

## Семейный случай нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с полидактилией, ассоциированный с дефектом гена *FGFR1*

© М.В. Герасимова\*, Н.Ю. Калинин, Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм — группа преимущественно моногенных заболеваний, связанных с нарушением выработки, секреции и/или действия ГнРГ, приводящих к выраженной задержке или отсутствию пубертата. Для данной группы заболеваний характерна клиническая и генетическая гетерогенность. На сегодняшний день известно порядка 30 генов-кандидатов, ассоциированных с развитием различных форм вторичного гипогонадизма. Верификация формы врожденного гипогонадотропного гипогонадизма возможна лишь с помощью молекулярно-генетической диагностики. Точная диагностика необходима для прогнозирования течения заболевания и выбора корректной тактики ведения пациента. Приводим описание семейного случая нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма и позднего пубертата, ассоциированного с дефектом гена *FGFR1*. Данный случай интересен яркими фенотипическими проявлениями и их высокой концентрацией в родословной пробанда. Также интерес вызывает нетипичный для дефектов в данном гене фенотип. Молекулярно-генетическое исследование проведено методом секвенирования нового поколения с использованием авторской панели праймеров и полупроводникового секвенатора PGM (Ion Torrent). Подтверждение выявленной мутации и исследование родственника пробанда выполнено по методу Сенгера. У обоих пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене *FGFR1*, ранее описанная при синдроме Кальмана.

*Ключевые слова:* нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм, *FGFR1*, полидактилия, поздний пубертат, семейный случай, клинический случай, секвенирование нового поколения.

### Familial case of normosmic hypogonadotropic hypogonadism with polydactyly, associated with defect of *FGFR1* gene

© Maria V. Gerasimova\*, Natalya Yu. Kalinchenko, Evgeniy V. Vasiliev, Vasily M. Petrov, Anatoliy N. Tiulpakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Congenital isolated hypogonadotropic hypogonadism refers to a group of predominantly monogenic diseases associated with impaired production, secretion, and/or action of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which leads to a pronounced delay or absence of puberty. Clinical and genetic heterogeneity is typical of this group of diseases. To date, about 30 candidate genes associated with the development of various forms of secondary hypogonadism are known. Congenital hypogonadotropic hypogonadism can be verified only using molecular genetic diagnostics. The correct diagnosis is necessary for predicting the disease course and choosing the proper approach for managing the patient. We describe a familial case of normosmic hypogonadotropic hypogonadism and late puberty associated with a mutation in the *FGFR1* gene. The case is interesting because of pronounced phenotypic manifestations and their high concentration in the proband's family history. Also of interest is the phenotype untypical of mutations in this gene. The molecular genetic study was performed using new generation sequencing with the authors' panel of primers and a PGM semiconductor sequencer (Ion Torrent). The Sanger method was used to confirm the identified mutation and examine the proband's relative. In both patients, a heterozygous mutation in the *FGFR1* gene, previously described in Kallmann syndrome, was detected.

*Keywords:* normosmic hypogonadotropic hypogonadism, *FGFR1*, polydactyly, delayed puberty, familial case, case report, next-generation sequencing.

Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм (ГГ) — группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями более, чем в 30 генах. Установление точной молекулярно-генетической причины заболевания позволяет как прогнозировать течение болезни (так как при ряде форм возможно позднее самостоятельное растормаживание гипоталамо-гипофизарной системы), так и ожидать сопутствующих нарушений других органов и систем.

Одним из генов, мутации в котором приводят к развитию ГГ, является ген рецептора фактора роста фибробластов 1-го типа (*FGFR1*). Кодируемый данным геном белок *FGFR1* одновременно участвует в развитии и дифференцировке нескольких органов и

систем. Семейство факторов роста фибробластов (FGF) и соответствующие лиганды экспрессируются почти во всех тканях организма и играют важную роль в процессах эмбрио- и органогенеза, клеточной пролиферации, дифференциации и миграции, а в постнатальном периоде функционируют как гомеостатические факторы (ауто- или паракринные), регулирующие обмен веществ [1–6]. Члены семейства FGF являются высоко консервативными молекулами и различаются уровнем экспрессии в разных тканях. Полноценная структура белка необходима для осевого роста организма в эмбриональном периоде, развития скелетной системы и ГнРГ-продуцирующих нейронов.

Большинство идентифицированных мутаций в гене *FGFR1* сопряжены с развитием синдрома Кальмана (из сопутствующих проявлений возможна уни-/билатеральная агенезия почек, бимануальные синкинезы, агенезия зубов, готическое небо, патологии дистальных отделов скелета в виде клино-/полидактилии); реже эти мутации ассоциированы с нормосмическим ГГ. Тип наследования заболевания аутосомно-доминантный; возможен дигенный тип наследования в сочетании с другими генами.

Представлен редкий случай семейного нарушения полового созревания с разной степенью пенетрантности (поздний пубертат или нормосмический гипогонадотропный гипогонадизм) в сочетании с двусторонней полидактилией кистей и стоп в результате дефекта гена *FGFR1*.

### Описание случая

Пациент впервые был направлен в ФГБУ ЭНЦ в возрасте 17,5 года в связи с жалобами на недоразвитие наружных гениталий и задержку полового развития. Жалоб на снижение обоняния не предъявлял. Ранний анамнез без особенностей, травм, оперативных вмешательств в области головы или половых органов не было.

Родители пробанда и известные родственники второй линии практически здоровы, однако у деда и его родных братьев (двоюродные деды для нашего пациента) по материнской линии в анамнезе поздний пубертат, двусторонняя полидактилия кистей и/или стоп. Дед в 17 лет был обследован по поводу низкого роста и отсутствия пубертата, в течение 1 года получал заместительную гормональную терапию без эффекта, в 20 лет имели место самостоятельный ростовой скачок и начало полового созревания. О родных братьях деда также известно, что у них был поздний пубертат (18–20 лет).

При осмотре пациента: рост 160,5 см (SDS=-2,11), масса тела 46 кг (SDS ИМТ=-1,75), евнухоидное телосложение — длина туловища 81,7 см (SDS=-3,49), длина ног 78,8 см (SDS=-0,57). Обращал на себя внимание необычный фенотип с множественными стигмами дизэмбриогенеза: макротия, выступающее положение в сочетании с диспластичностью ушных раковин, широкая шея, длинный фильтр, гипоплазия скуловых костей, умеренная микрогнатия, сколиоз, нарушение прикуса, двусторонняя полидактилия кистей и стоп в анамнезе (на момент осмотра в местах удаления добавочных пальцев послеоперационные рубцы), брахидактилия, плоскостопие. Половое развитие по Таннеру G1, P2, микропенис, яички в мошонке, d=s=3–4 мл. Аналогичный фенотип с множественными малыми аномалиями развития отмечался и у родного деда пациента по материнской линии.

В ходе лабораторно-инструментального обследования был определен костный возраст пациента (12 лет), выявлено снижение уровней ЛГ до 0,2 Ед/л (референсный интервал 2,5–10,0), ФСГ до 0,5 Ед/л (2,0–9,2), тестостерона до 0,25 нмоль/л (12,1–30,0) при нормальном содержании других тропных гормонов гипофиза, что позволило исключить гипопитуитаризм и предположить наличие на момент обследования пациента ГГ. С целью подтверждения вторичного характера гипогонадизма была проведена проба с аналогом ГнРГ, в ходе которой максимальный подъем ЛГ составил 4,5 Ед/л, а ФСГ — 28,1 Ед/л. С одной стороны, эти данные подтверждали диагноз, но с другой — высокий подъем ФСГ мог свидетельствовать и о возможном более позднем начале полового созревания, особенно при столь значимом отставании костного возраста.

Учитывая отягощенный семейный анамнез (сочетание позднего пубертата с двусторонней полидактилией и множественными малыми аномалиями развития у родного и двоюродных дедов по материнской линии), было предположено моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование панели генов, ассоциированных с развитием ГГ. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели праймеров, разработанной в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ (Ion Ampliseq Custom DNA Panel, «Life Technologies», США). Панель включает кодирующие области следующих генов: *CHD7*, *DNMT3L*, *DUSP6*, *FGF17*, *FGF8*, *FGFR1*, *FLRT3*, *GNRH1*, *GNRHR*, *HS6ST1*, *IL17RD*, *INSL3*, *KAL1*, *KISS1*, *KISS1R*, *LHB*, *NELF*, *POLR3B*, *PROKR2*, *RBM28*, *SEMA3A*, *SPRY4*, *TACR3*, *WDR11*, *GREAT*, *TAC3*, *KAL4*, *NR0B1*, *POLR3A*, *MKRN3*. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, «Life Technologies», США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проведена с помощью программного модуля Torrent Suite 4,1 (Ion Torrent, «Life Technologies», США) и пакета программы Annovar (версия 2014 Nov 12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>) [Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: Functional annotation of genetic variants from next-generation sequencing data *Nucleic Acids Research*, 2010;38:e164]. Выявлена гетерозиготная мутация с.304G>A.p.V102I в гене *FGFR1*, которая описана при синдроме Кальмана [7]. Методом прямого секвенирования по Сенгеру аналогичная мутация найдена у родного деда пробанда по материнской линии.

С целью маскулинизации и улучшения психосоциальной адаптации пациента была назначена заместительная терапия препаратами тестостерона в по-

ловинной возрастной дозе. Выбранная тактика лечения и отказ от назначения гонадотропинов обусловлены возможностью самостоятельного развития пубертата в более позднем возрасте (учитывая результаты пробы с аналогом ГнРГ и самостоятельный поздний пубертат у родного деда с аналогичной мутацией).

## Обсуждение

Впервые мутации в гене *FGFR1*, приводящие к полной потере функции белка, описаны у пациентов с синдромом Кальмана в 2003 г. [8]. В этом же исследовании были описаны мутации, не приводящие к потере функции белка, характерные для случаев краниосиностоза. Авторы предположили, что X-сцепленный *KALI*, кодирующий аносмин-1, активно участвует в FGF-опосредованной передаче сигнала; это может объяснять более высокую распространенность заболевания среди мужчин. N. Pitteloud и соавт. [9] исследовали структуру гена *FGFR1* у 7 неродственных пациентов с нормосмическим ГГ; у троих были идентифицированы гетерозиготные мутации, приводящие к потере функции белка. У 2 из этих пациентов были родственники с изолированной аносмией и срединными дефектами. S. Seminara и соавт. [10] исследовали 2 сестер с нормосмическим ГГ, и у обеих имелось сочетание гетерозиготной миссенс-мутации в гене *FGFR1* с ранее выявленными гетерозиготными мутациями в гене *GNRHR*. Аналогичный дефект *FGFR1* был выявлен у отца девочек, имевшего поздний пубертат в анамнезе. В 2007 г. N. Pitteloud и соавт. [11] выявили идентичную гетерозиготную миссенс-мутацию в гене *FGFR1* у пробанда с синдромом Кальмана, его отца (поздний пубертат в анамнезе, выраженная аносмия), матери (клинодактилия, синдром Дуэйна), сестры (дефекты срединной линии) и брата (клинодактилия). Эта находка наглядно показала вариабельность фенотипических проявлений в рамках одного генетического дефекта. В работе T. Raivio и соавт. [12] из 134 больных с нормосмическим изолированным ГГ гетерозиготные мутации в гене *FGFR1* были выявлены у 9 (7%) человек, у 5 из них — в составе дигенных дефектов (с участием *GNRHR*, *PROKR2*, *FGF8*).

К настоящему моменту в гене *FGFR1* описано 153 дефекта, большая часть которых является миссенс-мутациями ( $n=116$ ); отмечено также небольшое количество дефектов сплайсинга ( $n=12$ ), раз-

личных делеций ( $n=14$ ) и вставок ( $n=8$ ). Подавляющее большинство дефектов ассоциируется с синдромом Кальмана ( $n=110$ ), гораздо меньшее количество ( $n=30$ ) — с нормосмическим изолированным ГГ [13]. Фенотипические проявления гипогонадизма варьируют от позднего пубертата до тяжелой недостаточности ГнРГ, с рождения проявляющейся недоразвитием наружных гениталий, аносмией, отсутствием самостоятельного пубертата. Корреляции между типом мутации и степенью выраженности гипогонадизма и наличием сопутствующих дефектов не отмечено. В рамках одного генотипа возможна широкая вариабельность фенотипа. Характерно сочетание гипогонадизма с дефектами развития конечностей, в частности с клино- и полидактилией. Также с дефектами в данном гене ассоциировано множество редких фенотипов — синдром Хартсфилда, синдром Джексона—Вейса, синдром Пфайфера, остеоглофоническая дисплазия, энцефалокраниокутанеальный липоматоз, тригоноцефалия I типа [14]. Все указанные синдромы наследуются по аутосомно-доминантному типу.

Выявленная нами мутация описана ранее в рамках семейного случая синдрома Кальмана [7]. Однако в указанной публикации сопутствующие аномалии развития (дефекты дистальных отделов скелета), выявленные у нашего пациента, не упоминаются. Описанный случай демонстрирует важность генетического консультирования семей с любой моногенной нозологией. Риск рождения детей с данной патологией у пациентов с мутациями в гене *FGFR1* составляет 50%. В связи с этим необходимо информировать пациентов о последствиях генетических нарушений и всех возможных клинических проявлениях заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Согласие пациента.** Добровольные согласия пациентов на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии» получены.

**Благодарности.** Выражаем благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении исследования.

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

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста — Наумова М.В., Калинин Н.Ю.; проведение молекулярно-генетического исследования — Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015;4(3):215-266. doi: 10.1002/wdev.176
2. Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signaling through the lens of structural biology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(3):166-180. doi: 10.1038/nrm3528
3. Goetz R, Dover K, Laezza F, et al. Crystal structure of a fibroblast growth factor homologous factor (FHF) defines a conserved surface on FHFs for binding and modulation of voltage-gated sodium channels. *J Biol Chem.* 2009;284(26):17883-17896. doi: 10.1074/jbc.M109.001842
4. Powers C. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr Relat Cancer.* 2000;7(3):165-197. doi: 10.1677/erc.0.0070165
5. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol.* 2001;2(3):REVIEWS3005. PMC138918
6. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(2):139-149. doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.001
7. Albuissou J, Pecheux C, Carel JC, et al. Kallmann syndrome: 14 novel mutations in KAL1 and FGFR1 (KAL2). *Hum Mutat.* 2005;25(1):98-99. doi: 10.1002/humu.9298
8. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(4):463-465. doi: 10.1038/ng1122
9. Pitteloud N, Acierno JS, Jr., Meysing A, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause both Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(16):6281-6286. doi: 10.1073/pnas.0600962103
10. Seminara SB, Beranova M, Oliveira LM, et al. Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):556-562. doi: 10.1210/jcem.85.2.6357
11. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, et al. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007;117(2):457-463. doi: 10.1172/JCI29884
12. Raivio T, Sidis Y, Plummer L, et al. Impaired fibroblast growth factor receptor 1 signaling as a cause of normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4380-4390. doi: 10.1210/jc.2009-0179
13. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Fibroblast growth factor receptor 1 [Internet]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=FGFR1>
14. Online Mendelian Inheritance in Man. Fibroblast growth factor receptor 1; FGFR1 [Internet]. <http://omim.org/entry/136350?search=FGFR1&highlight=fgfr1>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Герасимова Мария Владимировна [Maria V. Gerasimova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1599-6632>; eLibrary SPIN: 4958-2870; e-mail: keiden1988@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна — к.м.н. [Natalya U. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Васильев Евгений Витальевич — к.б.н. [Evgeniy V. Vasiliev, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3780-3758>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

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

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

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 11.07.17. Одобрена к публикации: 21.08.17.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Герасимова М.В., Калинченко Н.Ю., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Семейный случай нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма в сочетании с полидактилией, ассоциированный с дефектом гена *FGFR1*. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 38–41. doi: 10.14341/probl8706

## TO CITE THIS ARTICLE:

Gerasimova MV, Kalinchenko NYu, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Familial case of normosmic hypogonadotropic hypogonadism with polydactyly, associated with defect of *FGFR1* gene. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(1):38-41. doi: 10.14341/probl8706