

Случай сочетания миопатии, надпочечниковой недостаточности и умственной отсталости, связанный с делецией Xp21

© Е.М. Орлова^{1,2}, М.В. Куркина³, Л.С. Созаева¹, М.А. Карева¹, И.В. Канивец⁴, А.В. Антонетц⁴, Е.Ю. Захарова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ³ФГБНЦ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; ⁴Медико-генетический центр «Геномед», Москва, Россия

Протяженные или «сопряженные» генные синдромы (CGS) — заболевания, обусловленные хромосомными нарушениями: делециями, дубликациями или другими сложными перестройками, которые приводят к нарушениям дозы гена. Вначале (до выяснения их хромосомной природы) они могут диагностироваться как моногенные заболевания в зависимости от ведущего клинического симптомокомплекса. Измененный при данных состояниях хромосомный участок обычно имеет размер менее 5 Mb и не всегда идентифицируется при стандартном анализе кариотипа. В клинической картине у пациентов проявляются признаки заболеваний, связанных с каждым отдельным моногенным состоянием. Примером такого синдрома является Xp21-сопряженный генный синдром, или недостаточность комплекса глицеролкиназы (НГК) (MIM 300474) [1—3]. В регионе Xp21.2—p21.3 расположены друг за другом гены глицеролкиназы (GK), врожденной гипоплазии надпочечников (NROB1) и дистрофина (DMD). Делеции участка X-хромосомы может приводить к развитию нескольких моногенных заболеваний у одного пациента, в том числе первичной надпочечниковой недостаточности с гипогонадотропным гипогонадизмом в результате делеции гена NROB1, миодистрофии Дюшенна (или более легкого варианта — миодистрофии Беккера) в результате делеции гена дистрофина, умственной отсталости в результате делеции гена GK. Представляем клиническое наблюдение — случай сочетания миопатии, надпочечниковой недостаточности и умственной отсталости, связанный с делецией Xp21.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, миодистрофия Дюшенна, дефект глицеролкиназы, делеция Xp21.

A case report of concomitant myopathy, adrenal insufficiency, and mental retardation linked with deletion of Xp21

© Elizaveta M. Orlova^{1,2}, Marina V. Kurkina³, Leila S. Sozaeva¹, Maria A. Kareva¹, Ilya V. Kanivets⁴, Anna V. Antonets⁴, Ekaterina Yu. Zakharova^{1,3}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia; ⁴Research Center for Medical Genetics «Genomed», Moscow, Russia

Contiguous gene syndromes (CGS) are the disorders caused by chromosomal abnormalities: deletions, duplications, or other complex rearrangements that alter gene dosage. Initially, before their chromosomal nature is elucidated, they may be misdiagnosed as monogenic disorders depending on the leading clinical symptom cluster. The altered chromosomal region in individuals with this condition is typically less than 5 Mb in size and sometimes cannot be identified by conventional karyotyping. Patients present with signs of the diseases associated with each individual monogenic disorder. The Xp21-linked genetic syndrome, or glycerol kinase deficiency (GKD) (MIM 300474), is an example of this syndrome [1–3]. The genes coding for glycerol kinase (GK), congenital adrenal hypoplasia (NROB1), and dystrophin (DMD) follow each other in the Xp21.2–p21.3 region. Deletions of an X-chromosome region may cause several monogenic disorders in one patient, including primary adrenal insufficiency and hypogonadotropic hypogonadism as a result of deletion in the NROB1 gene, Duchenne muscular dystrophy (or a milder form, Becker muscular dystrophy) resulting from deletion in the dystrophin gene, and mental retardation as a result of deletion in the glycerol kinase gene. We report a case of concomitant myopathy, adrenal insufficiency, and mental retardation linked with deletion of Xp21.

Keywords: adrenal insufficiency, duchenne muscular dystrophy, glycerol kinase deficiency, deletion of Xp21.

Впервые данный синдром был описан в 1977 г. Е. McCabe и соавт. [1], которые наблюдали двух братьев 2 и 5 лет с повышенной экскрецией глицерина, задержкой роста, умственной отсталостью и остеопорозом. Позже у них была выявлена надпочечниковая недостаточность и миопатия [2]. В. Wieringa и соавт. [3, 4] выявили делецию участка X-хромосомы, соответствующей локусу Xp21 в семье, описанной ранее, у братьев с комбинацией миопатии Дюшенна, гипоплазии надпочечников и недостаточности глицеролкиназы. В дальнейшем были опубликованы новые случаи [5–7] комбинированной недоста-

точности глицеролкиназы, надпочечниковой недостаточности (НН), миопатии с делецией Xp21.3—p21.2.

На сегодняшний день в литературе описано около 100 больных из 78 семей с данным синдромом и различными по протяженности делециями, у которых имеется сочетание миодистрофии Дюшенна и первичной НН, а также другие проявления (в зависимости от набора делетированных генов) [8].

Специфического и эффективного лечения миодистрофии Дюшенна в настоящее время не существует, хотя предпосылки имеются [8–10]. Первич-

ная НН при своевременной диагностике может быть успешно компенсирована заместительной гормональной терапией. Тем не менее при поздней диагностике и неадекватном лечении нередкой причиной смерти пациентов является острый адреналовый криз.

Первичная НН у пациентов с делециями X-хромосомы связана с гипоплазией надпочечников в результате делетирования гена *NROB1*, расположенного на этом участке. НН в этих случаях, как правило, проявляется на первом месяце жизни сольтергующим кризом, отсутствием набора массы тела, частыми срыгиваниями, крипторхизмом. Однако описано много случаев поздней (после 3 лет) манифестации симптомов НН [8]. Данный вариант НН сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом, который можно установить только либо в период мини-пубертата в первые месяцы жизни, либо уже в пубертатном возрасте. Хотя внутриутробный дефицит гонадотропинов и тестостерона часто приводит к крипторхизму, возможно, правильное строение наружных половых органов [8]. В таблице приведены клинические проявления и патогенетические механизмы каждого из заболеваний, входящих в данный синдром.

Диагностика компонентов заболевания

Первичная НН диагностируется на основании низкого уровня кортизола в сочетании с высоким уровнем АКТГ или низкого уровня кортизола (<500 нмоль/л) при пробе с синактеном.

Гипогонадотропный гипогонадизм диагностируется только в период мини-пубертата (до 6 мес у мальчиков) или после 13 лет на основании отсутствия клинических признаков полового развития, низкого уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона, отсутствия повышения ЛГ и ФСГ при введении аналога ГнРГ.

Определение глицерина в моче — быстрый, простой метод диагностики недостаточности глицеролкиназы (НГК). Глицерин легко может быть обнаружен методом ГХ-МС при скрининге на органические ацидурии [11].

Описание случая

Мальчик от неродственного брака родился в срок путем кесарева сечения с массой тела 3000 г (SDS -1,34) и длиной тела 50 см (SDS -0,38). Оценка по шкале Апгар составила 7—8 баллов. При рождении у ребенка был выявлен левосторонний крипторхизм. На 18-й день жизни ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных в связи с клиническими признаками генерализованных судорог, генерализованной везикулопустулезной сыпи.

В дальнейшем отмечалась резкая задержка психомоторного развития: начал сидеть с 9 мес, стоять с

2 лет, ходить с 4 лет, говорить отдельные слова с 3 лет. Задержка психомоторного развития расценивалась как проявление органического поражения ЦНС и детского церебрального паралича. Многократно определялось повышение уровня печеночных трансаминаз до 150—200 Ед/л, что расценивалось как гепатит неясной этиологии. Ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту. Вирусные гепатиты были исключены. Дальнейшее обследование не проводилось.

В семейном анамнезе отсутствовали какие-либо заболевания нервной системы или другие тяжелые заболевания. Мальчик был единственным ребенком в семье.

В возрасте 3 лет 8 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции у мальчика развилась неукротимая рвота, вялость, потеря сознания. При обследовании были выявлены гиперкалиемия (6,3 ммоль/л), гипонатриемия (129 ммоль/л), высокий уровень АКТГ (380 пг/мл), что свидетельствовало о первичной НН. Уровень кортизола составлял 407 нмоль/л, однако исследование, по-видимому, было проведено на фоне терапии глюкокортикоидами, что снижает информативность результата. Была назначена постоянная заместительная терапия глюкокортикоидами [гидрокортизон (кортеф) в дозе 6 мг/м² с дальнейшим увеличением дозы до 14 мг/м²], препараты минералокортикоидов не назначались. На фоне лечения не было признаков НН, кроме выраженной мышечной слабости.

В 6 лет пациент впервые поступил в Институт детской эндокринологии ЭНЦ. При осмотре обращало на себя внимание отставание в росте (рост 103,3 см, SDS роста -2,89), особенности фенотипа (гипотелоризм, микрогнатия, лопухость), задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, отсутствие левого яичка в мошонке и в паховом канале. Кожные покровы были светлыми без гиперпигментации. Мальчик был очень малоподвижным, неактивным, в основном сидел на кровати, отмечались изменение походки (ходил на выпрямленных ногах «на носках», «утиная» походка), отмечался поясничный лордоз, мышечная слабость, гипертрофия икроножных мышц, не мог самостоятельно подняться из положения сидя или лежа, поднимался из положения на коленях, опираясь на руки и с посторонней помощью (положительная проба Говерса).

В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня АСТ до 154 Ед/л, АЛТ до 218 Ед/л, ЛДГ до 811 Ед/л, КФК до 21 725 Ед/л, триглицеридов до 5,29 ммоль/л. Общий холестерин, креатинин, мочевины, общий билирубин и электролиты оставались в пределах нормальных значений. При УЗИ органов брюшной полости было обнаружено увеличение печени без изменений ее структуры. На основании проявлений миодистрофии и резко повышенного уровня КФК была заподозрена миопатия. По-

Составляющие Xp21 сопряженного генного синдрома

Заболевание	Ген	Функция	Клинические проявления	Биохимические маркеры
Недостаточность комплекса глицеринкиназы	<i>GK</i> (MIM 300474)	Фосфорилирование глицерина в АТФ-зависимой реакции	Юношеская (симптоматическая) форма НГК обусловлена точечными мутациями в гене <i>GK</i> , что становится причиной эпизодической рвоты, ацидоза и ухудшения состояния центральной нервной системы, включая ступор и кому. Взрослая (бессимптомная) форма НГК также обусловлена точечными мутациями. Это «доброкачественная» форма. Может быть выявлена случайно при диагностировании псевдогипертриглицеридемии	Повышение концентрации глицерина в моче
Миопатия Дюшенна	<i>DMD</i> (MIM 300377)	Кодирует белок дистрофин, являющийся структурной составляющей мышечной ткани и обеспечивающий структурную стабильность дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (ДАГ-комплекс)	Прогрессирующая проксимальная слабость мышц ног и таза, связанная с потерей мышечной массы, постепенное вовлечение мышц верхних конечностей, туловища, псевдогипертрофия (увеличение икроножных и дельтовидных мышц), низкая выносливость, положительная проба Говерса. Большинство пациентов, даже старше 12 лет, не могут передвигаться без инвалидной коляски	Высокий уровень КФК в крови
Врожденная гипоплазия надпочечников	<i>DAX1</i> (<i>NROB1</i>) (MIM 300473)	Участвует в правильном формировании надпочечника. Уникальная функция <i>NROB1</i> как ядерного рецептора в том, что он регулирует синтез белка, ингибирующего транскрипцию других ядерных рецепторов	Первичная НН с раннего возраста в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (часто крипторхизм при рождении)	Низкий уровень кортизола, высокий уровень АКТГ, высокий уровень ренина, высокий уровень калия, низкий уровень натрия в крови Низкий уровень ЛГ, ФСГ, тестостерона (измеряются у подростка после 13 лет)

казатели игольчатой миографии мышц нижних конечностей также соответствовали признакам миопатии. Была заподозрена наследственная миодистрофия Дюшенна (или ее более легкий вариант — миодистрофия Беккера).

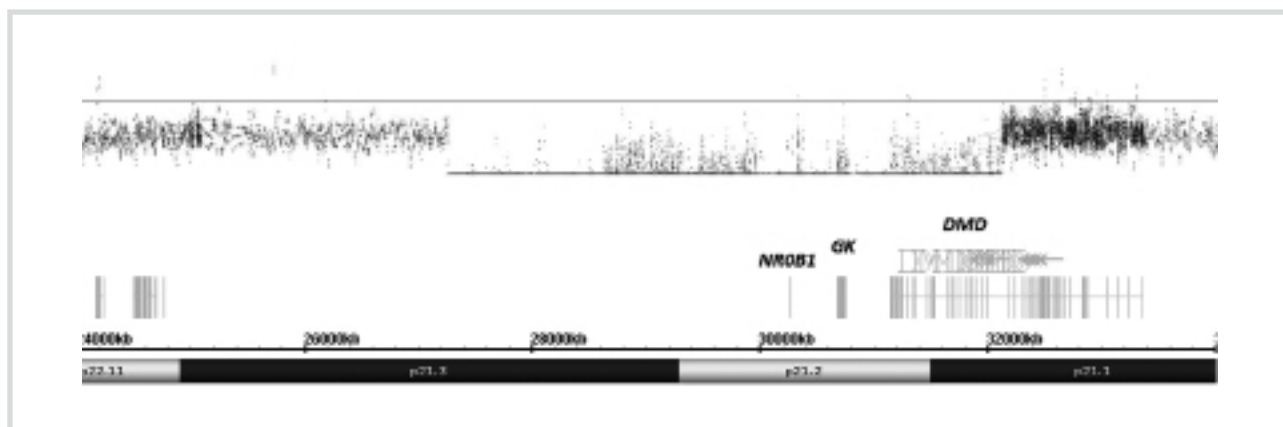
На момент обследования ребенок получал терапию кортефом 14 мг/м², препараты минералокортикоидов не получал. Уровень АКТГ на фоне лечения кортефом был 20 пг/мл, уровень прямого ренина значительно повышен (325 мкМЕ/мл). Была проведена проба с синактеном на фоне снижения дозы кортефа и заменой его на дексаметазон. Максимальный уровень кортизола на фоне пробы 109 нмоль/л, что подтвердило первичную хроническую НН.

Учитывая наличие у мальчика первичной НН, которая проявилась в возрасте до 5 лет, и поражение нервной системы, прежде всего необходимо было исключить X-сцепленную адренолейкодистрофию. Однако наличие крипторхизма в сочетании с миодистрофией Дюшенна и умственной отсталостью позволило сразу предположить врожденную гипоплазию надпочечников в результате дефекта гена *NROB1*. Учитывая близкое расположение генов дистрофина и глицеролкиназы к гену *NROB1*, мы предположили наличие делеции участка X-хромосомы, содержаще-

го эти гены. Дефектом глицеролкиназы можно было объяснить задержку психомоторного развития и высокий уровень триглицеридов (псевдотриглицеридемия; глицерин стандартными методами определяется в крови как триглицериды). Дефектом гена дистрофина можно было объяснить миопатию, а точнее мышечную дистрофию Дюшенна.

При ГХ-МС органических кислот мочи было выявлено увеличение концентрации глицерина (389,74 мМ/М) и креатинина. Повышение концентрации глицерина характерно для НГК. В базах данных <http://metagene.de> и <http://www.hmdb.ca> уровень глицерина при НГК составляет от 90 до 28 000 мМ/М.

Было получено добровольное согласие родителей пациента на генетическое исследование. В результате хромосомного микроматричного анализа (микроматрица Cytoscan HD, Affymetrix, США) выявлена гемизиготная делеция участка короткого плеча X-хромосомы с позиции 27242551 до позиции 32110378, захватывающая регионы Xp21.1—p21.3, размер делеции составил 4 867 827 п.н. Молекулярный кариотип (согласно ISCN 2016): arr[hg19] Xp21.3p21.1(27242551_32110378)x0. В районе дисбаланса расположены гены: *MAGEB10*, *IL1RAPL1*,



Делеция участка короткого плеча X-хромосомы.

MAGEB2, MAGEB3, MAGEB4, MAGEB1, NR0B1, GK, TAB3, FTHL17, DMD (см. рисунок).

Обсуждение

Редкие наследственные заболевания часто диагностируются с большим опозданием. У нашего пациента была поздно диагностирована миодистрофия Дюшенна, которую ошибочно принимали за детский церебральный паралич. Хотя первичная НН была установлена в 3 года 8 мес, дифференциально-диагностического поиска ее причины не проводилось. Сочетание поражения нервной системы с НН позволяет предполагать синдромальную патологию. С помощью специалиста-генетика на основании анализа клинических проявлений можно ограничить спектр заболеваний для дифференциальной диагностики и провести уточняющие биохимические и молекулярно-генетические исследования.

Протяженные или «сопряженные» генные синдромы (CGS) — заболевания, обусловленные хромосомными нарушениями: делециями, дупликациями или другими сложными перестройками, которые приводят к изменению дозы гена. Клинически они могут вначале приниматься за моногенные заболевания (в зависимости от ведущего симптомокомплекса). Хромосомный участок, который изменяется при данных состояниях, обычно имеет размер <5 Mb и не всегда может быть идентифицирован при стандартном анализе кариотипа. Примером такого синдрома является Xp21-сопряженный генный синдром, который был установлен в нашем случае. В регионе Xp21.2—p21.3 расположены друг за другом гены глицеролкиназы (*GK*), врожденной гипоплазии надпочечников (*NR0B1*) и мышечной дистрофии Дюшенна (*DMD*). Именно эти клинические проявления имелись у нашего пациента.

В делецию в данном случае вовлечены также несколько генов меланомы: *MAGEB10, MAGEB2, MAGEB3, MAGEB4, MAGEB1*. Заболеваний, связан-

ных с мутациями в данных генах, не описано. Они экспрессируются в основном в ткани яичка и/или плаценте [12]. Фенотипические проявления делеции кластера генов *MAGEB* или *FTHL17* пока неизвестны и, вероятно, их сложно охарактеризовать у пациентов с ведущими тяжелыми неврологическими и психическими нарушениями.

Точный молекулярный диагноз, который был поставлен нашему пациенту, имеет огромное значение не только для лечения самого ребенка, но и для семьи. Если носителем этого генетического дефекта является мать, риск рождения мальчика с такой же патологией составляет 50%. В этих случаях возможна пренатальная или преимплантационная диагностика. Эффективного специфического лечения миодистрофии Дюшенна пока не существует, средняя продолжительность жизни пациентов составляет 20—30 лет, большинство из них к 12—15 годам не могут передвигаться самостоятельно [8—10].

Заключение

Делеции участка X-хромосомы могут приводить к развитию нескольких моногенных заболеваний у одного пациента, в том числе первичной надпочечниковой недостаточности с гипогонадотропным гипогонадизмом в результате делеции гена *NR0B1*, миодистрофии Дюшенна (или более легкого варианта — миодистрофии Беккера) в результате делеции гена дистрофина, умственной отсталости в результате делеции гена глицеролкиназы. Не исключено, что некоторые клинические проявления делеции других генов, расположенных на том же участке X-хромосомы, остаются нераспознанными.

У всех пациентов с подозрением на дефект гена *NR0B1* необходимо исследовать уровень КФК, триглицеридов, а также проводить анализ органических кислот в моче методом ГХ-МС.

Диагностика этого редкого генетического синдрома чрезвычайно важна для тактики ведения па-

циента, а также для консультирования семьи с целью планирования будущей беременности и обсуждения пренатальной или преимплантационной диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Пациент обследован в рамках госпитализации в стационар. Исследование глицерина в моче ме-

тодом ГХ-МС проводилось при поддержке фонда КАФ по программе «Альфа-Эндо».

Согласие пациента. Авторы получили письменное согласие родителей пациента на публикацию медицинских данных в рамках данной статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- McCabe ER, Fennessey PV, Guggenheim MA, et al. Human glycerol kinase deficiency with hyperglycerolemia and glyceroluria. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;78(4):1327-1333.
- Guggenheim MA, McCabe ER, Roig M, et al. Glycerol kinase deficiency with neuromuscular, skeletal, and adrenal abnormalities. *Ann Neurol.* 1980;7(5):441-449. doi: 10.1002/ana.410070509
- Wieringa B, Hustinx T, Scheres J, et al. editors. Glycerol kinase deficiency syndrome explained as X-chromosomal deletion. In: *Cytogenetics and cell genetics.* Basel (Switzerland): Karger; 1985.
- Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr.* 1986;109(2):231-241.
- Patil S, Bartley J, Murray J, et al. editors. X-linked glycerol kinase, adrenal hypoplasia and myopathy maps at xp21. *Cytogenetics and cell genetics.* Basel (Switzerland): Karger; 1985.
- Stuhrmann M, Heilbronner H, Reis A, et al. Characterisation of a xp21 microdeletion syndrome in a 2-year-old boy with muscular dystrophy, glycerol kinase deficiency and adrenal hypoplasia congenita. *Hum Genet.* 1991;86(4):414-415.
- Muscattelli F, Strom TM, Walker AP, et al. Mutations in the DAX-1 gene give rise to both x-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature.* 1994;372(6507):672-676. doi: 10.1038/372672a0
- Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules.* 2015;20(10):18168-18184. doi: 10.3390/molecules201018168
- Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* 2016;53(3):145-151. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103387
- Strehle EM, Straub V. Recent advances in the management of duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child.* 2015;100(12):1173-1177. doi: 10.1136/archdischild-2014-307962
- Hellerud C, Wramner N, Erikson A, et al. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr.* 2004;93(7):911-921. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb02689.x
- Lurquin C, de Smet C, Brasseur F, et al. Two members of the human mageb gene family located in xp21.3 are expressed in tumors of various histological origins. *Genomics.* 1997;46(3):397-408. doi: 10.1006/geno.1997.5052

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Созаева Лейла Салиховна [Leila S. Sozaeva, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; eLibrary SPIN: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com

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

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

Куркина Марина Владимировна [Marina V. Kurkina]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7938-7196>; eLibrary SPIN: 4152-2221; e-mail: kurkina_marina87@mail.ru

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н. [Ekaterina Yu. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7938-7196>

Канивец Илья Вячеславович [Ilya V. Kanivets, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5821-9783>; e-mail: dr.kanivets@genomed.ru

Антонец Анна Валерьевна, к.м.н. [Anna V. Antonets, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8074-1890>; e-mail: a.antnts@geno-med.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.03.2017. Одобрена к публикации: 27.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Орлова Е.М., Куркина М.В., Созаева Л.С., Карева М.А., Канивец И.В., Антонец А.В., Захарова Е.Ю. Случай сочетания миопатии, надпочечниковой недостаточности и умственной отсталости, связанный с делецией Xp21 // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 329—333. doi: 10.14341/probl2017635329-333

TO CITE THIS ARTICLE:

Orlova EM, Kurkina MV, Sozaeva LS, Kareva MA, Kanivets IV, Antonets AV, Zakharova EYu. A case report of concomitant myopathy, adrenal insufficiency, and retardation linked with deletion of Xp21. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(5):329-333. doi: 10.14341/probl2017635329-333