

Новая гетерозиготная мутация гена *POU1F1*, ассоциированная с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

© А.Е. Гаврилова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева, А.Н. Тюльпаков, В.А. Петеркова

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Мутации в гене *POU1F1* (OMIM#613038) являются редкой причиной множественного дефицита гормонов аденогипофиза (МДГА), который характеризуется дефицитом гормона роста, тиреотропного гормона и пролактина. При МРТ головного мозга выявляется гипоплазия передней доли гипофиза. Распространенность данного заболевания неизвестна, однако частота мутаций гена *POU1F1* у пациентов с МДГА от неблизкородственных браков составляет 3—7%, а среди семейных случаев достигает 25—52%. Возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время описано более 30 мутаций *POU1F1* у пациентов с МДГА. У ребенка отмечалось выраженное отставание в психомоторном развитии, характерные признаки дисморфогенеза, крайне низкий уровень ИФР-1, низкий уровень св.Т4 и пролактина, нормальный уровень кортизола. При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена гетерозиготная мутация с.500А>С: р.С167R в гене *POU1F1*. Данная мутация не была ранее описана. Пациент продемонстрировал хороший ответ на терапию рекомбинантным ГР (rGH).

Ключевые слова: множественный дефицит аденогипофиза, СТГ-дефицит, ген *POU1F1*, рекомбинантный гормон роста.

A novel heterozygous mutation in *POU1F1* is associated with combined pituitary hormone deficiency

© Anna E. Gavrilova, Elena V. Nagaeva, Tatiana Yu. Shiryaeva, Anatoliy N. Tiulpakov, Valentina A. Peterkova

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

Mutations in the *POU1F1* gene (OMIM#613038) are a rare cause of combined pituitary hormone deficiency (CPHD), which is characterized by deficiency of growth hormone, TSH, and prolactin. Brain MRI reveals hypoplasia of the anterior lobe of the pituitary gland. The prevalence of this disease has not been fully studied, but it is reported that the incidence of mutations in the *POU1F1* gene in patients with CPHD from nonrelated marriages is 3—7%, reaching 25—52% among familial cases. Both the autosomal dominant and the autosomal recessive inheritance patterns are possible. More than 30 mutations in *POU1F1* have been described in patients with CPHD. One child in the family had a pronounced delay in physical and psychomotor development, characteristic signs of dysmorphogenesis, an extremely low IGF-1 level, low levels of fT4 and prolactin, and a normal cortisol level. Molecular genetic testing revealed a heterozygous mutation c.500a>g: p.q167r in the *POU1F1* gene. This mutation has never been previously described. The patient showed a good response to the recombinant GH (rhGH) therapy.

Keywords: multiple pituitary hormone deficiency, GH-deficiency, *POU1F1* gene, *PROP-1* gene, recombinant human growth hormone (rhGH).

Мутации гена *POU1F1* (OMIM#613038) являются редкой причиной множественного дефицита гормонов аденогипофиза (МДГА), который может включать дефицит соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина. Для данных пациентов характерна гипоплазия передней доли гипофиза, выявляемая при МРТ головного мозга. Встречается как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования. В настоящее время в мире описано более 30 различных мутаций гена *POU1F1*. В статье представлен клинический случай МДГА, обусловленный новой гетерозиготной мутацией гена *POU1F1*, дана клиническая характеристика и описаны результаты 1-го года лечения rГР.

Описание случая

Пациент Д., 2 года 6 мес, рожден от второй беременности на 38-й неделе гестации путем кесарева

сечения по поводу бихориальной биамниотической двойни. Длина тела при рождении 48 см (SDS: -1,47), масса тела 2760 г (SDS: -1,95). Второй ребенок из двойни — здоровая девочка. Брак не близкородственный, родители детей здоровы. Рост отца 176 см (SDS: +0,2), матери — 170 см (SDS: +1,33). Первая беременность — монохориальная биамниотическая, близнецы, здоровые мальчики. В настоящее время старшим мальчикам 18 лет, их рост составляет 184 см (SDS: +1,40) и 186 см (SDS: +1,70).

В роддоме на 1-й неделе жизни у пациента были выявлены рецидивирующие бессимптомные кетотические гипогликемии (гликемия 2—2,7 ммоль/л). В неонатальном периоде отмечалась задержка психомоторного развития.

К годовалому возрасту обращало на себя внимание отставание в росте. Кариотип 46,XY. Пациент был обследован эндокринологом, диагностирован вторичный гипотиреоз (ТТГ 1,33 мкМЕд/мл (норма 0,4—4,0), св.Т4 <0,30 нг/дл (0,89—1,76), рекомендо-

вана заместительная терапия левотироксином в дозе 25 мкг/сут, которую пациент получал в течение 2 мес. Затем мать самостоятельно отменила прием левотироксина.

В возрасте 1 года 7 мес мальчик был впервые обследован в ФГБУ ЭНЦ. Учитывая крайне выраженное отставание в физическом развитии — рост 56,5 см (SDS: -8,69), масса тела -5,3 кг (SDS: -7,88), выраженная задержка психомоторного развития (ребенок самостоятельно не ходит), характерные признаки дисморфогенеза (большой выступающий лоб, выраженная венозная сеть на голове, западающая переносица и голубые склеры), — у пациента был заподозрен тяжелейший врожденный МДГА. При лабораторном обследовании был выявлен крайне низкий уровень ИФР-1 [<3 нг/мл (8—290)], низкий уровень св.Т4 [$<5,15$ пмоль/л (11,5—20,4)] и пролактина [62,2 мЕд/л (60—510)], нормальный уровень кортизола [746 нмоль/л (77—630)]. Сочетание типичных клинических и лабораторных признаков позволило заподозрить молекулярно-генетическую причину заболевания. При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена гетерозиготная мутация с.500A>G: p.Q167R в гене *POU1F1*. Выявленная мутация ранее не была описана.

Возобновлена терапия левотироксином, через 2 мес начата терапия рекомбинантным гормоном роста (рГР). За 1 год лечения рост пациента увеличился на 20,1 см и составил 76,6 см, (SDS: -3,88) (см. рисунок). Отмечалась значительная прогрессия в психомоторном развитии: ребенок стал более активным, начал самостоятельно ходить. Все это время вторичный гипотиреоз был компенсирован; уровень ИФР-1 нормализовался [102,9 нг/мл (8—290)].

Обсуждение

За последние 20 лет обнаружен ряд генов, мутации в которых вызывают развитие гипопитуитаризма: *ARNT2*, *GH1*, *GHRH*, *GHRHR*, *GHSR*, *GLI2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *PAX6*, *POU1F1*, *PROPI*, *SHH*, *SOX2*, *SOX3*.

Первое описание пациентов с мутациями в гене *POU1F1* опубликовано в 1989 г. J. Wit и соавт. [1]. Авторы описали две неродственные голландские семьи, в которых 4 из 10 детей имели недостаточность гормона роста, пролактина и ТТГ. При МРТ головного мозга обнаружены нормальные размеры гипофиза. Пациенты демонстрировали хороший ответ на терапию рГР.

Частота встречаемости мутаций гена *POU1F1* у пациентов с МДГА от неблизкородственных браков составляет 3—7%, а среди семейных случаев достигает 25—52% [2—4].

Белок POU1F1 является транскрипторным фактором, который регулирует развитие гипофиза у млекопитающих. Он содержит два белковых доме-

на: *POU*-специфический домен и *POU*-гомеодомен, которые необходимы для высокоаффинного связывания с ДНК генов гормона роста (ГР) и пролактина (Прл) [5]. POU1F1 активирует экспрессию гена ГР и Прл через N-концевой домен трансаактивации, богатый гидроксильными аминокислотными остатками [6,7]. В период развития гипофиза экспрессия гена *POU1F1* предшествует экспрессии гена СТГ и Прл в соматотрофах и лактотрофах соответственно и является основным клеточно-специфическим активатором экспрессии этих гормонов [8—10]. POU1F1 участвует также в регуляции генов субъединиц ТТГ. Однако в отличие от соматотрофов и лактотрофов в тиротрофах экспрессия ТТГ предшествует экспрессии этого фактора транскрипции [11]. Таким образом, POU1F1 не является клеточно-специфическим активатором экспрессии ТТГ.

К настоящему времени описано 25 рецессивных и 6 доминантных мутаций гена *POU1F1*, из которых 19 являются миссенс-мутациями, 5 — нонсенс-мутациями, 5 — мутациями, приводящими к сдвигу рамки считывания, 10 — крупными делециями гена и 2, которые приводят к ошибочной идентификации пре-мРНК [12—15].

Для пациентов с мутациями гена *POU1F1* характерен тотальный СТГ-дефицит с крайне низкими показателями ИФР-1, вторичный гипотиреоз, который зачастую диагностируется первым из компонентов МДГА, и гипопролактинемия.

Пациенты с мутациями гена *POU1F1* демонстрируют хороший ответ на терапию рГР. В 2005 г. P. James и соавт. [16] показали, что при регулярной терапии рГР SDS конечного достигнутого роста пациентов составил от -1,0 до -0,2.

В связи с тем что дифференцировка тиреотрофов нарушается внутриутробно, у детей с мутациями гена *POU1F1* при рождении выявляется отставание в психомоторном развитии и, возможно, снижение интеллекта.

В 1992 г. K. Tatsumi и соавт. [5] описали 2 пациенток, рожденных от близкородственного брака, у которых был диагностирован кретинизм вследствие врожденного гипотиреоза, а также тотальный СТГ-дефицит и гипопролактинемия. При молекулярно-генетическом обследовании выявлены мутации гена *POU1F1*. Фенотип пациенток был характерным для врожденного гипотиреоза: одутловатое лицо, седловидный нос, низкий голос и микседема. Младшая сестра умерла от аспирационной пневмонии в возрасте 2 мес. Родители пациенток, а также 5 их братьев были здоровы.

В 1992 г. S. Radovick и соавт. [17] описали пациента с мутацией гена *POU1F1* и выраженной умственной отсталостью. У пациента были диагностированы СТГ-дефицит и гипопролактинемия. Мать пациента здорова, однако другие члены семьи для обследования были недоступны.

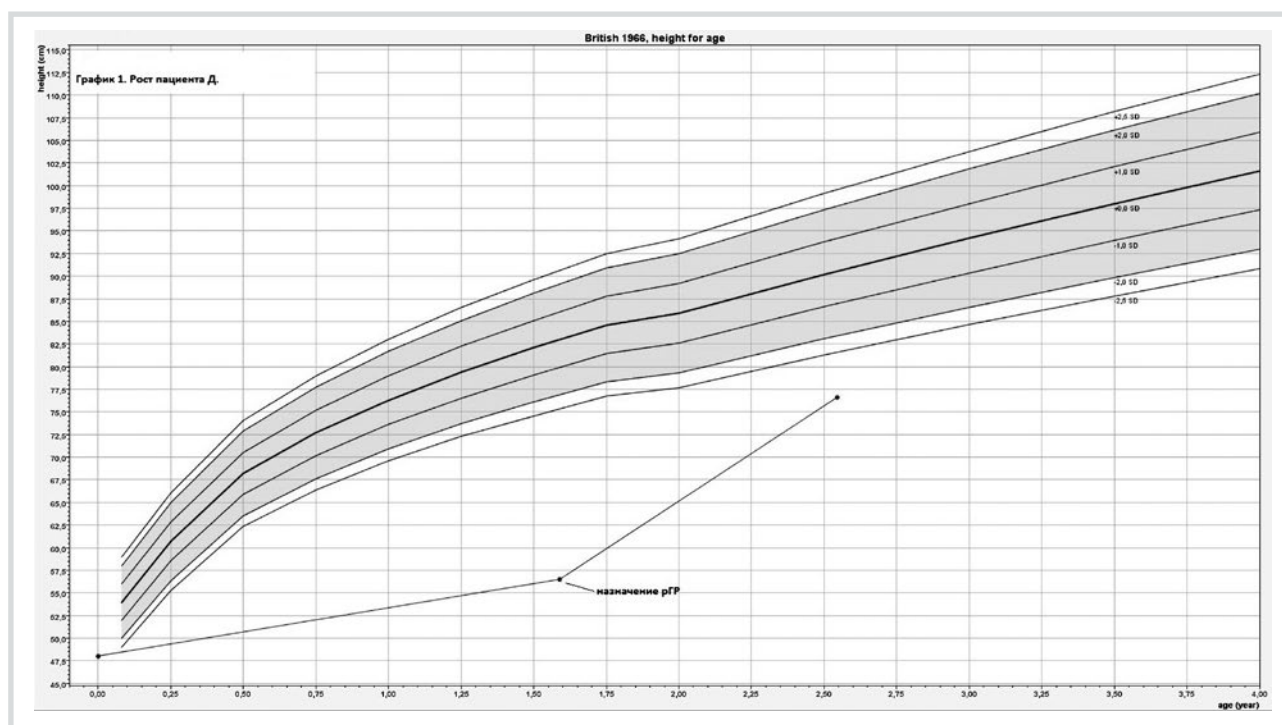


Рисунок. Рост пациента Д.

Низкий уровень Прл у пациентов с мутациями гена *POU1F1* не требует медикаментозного лечения. Однако в случае беременности и родов лактация у таких пациенток невозможна. Поражение гонадотрофов при мутациях данного гена отсутствуют, поэтому регистрируются нормальные уровни ЛГ, ФСГ и эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин. Пациентки способны к самостоятельным беременностям.

В литературе [2, 18] описаны семейные случаи МДГА у пациентов с мутацией гена *POU1F1*. Так, в 1995 г. F. De Zegher и соавт. [18] описали случай МДГА у матери и ребенка с мутацией с.271 С>Т в гене *POU1F1*. Отставание в росте отмечалось у матери с раннего детства. В возрасте 7 лет ее рост составлял 80,4 см (SDS: -7,2). У пациентки был диагностирован вторичный гипотиреоз, назначена терапия левотироксином, которая регулярно корректировалась. СТГ-дефицит был диагностирован лишь в возрасте 10 лет 9 мес (максимальный стимулированный уровень СТГ 0,1 нг/мл). При МРТ головного мозга выявлена гипоплазия передней доли гипофиза. Была назначена терапия рГР. Спонтанное половое созревание произошло в возрасте 15 лет, менархе в 17 лет. В этом же возрасте впервые был выявлен низкий уровень Прл. Закрытие зон роста отмечено в 19 лет. В связи с поздним началом терапии рГР конечный рост пациентки составил 149,5 см (SDS: -2,1). В возрасте 29 лет девушка самостоятельно за-

беременела. При УЗИ на 33-й неделе гестации обнаружены маленькие размеры бедренной кости плода, что свидетельствует об отставании в росте. Родоразрешение путем кесарева сечения было проведено на 38-й неделе гестации в связи с тем, что у матери развился тяжелый гипотиреоз. При тотальном дефиците Прл добиться лактации не удалось. У новорожденной девочки отмечалась выраженная гипотония, открытый сагиттальный шов черепа, седловидный нос, увеличенный язык, микседема и асцит. Девочке проводилась коррекция тяжелой неонатальной гипотонии (введение допамина и/или добутамина). Несмотря на заместительную терапию левотироксином и рГР, ребенок отставал в психоневрологическом развитии. В возрасте 1 года ребенок имел нормальный рост и массу тела, однако сохранялась гипотония, выраженное косоглазие, наблюдалось нарушение фиксации внимания с плохим визуальным и слуховым контактом.

Заключение

Наш пациент имел крайне выраженное отставание в физическом развитии, что послужило поводом для раннего обращения к эндокринологу. У мальчика имелись характерные для синдрома Ларона особенности: гипогликемии в раннем возрасте, раннее и выраженное отставание в росте, преобладание мозговой части черепа над лицевой, голу-

бые склеры. Однако наличие вторичного гипотиреоза позволило исключить данный диагноз на раннем этапе обследования.

Выраженность клинической картины и степень отставания в росте позволили в раннем возрасте заподозрить молекулярно-генетическую основу заболевания и подтвердить ее без проведения СТГ-стимуляционных проб и МРТ головного мозга (исключение объемного процесса гипоталамо-селлярной области), которая в таком возрасте возможна только под общей анестезией.

Раннее начало заместительной гормональной терапии при данном виде МДГА особенно актуально, поскольку при мутациях гена *POU1F1* возможно начало спонтанного пубертата, что лимитирует время линейного роста ребенка.

Гетерозиготная мутация у данного ребенка с.500A>G: p.Q167R в гене *POU1F1* ранее не была описана.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

Согласие пациента. Мать пациента добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации своего несовершеннолетнего сына в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

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

Благодарности. Коллектив авторов благодарит Фонд поддержки развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении молекулярно-генетического обследования.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Wit JM, Drayer NM, Jansen M, et al. Total deficiency of growth hormone and prolactin, and partial deficiency of thyroid stimulating hormone in two Dutch families: a new variant of hereditary pituitary deficiency. *Horm Res.* 1989;32(5-6):170-177. doi: 10.1159/000181284
- Birla S, Khadgawat R, Jyotsna VP, et al. Identification of novel prop1 and POU1F1 mutations in patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Metab Res.* 2016;48(12):822-827. doi: 10.1055/s-0042-117112
- Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3329-3336. doi: 10.1210/jc.2005-2173
- Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG, et al. Mutation analysis of POU1F1, PROP-1 and HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(2):163-168. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02189.x
- Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the pit1 gene. *Nat Genet.* 1992;1(1):56-58. doi: 10.1038/ng0492-56
- Rosenfeld MG. POU-domain transcription factors: pou-er-ful developmental regulators. *Genes & Development.* 1991;5(6):897-907. doi: 10.1101/gad.5.6.897
- Theill LE, Castrillo J-L, Wu D, Karin M. Dissection of functional domains of the pituitary-specific transcription factor GHF-1. *Nature.* 1989;342(6252):945-948. doi: 10.1038/342945a0
- Ingraham HA, Flynn SE, Voss JW, et al. The POU-specific domain of PIT-1 is essential for sequence-specific, high affinity dna binding and DNA-dependent Pit-1—Pit-1 interactions. *Cell.* 1990;61(6):1021-1033. doi: 10.1016/0092-8674(90)90067-o
- Nelson C, Albert V, Elsholtz H, et al. Activation of cell-specific expression of rat growth hormone and prolactin genes by a common transcription factor. *Science.* 1988;239(4846):1400-1405. doi: 10.1126/science.2831625
- Mangalam HJ, Albert VR, Ingraham HA, et al. A pituitary pou domain protein, PIT-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally. *Genes & Development.* 1989;3(7):946-958. doi: 10.1101/gad.3.7.946
- Simmons DM, Voss JW, Ingraham HA, et al. Pituitary cell phenotypes involve cell-specific Pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other classes of transcription factors. *Genes & Development.* 1990;4(5):695-711. doi: 10.1101/gad.4.5.695
- Snabboon T, Plengpanich W, Buranasupkajorn P, et al. A novel germline mutation, IVS4+1G>A, of the POU1F1 gene underlying combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res.* 2008;69(1):60-64. doi: 10.1159/00011797
- Carlomagno Y, Salerno M, Vivenza D, et al. A novel recessive splicing mutation in the POU1F1 gene causing combined pituitary hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(8):653-658. doi: 10.1007/bf03345736
- Miyata I, Vallette-Kasic S, Saveanu A, et al. Identification and functional analysis of the novel S179R POU1F1 mutation associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4981-4987. doi: 10.1210/jc.2005-2289
- Hendriks-Stegeman BI, Augustijn KD, Bakker B, et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by compound heterozygosity for two novel mutations in the POU domain of the Pit1/POU1F1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1545-1550. doi: 10.1210/jcem.86.4.7371
- Turton JP, Reynaud R, Mehta A, et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4762-4770. doi: 10.1210/jc.2005-0570
- Radovick S, Nations M, Du Y, et al. A mutation in the pou-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science.* 1992;257(5073):1115-1118. doi: 10.1126/science.257.5073.1115
- De Zegher F, Parnasetti F, Vanhole C, et al. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3127-3130. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593413
- Voss JW, Rosenfeld MG. Anterior pituitary development: short tales from dwarf mice. *Cell.* 1992;70(4):527-530. doi: 10.1016/0092-8674(92)90422-9

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гаврилова Анна Евгеньевна, педиатр-эндокринолог, клин. асп. Института детской эндокринологии [Anna E. Gavrilova, MD]; адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, Russia, 117036]; тел.: +7(903)256-27-32; SPIN: 2022-8974, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3628-3079>; e-mail: Gavrilova340@yandex.ru.

Нагаева Елена Витальевна, педиатр-эндокринолог, к.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии [Elena V. Nagaeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4878-7810; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6429-7198>; e-mail: nagaeva_ev@mail.ru.

Ширияева Татьяна Юрьевна, педиатр-эндокринолог, к.м.н., зав. отд. тиреодологии репродуктивного и соматического развития [Tatiana Y. Shiryayeva, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 1322-0042; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2604-1703>; e-mail: tasha-home@list.ru.

Реброва Ольга Юрьевна, проф. каф. эндокринологии и диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования [Olga Y. Rebrova, PhD]; eLibrary SPIN: 7360-3254; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6733-0958>; e-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.

Тюльпаков Анатолий Николаевич, педиатр-эндокринолог, д.м.н., зав. отд. наследственных эндокринопатий [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 8396-1798; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com.

Петеркова Валентина Александровна, главный детский эндокринолог Минздрава России, академик РАН, директор Института детской эндокринологии [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; e-mail: peterkovava@hotmail.com.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 16.03.2017. Одобрена к публикации: 03.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Новая гетерозиготная мутация гена *POU1F1*, ассоциированная с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №3. — С. 169—173.

doi: [10.14341/probl2017633169-173](https://doi.org/10.14341/probl2017633169-173)

TO CITE THIS ARTICLE:

Gavrilova AE, Nagaeva EV, Shiryayeva TU, Tiulpakov AN, Peterkova VA. A novel heterozygous mutation in *POU1F1* is associated with combined pituitary hormone deficiency. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(3):169-173.

doi: [10.14341/probl2017633169-173](https://doi.org/10.14341/probl2017633169-173)