ребенок ежегодно проходит обследование у кардиолога, признаков сердечной недостаточности нет. Учитывая высокую частоту трисомии 21 у пациентов с открытым АВК, пациенту было выполнено кариотипирование, не выявившее каких-либо отклонений (46,XY). Изучение семейного анамнеза показало, что отец пациента также перенес хирургическое вмешательство на открытом сердце по поводу открытого АВК.

Пациент поступил к нам в клинику в возрасте 4 лет с задержкой роста. При физикальном осмотре обращали на себя внимание низкие показатели роста (81,7 см, SDS: -5,4) и массы тела (10 кг, SDS: -5,9), сухость кожи, а также ряд фенотипических отклонений (микрогнатия, выступающие лобные бугры, широкая переносица и готическое небо).

Лабораторные исследования обнаружили снижение уровней свободного Т4 — 7,8 пмоль/л (норма 11,5—20,4 пмоль/л) и ИФР-1 — <3 нг/мл (норма 8—290 нг/мл), нормальный уровень кортизола — 520 нмоль/л и пролактина — 316 мМЕ/л. При МРТ головного мозга выявлено тотальное изменение МР-сигнала от аденогипофиза: гиперинтенсивный на T1-взвешанных изображениях и гипоинтенсивный на T2-взвешанных изображениях. Генетический анализ выявил компаундную мутацию в гене *PROPI* (с.150delA p.R43DfsX112). Назначена тера-

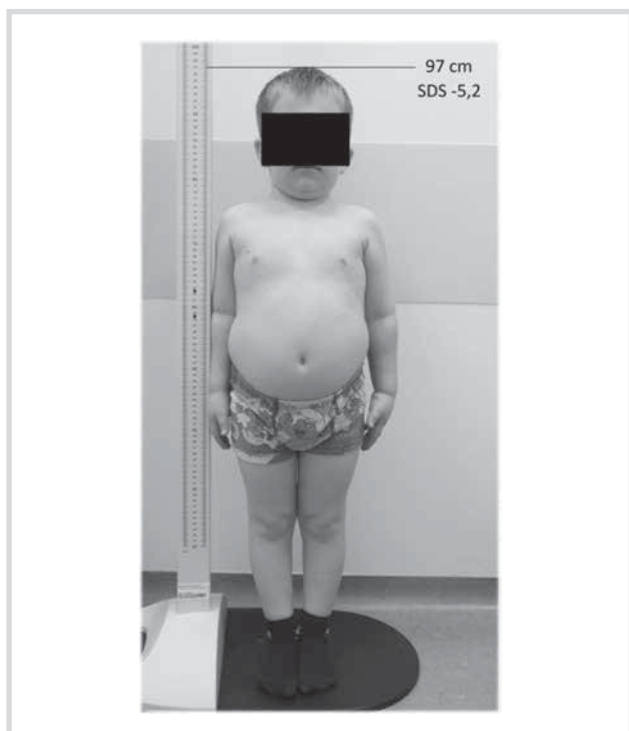


Рис. 2. Пациент 1 до начала лечения гормоном роста (7 лет). Рост мальчика 97 см, SDS роста $-5,2$.

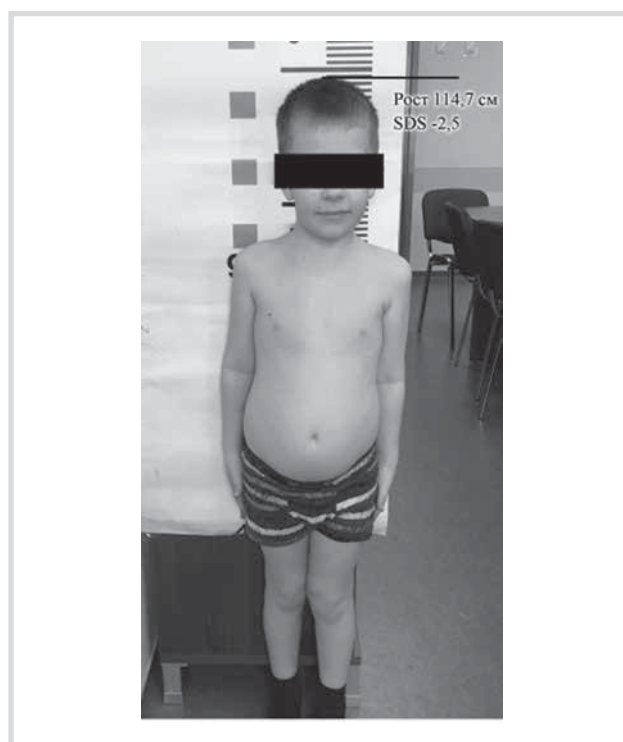


Рис. 3. Пациент 1 через год после начала лечения гормоном роста (8 лет). Рост мальчика 114,7 см, SDS роста $-2,5$.

пия гормоном роста (0,025 мг/кг/сут) и левотироксинам (25 мкг/сут).

Обсуждение

Размеры гипофиза у пациентов с мутациями в гене *PROPI*, как правило, варьируют в течение жизни (он может быть увеличен, уменьшен или иметь нормальный размер). Более того, по нашим данным, у всех пациентов с мутацией в гене *PROPI* имеется инверсия сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях. У пациента 1 на МРТ головного мозга выявлена гиперплазия гипофиза с последующим формированием пустого турецкого седла и гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях. У пациента 2 получен усиленный сигнал от гипофиза на T1-взвешенных снимках и ослабленный сигнал – на T2-взвешенных снимках (рис. 4, а, б). Описанные изменения характерны для мутаций в гене *PROPI* [8]. Диагностические данные в обоих случаях позволили нам не проводить тест со стимуляцией секреции СТГ, а сразу приступить к генетическим исследованиям, подтвердившим диагноз. Сочетание низкорослости и изменения размеров и структуры гипофиза на МРТ специфичны для гипопитуитаризма, обусловленного мутациями в гене *PROPI*.

Кариотип 47,XYУ встречается с частотой 1 на 1000 живорожденных мальчиков [9, 10]. Появление добавочной Y-хромосомы вызвано нарушением мей-

оза II [11–13]. Средний возраст диагностирования данного синдрома – 17 лет [14]. В нашем первом клиническом случае диагноз синдрома 47,XYУ был установлен случайно, так как клинических проявлений у мальчика не было. Несмотря на наличие гипотиреоза и синдрома 47,XYУ, у пациента не отмечалось каких-либо интеллектуальных отклонений.

Возникновение дефекта атриовентрикулярной перегородки может быть связано с синдромом Дауна, вызвано аутосомно-доминантной или спорадической мутацией [15]. В литературе есть описания нескольких семей с открытым АВК, наследуемым по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией [16, 17]. Имеющиеся данные указывают на то, что заболевание может возникать вследствие моногенной мутации. Случаи аутосомно-доминантной мутации не связаны с трисомией по 21-й хромосоме. Установлены два локуса: *AVSD1* (MIM 606215) и *AVSD2* (MIM 606217), ассоциированные с открытым АВК. Их встречаемости очень низки. Очевидно, что в клиническом случае 2 речь идет об аутосомно-доминантном наследовании заболевания по отцовской линии (рис. 5).

Заключение

Данные клинические случаи наглядно демонстрируют возможность нескольких редких заболеваний у одного пациента. Помощь в правильной диагностике могут оказать такие методы исследования,

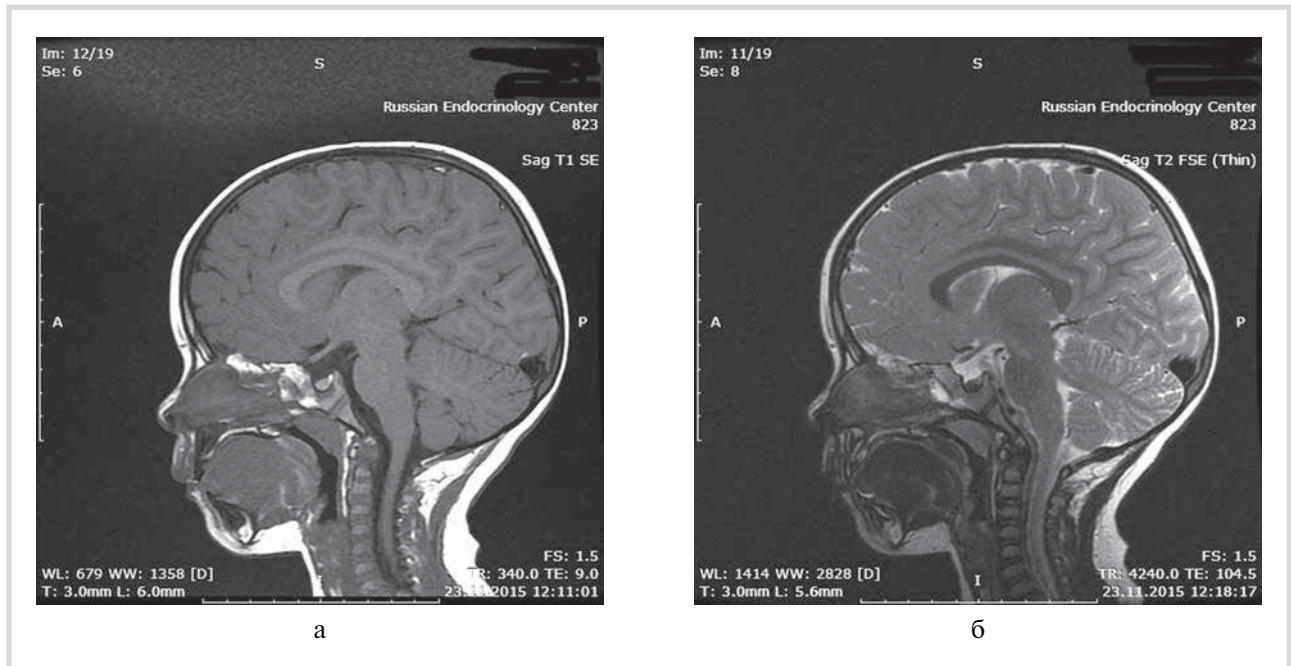


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента 2.

Получен усиленный сигнал от гипофиза на T1-взвешенных снимках и ослабленный сигнал на T2-взвешенных снимках, что характерно для мутаций в гене *PROPI*. а — T1-взвешенный снимок, б — T2-взвешенный снимок.

как молекулярно-генетическое исследование и карiotипирование. При наличии низкорослости и характерных морфологических изменений гипофиза на МРТ показано проведение молекулярно-генетического анализа гена *PROPI*. В случае положительного результата пробы со стимуляцией секреции СТГ не целесообразны.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Молекулярно-генетические исследования у пациентов проводились при поддержке программы «Альфа-Эндо».

Согласие пациента. Законные представители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

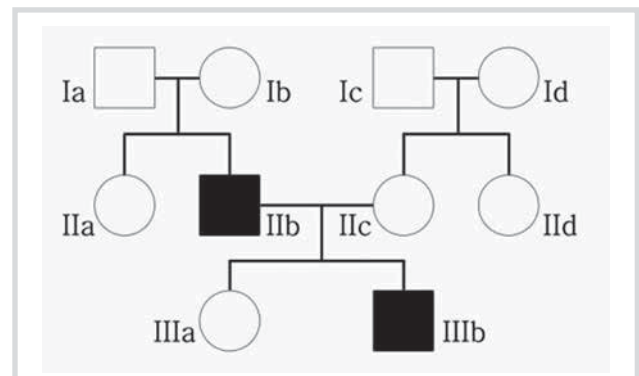


Рис. 5. Генеалогическое древо пациента 2 с частично открытым АВК.

Пациент IIb — частично открытый АВК. Пациент IIIb — частично открытый АВК и дефект гена *PROPI*. Наследственный анамнез указывает на аутосомно-доминантное наследование частично открытого АВК.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, et al. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to *PROPI* mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4353-4357. doi: 10.1210/jcem.86.9.7828
- Mody S, Brown MR, Parks JS. The spectrum of hypopituitarism caused by *PROPI* mutations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(3):421-431. doi: 10.1053/beem.2002.0218
- Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K, et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a *PROPI* gene mutation resulting in the substitution of Arg->Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3727-3734. doi: 10.1210/jcem.83.10.5172
- Fluck C, Deladoey J, Rutishauser K, et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a *PROPI* gene mutation resulting in the substitution of Arg->Cys at

- codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3727-3734. doi: 10.1210/jcem.83.10.5172
5. Children and young adults with sex chromosome aneuploidy—follow-up, clinical and molecular studies. Minaki, Ontario, Canada, June 7-10, 1989. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):1-304.
 6. Margari L, Lamanna AL, Craig F, et al. Autism spectrum disorders in XYY syndrome: two new cases and systematic review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2014;173(3):277-283. doi: 10.1007/s00431-014-2267-9
 7. Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. Atrioventricular septal defects with and without Down syndrome. In: Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Wilson PD. *Genetic & Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: the Baltimore-Washington Infant Study 1981–1989.* Armonk: Futura Publishing. 1997;103-122.
 8. Obermannova B, Pfaeffle R, Zygmont-Gorska A, et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP1 gene defects. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(5):348-354. doi: 10.1159/000332693
 9. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, et al. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet.* 1974;37(4):359-376.
 10. Morel F, Roux C, Bresson JL. Sex Chromosome Aneuploidies in Sperm of 47,XYY Men. *Arch Androl.* 2009;43(1):27-36. doi: 10.1080/014850199262706
 11. El-Dahtory F, Elsheikha HM. Male infertility related to an aberrant karyotype, 47,XYY: four case reports. *Cases J.* 2009;2(1):28. doi: 10.1186/1757-1626-2-28
 12. Wong EC, Ferguson KA, Chow V, Ma S. Sperm aneuploidy and meiotic sex chromosome configurations in an infertile XYY male. *Hum Reprod.* 2008;23(2):374-378. doi: 10.1093/humrep/dem377
 13. Moretti E, Anichini C, Sartini B, Collodel G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in an infertile 47, XYY man. *Andrologia.* 2007;39(6):229-234. doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00791.x
 14. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:15. doi: 10.1186/1750-1172-5-15
 15. Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. *Heart.* 2006;92(12):1879-1885. doi: 10.1136/hrt.2006.093344
 16. Wilson L, Curtis A, Korenberg JR, et al. A large, dominant pedigree of atrioventricular septal defect (AVSD): exclusion from the Down syndrome critical region on chromosome 21. *Am J Hum Genet.* 1993;53(6):1262-1268.
 17. Kumar A, Williams CA, Victorica BE. Familial atrioventricular septal defect: possible genetic mechanisms. *Heart.* 1994;71(1):79-81. doi: 10.1136/hrt.71.1.79

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Губаева Диляра Наилевна [Diliara N. Gubaeva, MD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, Russia, 117036]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3922-2869>; SPIN: 3431-3323; e-mail: gubaevadn@gmail.ru

Орлова Елизавета Михайловна, к.м.н., в.н.с. [Elizaveta M. Orlova, PhD, leading researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6196-5322>; SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru.

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н., в.н.с. [Maria S. Pankratova, PhD, leading researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; SPIN: 3770-4452; e-mail: ms.pankratova@gmail.com.

Воронцов Александр Валерьевич, д.м.н., проф. [Alexander V. Vorontsov, PhD, MD, prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3074-6930>; SPIN: 2502-4463; e-mail: mr2005i@mail.ru.

Карева Мария Андреевна, к.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, PhD, leading researcher]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.03.2017. Одобрена к публикации: 26.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Губаева Д.Н., Орлова Е.М., Панкратова М.С., Воронцов А.В., Карева М.А. Гипопитуитаризм, обусловленный мутацией в гене *PROP1*, в сочетании с синдромом 47,XYY и частично открытым атриовентрикулярным каналом: обзор 2 клинических случаев. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 174—178.

doi: 10.14341/probl2017633174-178

TO CITE THIS ARTICLE:

Gubaeva DN, Orlova EM, Pankratova MS, Vorontsov AV, Kareva MA. Hypopituitarism due to mutation in *PROP1* gene in association with 47,XYY karyotype and autosomal dominant atrioventricular septal defect: 2 clinical cases. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(3):174-178.

doi: 10.14341/probl2017633174-178