

Синдром изолированного гипофиза

Расширенный реферат статьи Vergier J., Castinetti F., Saveanu A., Girard N., Brue T., Reynaud R. Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations // *Eur J Endocrinol.* 2019; 181 (5): R199–R209.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

Резюме

Синдром изолированного гипофиза (СИГ) — врожденный анатомический дефект гипофиза. Этот синдром является антенатальным дефектом развития, принадлежащим к спектру фенотипа голопрозэнцефалии. Данный синдром неоднороден в клинических, биологических и радиологических проявлениях и характеризуется следующей триадой: тонкая (< 1 мм) или прерванная ножка гипофиза, соединяющий его с гипоталамусом, отсутствие задней доли гипофиза и гипоплазия или аплазия передней его доли. В данном обзоре представлены современные знания о сложном патогенезе, механизмы которого до сих пор остаются неясными. Современные данные свидетельствуют о генетическом происхождении ранних мутаций генов развития механизмов наследования и влияния окружающей среды, что ставит СИГ на пересечении между менделевыми и многофакторными заболеваниями. Фенотип, связанный с СИГ, является высокогетерогенным с высокой частотой различных сочетаний гормонального дефицита, иногда связанного с врожденными дефектами гипофиза. Возраст начала варьируется, но типичным проявлением является эволюционный комбинированный дефицит гормонов передней доли гипофиза в детском возрасте, приводящий впоследствии к пангипопитуитаризму. Поэтому наблюдение пациентов на протяжении всей жизни важно для адекватного лечения заболевания.

Введение

Развитие гипофиза это сложный эмбриональный процесс с участием нейроэктодермы, необходимой для формирования функционально различных долей — передней и задней. Многие аспекты эмбриогенеза гипофиза стали лучше понятны за последние десятилетия. Формирование гипофиза и последующая дифференциация требует целого каскада передачи сигналов с точными взаимодействиями транскрипционных факторов, выступающих в качестве активаторов или репрессоров с точным пространственно-временным выражением [1].

Поскольку дифференцированная железа содержит специализированные типы клеток, которые вырабатывают гормоны для регулирования основных физиологических функций в ответ на сигналы от гипоталамуса, нарушение физиологического эмбрионального развития приводит к врожденному гипопитуитаризму.

Синдром изолированного гипофиза (СИГ, ORPH 95496 [2]) впервые было описан в 1987 г. как эктопия задней доли гипофиза, что является наряду с прерванной ножкой принципиальной особенностью синдрома [3]. Диагноз подтверждается с

помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая является методом выбора контроля размеров, формы и микроструктуры гипофиза у пациентов [4]. Улучшенное разрешение МРТ помогает отличить тонкую и поврежденную ножку гипофиза. Синдром изолированного гипофиза характеризуется тонкой или поврежденной ножкой гипофиза, соединяющей его с гипоталамусом, эктопией задней доли гипофиза и гипо- или аплазией передней доли. За последние десятилетия определение СИГ несколько расширилось, и теперь включает пациентов с характерными изменениями (например, эктопия задней доли гипофиза или повреждение ножки гипофиза) или повреждением ножки гипофиза с отсутствием (в отличие от эктопии) задней доли гипофиза [2]. Изолированное отсутствие задней доли гипофиза с сохраненной ножкой гипофиза не может рассматриваться в рамках СИГ, эта особенность описана у 10 % здоровых людей и может определяться как «яркое пятно» задней доли уже со второго месяца жизни [5]. Таким образом, синдром изолированного гипофиза определяется как отсутствие видимой ножки гипофиза или отсутствие типичного свечения

задней доли гипофиза в области турецкого седла. Область интенсивного свечения находится в области межполостного углубления третьего желудочка [6], в конце короткого стебля ножки гипофиза или вдоль тонкой ножки гипофиза, соединяющей гипоталамус с гипофизом [5]. Оба состояния связаны со значительно повышенным риском развития дефицита гормонов передней доли гипофиза.

Нейрорадиологическое обследование может выявить другие аномалии. Кроме того, СИГ также может быть связан с различными внецеребральными дефектами, имеющими разнообразные клинические проявления. На сегодняшний день СИГ рассматривается как часть голопрозэнцефалии.

В настоящем обзоре будут рассмотрены текущие теории для патогенеза СИГ, а также широкий спектр фенотипов этого гетерогенного заболевания.

Этиология и патогенез

Патогенез СИГ еще не полностью изучен, существуют различные его гипотезы. С учетом высокой частоты перинатальных событий и родов в тазовом предлежании у пациенток с СИГ, первоначально считалось, что причиной данного

синдрома является родовая травма с перинатальной травмой гипофиза, вызывающей механический разрыв ножки гипофиза или его ишемию. Однако доказательства этому были не найдены, было опубликовано множество случаев наблюдений детей с СИГ и нормально протекавшими родами у их матерей. Кроме того, возникновение семейных случаев и частая связь с другими врожденными аномалиями предполагает антенатальный генез изменений. Перинатальные осложнения могут рассматриваться как последствия уже возникшего отклонения, а не его причина [7], и гипотеза аномального развития гипофиза, вызванного генетическими дефектами в настоящее время широко распространена [8].

Генетическое разнообразие

В настоящее время отмечены значительные сдвиги в понимании генетических аспектов СРНД [9]. Мутации были обнаружены в генах раннего развития [10, 11], участвующих в формировании гипоталамо-гипофизарной системы, такие как передача сигналов Wnt, Notch и Sonic Hedgehog (SHH). После подхода гена-кандидата, секвенирование цельного экзона позволило выявить новые генетические нарушения, связанные с СИГ [12–16]. Они являются аутосомными (доминантными или рецессивными) или X-сцепленными, с возможным дигеническим [15] и полигенным наследованием [16].

Одиночные гипофиз-специфичные гены

Молекулярные нарушения транскрипционных факторов, участвующих в эмбриогенезе гипофиза, были рассмотрены в качестве самой вероятной причины СРНД и СИГ [17, 18]. Семейные формы СИГ обычно объясняются мутацией одного гена, вызывающей полную инактивацию функции гена. По времени транскрипции фактор экспрессии, фенотип, связанный с СИГ, более сложный.

Ген PROP1 кодирует специфичный гипофизарный транскрипци-

онный фактор и является наиболее часто встречающейся мутацией, вызывающей СРНД [9]. Мутация PROP1 ответственна за изменчивую морфологию гипофиза [19], но никогда не ассоциируется с СИГ или пороками развития гипофиза у мышей Ames. В мутации PROP1 у человека радиологический фенотип обычно не включает СИГ и гормональный фенотип тяжелее, чем у модели мышей, так как часто включает в себя дефицит АКТГ. Единственный семейный случай СИГ был зарегистрирован в связи с гомозиготной мутацией PROP1 у пациента, родившегося в близкородственном браке [7].

Ген гомеобокса HESX1 играет роль в развитии множества передних структур мозга, полученных из плакоды, включая развивающийся передний мозг, зрительные нервы, гипоталамус и карман Ратке [20, 21]. HESX1 транскрипционный фактор взаимодействует с сигнальным путем Wnt. И рецессивные, и доминантные мутации были обнаружены у пациентов с изменчивым фенотипом, включая негипофизарные нарушения, с патологией глаз или без таковой. Прогрессирующая недостаточность передней доли гипофиза вплоть до пангипопитуитаризма была описана у пациента с гипопластической передней долей гипофиза, эктопией задней доли гипофиза в область срединного возвышения и нарушенной целостностью ножки гипофиза без септооптической дисплазии (СОД) [22]. Тем не менее мутации HESX1, вызывающие СИГ, остаются очень редкими [9, 23]. Примечательно, что миссенс-мутации внутри гомеодомена впервые описаны именно с СОД [20] — редким клиническим состоянием, включающим как минимум два признака классической триады [24]: (1) гипоплазию зрительного нерва, (2) нарушения секреции гормонов гипофиза и (3) дефекты развития среднего мозга.

Сочетание СИГ с офтальмологическими пороками развития также было ассоциировано другими генами, такими как OTX2, ARNT2, CHD7, PAX6, и совсем недавно — ROBO1 и LHX4.

Транскрипционный фактор OTX2 необходим для активации экспрессии HESX1 в развивающемся переднем мозге [9]. Мутации OTX2 связаны с переменными гипофизарными проявлениями, но без четкой корреляции генотип-фенотип [25]. Гетерозиготные миссенс-мутации или мутации OTX2 с потерей-отключением в его гомеодомене ответственны за СИГ наряду с глазными аномалиями.

ARNT2 является основным фактором транскрипции спираль — петля — спираль выражается в развитии мозга и гипофиза в 8 недель человеческого эмбрионального развития. ARNT2 мутация не ассоциирована с СИГ, но гомозиготные мутации в семье приводят к тяжелому синдромному фенотипу: потеря ARNT2 влияет на гипоталамо-гипофизарную ось, постретинальный зрительный путь, церебральный постнатальный рост, вызывающий микроцефалию наряду с почечными аномалиями [12]. У пострадавших детей отмечаются отсутствие светлого пятна задней доли гипофиза, тонкая ножка гипофиза и гипоплазия передней доли гипофиза.

CHD7, хеликазный хромодомен ДНК-связывающего белка7, взаимодействует с SOX2. Были изучены гетерозиготные генные мутации, связанные с СИГ и приводящие к CHARGE-синдрому (колобома, порок сердца, атрезия хоан, замедленный рост и в дальнейшем — гипоплазия гениталий, ушные аномалии / глухота) [11].

PAX6 является регулятором развития глаз и является спинным маркером раннего развития передней доли гипофиза. Его реализация контролирует соблюдение четкой дифференцировки соматотропных, лактотропных и тиреотропных клеток, основанной на торможении вентральных сигналов гена SHH. Существует широкий фенотип спектра носителей гетерозиготных мутаций PAX6, от тяжелых нарушений развития глаз и гипофиза с СИГ до фенотипической нормы [26].

Галлонедостаточность аксонного направляющего рецептора гена ROBO1 была также названа в качестве причины СИГ. Гетерозиготные

нонсенс- или миссенс-мутации были выявлены в случаях СИГ с различными дефицитами гормонов и глазными аномалиями, такими как косоглазие или птоз [14], однако функциональных исследований не проводилось.

Генетические изменения LHX4, участвующие в онтогенезе гипофиза (кармана Ратке), отвечают за фенотипическую изменчивость: мутации LHX4 были связаны с переменной экспрессивностью, и большинство из них с неполной пенетрантностью и переменным дефицитом гормонов гипофиза и аномалиями при МРТ [17, 27, 28]. Гетерозиготные мутации, вызывающие гаплонедостаточность LHX4, отвечают за СИГ с недоразвитым турецким седлом, необязательной гипоплазией гипофиза и пороками развития мозга [27].

PROKR2 является связанным с G-белком рецептором, включенным в эндокринный ангиогенез и миграцию нейронов, и это ключевой рецептор в развитии обонятельных луковиц и секреции гонадотропин-рилизинг-гормона.

Изменение PROKR2 вызывает синдром Каллмана и гипогонадотропный гипогонадизм, и эта гетерозиготная мутация была недавно идентифицирована у пациентов с СИГ [29].

Одиночные

НРЕ-связанные гены

Сообщалось о мутациях в генах, связанных с НРЕ, в предыдущих исследованиях [30], таких как гены, вовлеченные в SHH путь.

GLI2 является транскрипционным цинковым фактором передачи сигналов SHH, которая действует на пути Wnt в начале развития гипофиза [16]. Некоторые варианты GLI2 имели место при СИГ на относительно высокой частоте неполной пенетрантности и широкий фенотипический спектр дефицита гормонов [31].

TGIF кодирует гомеодоменный белок, который репрессирует трансформирующий фактор роста (TGFB) и ретиноидный ответ. Это компонент сигнального пути Wnt и требуется для развития срединных

структур. Гетерозиготные мутации были описаны в связи с НРЕ и СИГ [30].

Другие генетические дефекты были зарегистрированы только единожды и должны быть подтверждены в соответствии с новыми рекомендациями [32].

CDON представляет собой SHH-связывающий белок клеточной поверхности, который способствует передаче сигналов SHH; гетерозиготная нонсенс-мутация его гена связана с СИГ [13], но также описана более мягкая форма фенотипа.

GPR 161 подавляет путь SHH, так как он ведет к протеолитическому превращению GLI2 и GLI3 в форме репрессора. Он также регулирует передачу сигналов WNT и ретиноевой кислоты. Одна гомозиготная миссенс мутация была зарегистрирована Karaca et al., ассоциирована с СИГ и несхарным диабетом [33]. Для последних двух генов функциональные исследования не проводились.

Дигенетическое наследство

Ассоциация между мутацией PROKR2 и редким HESX1 полиморфизмом у пациента с СИГ предполагает олигогенный механизм [29].

WDR11 является членом семейства повторных белков WD, который содержит гомеодоменный транскрипционный фактор, необходимый для морфогенеза обонятельной луковицы. Дигенетическое наследование с обоих факторов — WDR11 (с.1306A.G; p.I436V) и мутации PROKR2 (с.253C.T; p.R85C) были установлены, хотя эти два белка не находятся в том же пути [15].

Микроперестановки

В дополнение к моногенным мутациям СИГ был диагностирован у пациентов с микроделецией или дупликациями [34, 35], отождествленными с массивами сравнительной геномной гибридизации.

SOX3 является членом транскрипционных факторов HMG, связанных с SRY. Его количество кажется критическим для нормального развития гипоталамо-гипофизарной системы: оба SOX3, в большем или меньшем количе-

стве приводящие к генетическим изменениям, ассоциированы с аналогичными фенотипами — с инфундибулярной гипоплазией и гипопитуитаризмом [36]. Дупликации или делеции переменной длины в Xq26-q27 с участием SOX3 были описаны в семьях с X-сцепленным гипопитуитаризмом [37].

На пути к более сложной этиологии

У небольшого числа пациентов с СИГ был обнаружен один единственный молекулярный дефект и менделевское наследование [38]: этиология СИГ остается недокументированной для большинства пациентов.

Генотипные и фенотипические диссонансы очень распространены с огромными вариациями [11, 13–15, 26, 27, 30, 31]: клиническая картина, эндокринные профили и результаты МРТ варьируются в пределах одних и тех же семей [8], часто у родственников с незначительными мутациями или без них.

Эти сложные модели наследования подчеркивают тот факт, что пенетрантность генетического дефекта может быть изменена другими факторами [9].

Полигенная гипотеза

Так как пациенты с СИГ обладают гетерогенными эндокринными и экстраэндокринными особенностями, возможно, что этот широкий спектр фенотипов может быть вызван мультигенным фоном с синергией сложных мутаций функционально связанных генов.

Zwaveling-Soonawala et al. [16] выполнил секвенирование экзона (WES) у 20 неродственных пациентов с СИГ в поддержку гипотезы полигенной этиологии. Большинство пациентов имели комбинацию различных потенциально патогенных вариантов, унаследованных от здоровых родителей, от генов, связанных с образованием гипофиза или связанных с другими пороками развития среднего мозга. Предполагаемые гены были идентифицированы для изолированного СИГ (DCHS1, ROBO2, CCDC88C и KIF14) и синдромального СИГ (KAT6A) при ассоциации их с дру-

гими вариантами развивающихся генов. DCHS1 участвует в миграции нейронов и экспрессируется в развитии гипофиза у мышей. ROBO2 играет роль в управлении аксоном по средней линии центральной нервной системы млекопитающих. CCDC88C является отрицательным регулятором сигнального пути Wnt. KIF14 вызывает цилиопатию и дезорганизацию обонятельной луковицы у мутантных мышей. Мутации KAT6A ответственны за нарушения развития нервной системы.

Точно так же Guo et al. [39] выполнили исследование WES 24 на не связанных между собой китайских пациентах с СИГ для поиска синергических генетических взаимодействий. Они идентифицировали 41 гетерозиготный вариант в генах, которые являются членами или связаны с сигнальными путями Notch, SHN и Wnt. У большинства пациентов имелись множественные (до пяти) мутации, в основном локализованные в консервативных функциональных доменах генов, участвующих в этих критических путях развития. Наиболее часто мутировали NCOR2 (пути Notch), NKD2 (Wnt путь) и ZIC2 (пути SHN), предполагается, что они играют более важную роль в нормальном развитии гипофиза. NKD2 является регулятором отрицательной передачи сигналов Wnt/bcatenin. NCOR2 участвует в процессах развития гомеостаза, это связано с опухолью и кроветворением. ZIC2 необходим для создания шаблонов и морфогенеза, влияет на транскрипционный исход передачи сигналов SHN и ингибирует сигналы белка Wnt/bcatenin.

Подозреваемые воздействия на окружающую среду

Поскольку мутации гена выявляются в менее чем в 5 % случаев СИГ, негенетические факторы риска, очевидно, также должны учитываться. Взаимодействие гена и окружающей среды, вероятно, значимо в многофакторной этиологии НРЕ [40]. Поскольку СИГ может рассматриваться как легкая форма НРЕ, он может быть

мультигенным заболеванием, взаимодействующим с несколькими факторами [41], такими как низкий уровень холестерина, материнский алкоголизм или диабет в соответствии с «теорией множественных ударов» [42] с участием эпигенетических механизмов [16]. Кроме того, вазоактивные препараты, такие как кокаин, были связаны с различными проявлениями НРЕ и аномалиями гипофиза, такими как септо-оптическая дисплазия [43].

Клинические проявления: широкий спектр фенотипов

Эпидемиология

Точная распространенность СИГ неизвестна, однако этот синдром относится к редким заболеваниям. Заболеваемость растет в связи с рутинным выполнением МРТ в качестве основного радиологического метода у пациентов с гипопитуитаризмом [44]: постмаркетинговые исследования С. Deal [44] и М. Maghnie [45], изучивших более 8 тыс. и 13 тыс. пациентов соответственно, показали наличие СИГ у 4–8 % исследуемой когорты. Большинство случаев СИГ спорадические, и только изредка встречаются семейные формы [22]. Отмечается преобладание мужчин [39, 46, 47], клиническая характеристика когорт отличается по полу и возрасту на момент постановки диагноза [48].

Клинические последствия PSIS: сложный фенотип

Фенотип PSIS очень неоднороден, и диагноз можно заподозрить на основании клинических находок: первоначальное представление может быть или врожденной ассоциацией с различными экстрагипофизарными пороками средней линии или изолированным дефектом гипофиза, выявленным позднее в связи с невозможностью роста. Несмотря на то что диагноз СИГ подтверждается МРТ, клинические особенности описаны впервые в этом обзоре.

Общая клиническая картина включает симптомы, связанные с дефицитом гормонов передней

доли гипофиза, в зависимости от профиля гормонов, возраста начала и связанных с этим дефектом.

Гормональный статус

Зрелый гипофиз вырабатывает несколько гормонов, которые регулируют физиологические функции, в том числе рост, размножение и гомеостаз. Ножка гипофиза позволяет транспортировать гормоны из гипоталамуса в клетки гипофиза; ее прерывание было признано важным маркером гипофизарной функции [49].

Два типичных клинических проявления СИГ включают в себя постоянный дефицит гормонов передней доли гипофиза: (1) при рождении это тяжелый гормональный фенотип, включающий гипогликемию и желтуху; (2) появление в раннем детстве и дальнейшее прогрессирование пангипопитуитаризма. После диагностики одного вида недостаточности происходит прогрессирующий частичный или полный дефицит других осей гипоталамо-гипофизарной системы, ведущих к CRHD [50].

Недостаточность гормона роста является наиболее часто существующим дефектом и встречается у 100 % пациентов [51]. Такой дефицит в основном стойкий и тяжелый (по определению Педиатрического эндокринного общества, у таких пациентов наблюдаются очень низкие пиковые уровни гормона роста при провокационном тестировании) [52, 53], но не всегда, поскольку были описаны и случаи непостоянного дефицита гормона роста [54, 55]. Интересно, что значительное изменение в росте было отмечено у пациентов, которые не получали лечение препаратом гормона роста [51], некоторые дети достигли нормального роста, несмотря на аномальную секрецию гормона роста [56]. Среди почти 600 пациентов с низким ростом из-за дефицита гормона роста, вызванного повреждениями гипофиза, 7,8 % случаев СИГ были выявлены в недавнем исследовании [57]. С точки зрения лечения, скорость роста при заместительной терапии гормоном роста была лучше при наличии дефектов гипофиза, чем

при изолированном идиопатическом дефиците гормона роста без изменений при МРТ [58]; самый значительный скачок роста происходит в первые три года лечения, особенно в первый год применения гормона роста [50].

Недостаточность гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) часто связана с другими недостаточностями, но также может быть изолированной с различной степенью тяжести, начиная от полного гонадотропного дефицита до нормогонадотропной аменореи [59].

Дефицит АКТГ может вызывать холестаза у новорожденных [60] и рецидивирующую гипонатриемию [61]. Измерение АКТГ и кортизола на фоне стимулирующей пробы значительно ниже у пациентов с СИГ по сравнению с пациентами с СРНД с видимой ножкой гипофиза [51].

Также может быть обнаружен дефицит ТТГ. Уровень ТТГ сыворотки не связан с изменениями ножки гипофиза или с величиной передней доли гипофиза, его концентрация может быть в пределах нормы у большинства пациентов с центральным гипотиреозом [62]. Также были описаны случаи изолированной секреции ТТГ с недостаточностью других гормонов передней доли гипофиза [63].

Уровень пролактина (ПРЛ) варьируется в зависимости от степени разъединения дофаминергического пути. Это может быть гипо- [22] или же гиперпролактинемия, которая наблюдается от 17 % [22] до трети пациентов [48].

По сравнению с другими гормональными нарушениями центральный несахарный диабет выявляется у немногих пациентов [41, 47], так как передние и задние доли имеют разное эмбриональное происхождение. Пациенты с врожденным гипопитуитаризмом и эктопией задней доли гипофиза, вероятно, имеют нормальную функцию задней доли гипофиза, так как изолированная эктопия не способствует развитию несахарного диабета. Однако дефектный осморегулируемый AVP может наблюдаться в случае ЕРР с более сложной аномалией срединных

структур головного мозга: гипотеза гипоталамической дисфункции, вызывающей нарушения осморцептора, была описана ранее [64].

Каждая серия сообщает о высокой, но изменчивой частоте СРНД. Клинические факторы, которые лучше всего различают СРНД, пациенты с изолированным дефицитом гормона роста, гипогликемией и микропенис [65].

Таким образом, долгосрочные наблюдения пациентов с регулярной оценкой эндокринологического статуса необходимы, как только появляются первые признаки, независимо от исходного состояния функций эндокринных органов.

Лечение основано на пожизненной заместительной полигормональной терапии. Учитывая то, что дефицит гормонов гипофиза приводит к росту хронических заболеваний и опасных для жизни событий [66], раннее выявление недостаточности гормонов гипофиза и начало лечения влияют на прогноз и качество жизни пациентов с гипопитуитаризмом [67, 68].

СИГ нейрорадиологическая презентация: вклад МРТ

МРТ является ключевым методом исследования гипофиза, и это помогает в диагностике и эндокринном прогнозе у пациентов с дефицитом гормонов [69]. Триада СИГ имеет разнородные рентгенологические проявления из-за множественных этиологических механизмов. На изображениях можно увидеть многочисленные анатомические вариации в случае СИГ, касающиеся передней доли гипофиза (отсутствие, гипоплазия, норма), задней доли гипофиза (отсутствие, эктопия ножки, эктопия по отношению к основанию гипоталамуса, нормальное положение у турецком седле) и/или ножки гипофиза (прерванная, тонкая, нормальная) [65]. Имеются корреляции между эндокринной функцией гипофиза и характеристиками МРТ: невидимая передняя доля [38], невидимая ножка гипофиза [70] и эктопия задней доли гипофиза в инфундибулярной области в выемке третьего желудочка [71].

МРТ с гадопентетат димеглюмина (Gd-DTPA) более чувствительна, чем неэффективная техника МРТ в выявлении сосудистого компонента ножки гипофиза, и дает более четкую информацию о состоянии гипоталамо-гипофизарных портальных сосудов [72].

Связь между анатомическим и функциональным статусом возможна: если ножка гипофиза не визуализируется при МРТ с Gd-DTPA, то риск развития СРНД в 27 раз больше, чем у пациентов с дефицитом гормона роста и визуализированной ножкой гипофиза.

Внегипофизарные пороки развития, связанные с СИГ

Последние результаты показывают, что СИГ относится к спектру средних отклонений и представляет собой легкую форму голопроэнцефалии [73]. Возникновение экстрагипофизарных пороков развития и их связь с эндокринной функцией варьируется [6, 8], но врожденные дефекты, по-видимому, чаще встречаются в случае СРНД (почти 60 %), чем при изолированном дефиците гормона роста [6, 65]. Высокий уровень связанных пороков развития подчеркивает необходимость систематического скрининга.

Дефекты средней линии это в основном дефекты мозга и глаз [74], такие как микроцефалия, гидроцефалия, перивентрикулярная узелковая гетеротопия, двусторонняя перизилвиальная полимикрогирия, атрофия мозжечкового червя, дисгенез мозжечка, септооптическая дисплазия, частичный агенез мозолистого тела, аномалия Арнольда-Киари, перегородочный агенез, стеноз водопровода, гипоплазия зрительного нерва, колобома сетчатки, краниофарингеальный канал, центральная дыхательная недостаточность. Черепно-лицевые структуры также могут быть изменены — расщелина губы или нёба [8], аномалии зубов, такие как один центральный резец [30].

Сообщалось о различных, но непостоянных чертах внешности, таких как редкие тонкие волосы, широкий лоб с лобным выступом, гипотелоризм, антевертированная

ушная раковина, высокая носовая перегородка, выпуклый кончик носа, глубокий желобок с тонкой верхней губой, короткий подбородок [33, 34]. Многие из этих изменений характерны и для пациентов с дефицитом гормона роста.

Также описаны экстра-церебральные нарушения, влияющие на кожу, сердце, конечности, осевую скелет, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, в том числе односторонний почечный агенез или гипоплазия почки в рамках CHARGE-синдрома или вне связи с ним [8]. Кроме того, имеет связь и с анемией Фанкони, синдромами Паллистер-Холла, Куррарино и Стиллинга-Дуэйна [8].

Наличие экстра-гипофизарных пороков развития изначально связывалось с более тяжелой гормональной недостаточностью [22], но эта связь до сих пор не подтверждена [38].

Переменный возраст дебюта

Возраст проявления заболевания различен. СИГ в основном встречается в младенчестве и детстве, поскольку клинические признаки часто появляются в первом десятилетии жизни, но диагноз часто откладывается [42]. Дефицит может развиваться с течением времени, с появлением нового поражения гипофиза или возникновением обратимого гормонального дефицита. Клинические, гормональные и МРТ характеристики на исходном уровне и в течение периода наблюдения уже были описаны ранее [38].

В неонатальном периоде сочетанные признаки наводят на мысль о гипопитуитаризме примерно в трети случаев СИГ [38, 48]: слабость, вторичная надпочечниковая недостаточность с гипотонией и длительной холестатической желтухой, повторные эпизоды гипогликемии, связанные с особенно тяжелой формой СИГ [38], аномалии половых органов, такие как крипторхизм или микропенис, а иногда и задержка внутриутробного развития, что свидетельствует о том, что гормональный дефицит возник раньше и протекает

тяжело [47] (рис. 1). Случаи родов в тазовом предлежании, кесарева сечения и дистресс-синдром у новорожденных высок в популяции с СИГ, при этом рост при рождении обычно находится ниже нормального диапазона [38]. Кроме того, пациенты с СИГ с CRHD чаще нуждаются в интенсивной терапии новорожденных, чем пациенты с изолированным дефицитом гормона роста [75].

Пациенты с диагностированным в неонатальном периоде СИГ часто имеют критическую форму с большим гормональным нарушениями и тяжелый радиологический фенотип, связанный с более выраженными изменениями в развитии гипоталамуса [38]. Соответственно, от-

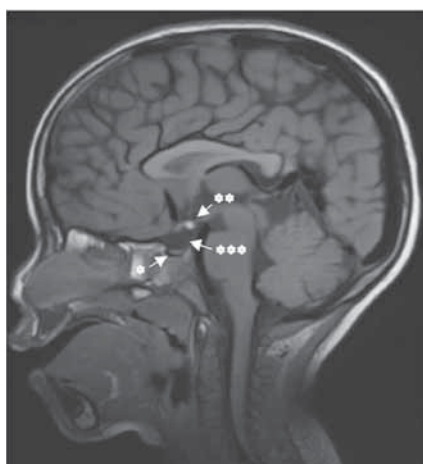


Рис. 1. Ранняя диагностика синдрома изолированного гипоталамуса. СИГ диагностирован в позднем неонатальном периоде на фоне тяжелой задержки роста плода после преждевременных родов (масса тела при рождении 670 г, длина тела 32 см на 25 неделе)

При МРТ новорожденного выявлена гипоплазия передней доли гипофиза (*), эктопия задней доли (**), отсутствие ножки гипофиза (***) без каких-либо других аномалий головного мозга. Гормональные тесты показали дефицит как соматотропина, так и тиреотропина. Здесь СИГ был изолирован, не наблюдалось интеллектуальной задержки или дисморфических особенностей, связанных с эндокринным профилем. Сагиттальное T1-взвешенное изображение, полученное в возрасте 5 лет и 7 месяцев, демонстрирует гипоплазию передней доли гипофиза (высота передней доли 1,8 мм), отсутствие ножки гипофиза и эктопию задней доли на уровне дна третьего желудочка

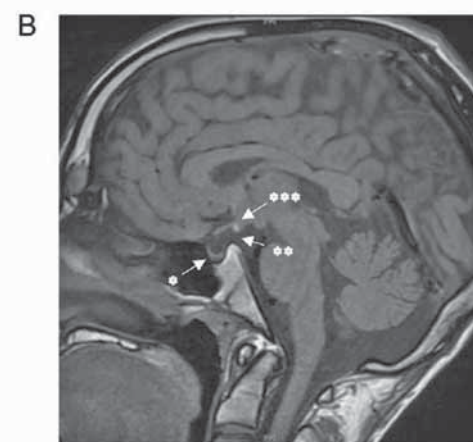
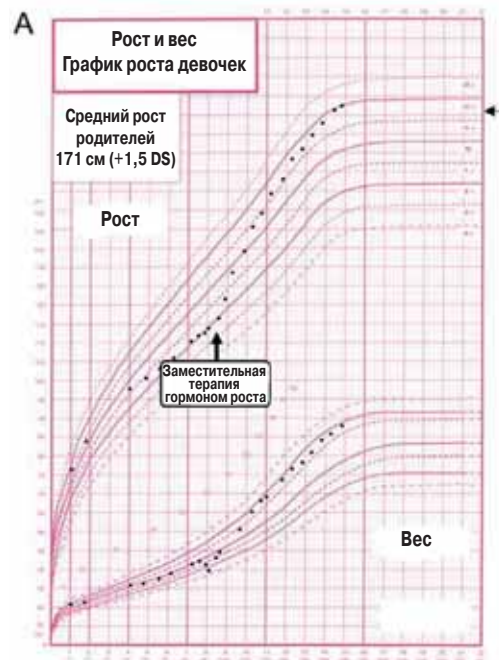


Рис. 2. Поздняя диагностика с изолированным СИГ. Диагноз СИГ был поставлен в возрасте 8 лет в связи с изолированной прогрессирующей задержкой роста, от +1 СДС до -2 СДС (А)

Динамические функциональные тесты показали очень низкие пиковые уровни ГР в сочетании с тяжелым дефицитом гормона роста. МРТ показала гипоплазию передней доли гипофиза (*), прерывание ножки гипофиза (**), эктопическую заднюю долю (***) без каких-либо других аномалий головного мозга на сагиттальном взвешенном изображении T1 (В). Позже дальнейшие исследования показали наличие тиреотропной и гонадотропной недостаточностей в дополнение к дефициту ГР

отсутствие неонатального анамнеза было связано с менее выраженной гипоплазией передней доли гипофиза (> 2 мм) по сравнению с более

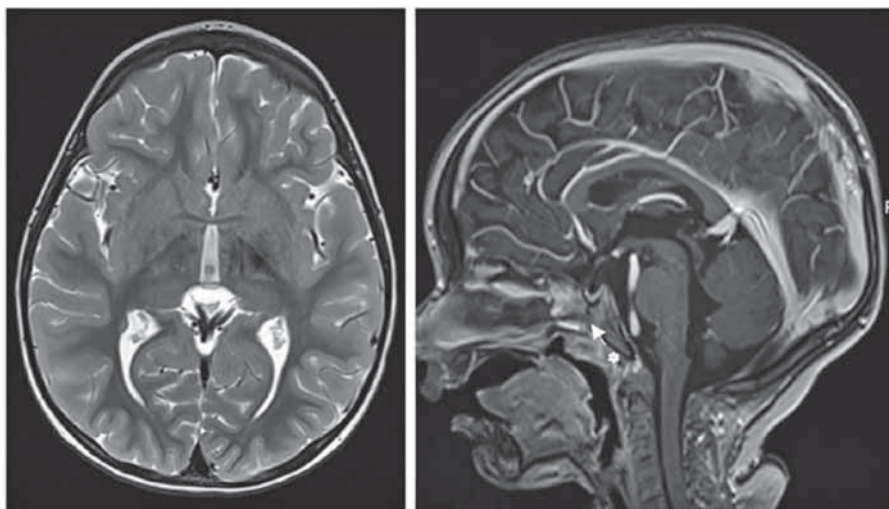


Рис. 3. «Случайный» диагноз

Двухлетний ребенок был направлен к нейропедиатру из-за задержки умственного развития и нарушения обучения. Была проведена МРТ. Осевые T2 и постконтрастные сагиттальные T1-взвешенные изображения, полученные в возрасте 2 лет и 5 месяцев, показывают небольшую переднюю долю гипофиза (высота 2,7 мм), отсутствие ножки гипофиза и заднюю эктопическую долю на дне третьего желудочка на постконтрастном T1-взвешенном изображении. Это связано с сохранением краниофарингеального канала (*) без эктопии в глотке. Он также связан с эндимальной гетеротопией, наблюдаемой на изображении T2 на уровне правого предсердия. Гормональные измерения выявили дефицит ТТГ и ГР

тяжелыми гипоплазия (< 2 мм) [47]. СРНД встречается у всех пациентов с СИГ, выявленным в неонатальном периоде, часто полным, но интерпретация гормональных проб особенно сложна при рождении.

В детстве СИГ критически влияет на рост, развитие и качество жизни. Большинство пациентов обратились за медицинской помощью из-за задержки роста с замедлением костного возраста (рис. 2) или из-за задержки полового созревания и отсутствия скачка роста [48]. Средний возраст на момент постановки диагноза около 4 лет [38]. Наблюдение детей с умственной отсталостью иногда может выявлять СИГ (рис. 3).

У взрослого населения СРНД кажется более распространенным у детей, вероятно, из-за более длительного последующего наблюдения: долгосрочный клинический и биологический мониторинг на протяжении всей жизни имеет решающее значение [51]. Постоянные недостатки, оказались чаще, около 60 % в случае эктопии задней доли гипофиза [54], но обратимый дефицит соматотропина и гонадотропина ранее были описаны

у взрослых пациентов с тонкой ножкой гипофиза [55, 76]. Поэтому дополнительное исследование секреции ГР необходимо учитывать после достижения конечного роста и подтверждения необходимости продолжения терапии ГР в зрелом возрасте [54].

Выводы и перспективы

Синдром изолированного гипофиза является гетерогенным мультигенным состоянием с высокой фенотипической изменчивостью. Этот синдром является антенатальным пороком развития, принадлежащим к спектру фенотипа голопрозэнцефалии, который можно диагностировать с помощью МРТ.

Клинические особенности зависят от многофакторных взаимодействий, в том числе с нетрадиционными генетическими механизмами и факторами окружающей среды, приводящих к варибельным, но выраженным гормональным нарушениям и врожденным дефектам гипофиза, затрагивающим в основном мозг, глаза и черепно-лицевые структуры. Неонатальные и детские проявления должны насторожить

клиницистов, чтобы заменить недостаточность гормонов быстро, насколько это возможно. Наблюдение пациентов на протяжении всей жизни имеет важное значение для диагностики и прогноза, так как имеется прогрессирующий гормональный дефицит.

Что касается этиологии СИГ, еще предстоит поиск новых генов развития и факторов гипофизарной транскрипции. Высокоскоростное секвенирование генов поможет обнаружить дополнительные варианты, особенно в некодирующих областях. Это будет необходимо для генетического консультирования, несмотря на встречающиеся генотип-фенотипические диссонансы. Высокопроизводительный анализ секвенирования всего генома может также помочь выявлению новых генетических причин.

Широкая фенотипическая экспрессивность СИГ и неполная пенетрантность, сочетание сложных паттернов полигенного наследования и взаимодействие ген — среда являются правдоподобным объяснением. Действительно, влияние факторов окружающей среды на генетически предрасположенных людей может нести ответственность за патологический фенотип, размещение СИГ на перекрестке между менделевскими и многофакторными заболеваниями.

Литература

1. Davis SW, Ellsworth BS, Perez Millan MI, et al. Pituitary gland development and disease // *Current Topics in Developmental Biology* 2013 106 1–47.
2. Brauner R. Orphanet: Pituitary stalk interruption syndrome. 2010. Accessible at https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=95496
3. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging // *Radiology* 1987 165 487–489.
4. Argyropoulou MI & Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children // *Pediatric Radiology* 2005 35 1045–1055.
5. Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, et al. The use of neuroimaging for

- assessing disorders of pituitary development // *Clinical Endocrinology* 2012 76 161–176.
6. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 3450–3454.
 7. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis // *Neuroendocrinology* 2011 93 181–188.
 8. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, et al. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia // *Clinical Endocrinology* 2006 64 416–422.
 9. Fang Q, George AS, Brinkmeier ML, et al. Genetics of combined pituitary hormone deficiency: roadmap into the genome era // *Endocrine Reviews* 2016 37 636–675.
 10. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Genetic causes of combined pituitary hormone deficiencies in humans // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73 53–55.
 11. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Mechanisms in endocrinology: an update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2016 174 R239–R247.
 12. Webb EA, Al Mutair A, Kelberman D, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies // *Brain* 2013 136 3096–3105.
 13. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, et al. A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated With pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 12–15.
 14. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Moussi N, et al. Mutations in the human ROBO1 gene in pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 2401–2406.
 15. McCormack SE, Li D, Kim YJ, et al. Digenic inheritance of PROKR2 and WDR11 mutations in pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 2501–2507.
 16. Zwaveling-Soonawala N, Alders M, Jongejan A, et al. Clues for polygenic inheritance of pituitary stalk interruption syndrome From exome sequencing in 20 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 415–428.
 17. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 3329–3336.
 18. Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR, et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010 323 4–19.
 19. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2200–2206.
 20. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse // *Nature Genetics* 1998 19 125–133.
 21. Sobrier M-L, Maghnie M, Viel-Luton M-P, et al. Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4528–4536.
 22. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 457–465.
 23. Kelberman D & Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects // *Endocrine Development* 2009 14 67–82.
 24. Webb EA & Dattani MT. Septo-optic dysplasia // *European Journal of Human Genetics* 2010 18 393–397.
 25. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, et al. Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 756–764.
 26. Takagi M, Nagasaki K, Fujiwara I, et al. Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism // *European Journal of Endocrinology* 2014 172 37–45.
 27. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, et al. A novel dysfunctional LHX4 mutation with high phenotypic variability in patients with hypopituitarism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2790–2799.
 28. Cohen E, Maghnie M, Collot N, et al. Contribution of LHX4 mutations to pituitary deficits in a cohort of 417 unrelated patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 290–301.
 29. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 E1068–E1073.
 30. Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A et al. Pituitary stalk interruption syndrome and isolated pituitary hypoplasia may be caused by mutations in holoprosencephaly-related genes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E779–E784.
 31. França MM, Jorge AAL, Carvalho LRS, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 E384–E391.
 32. Ellard S, Baple EL, Owens M, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2017.
 33. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E140–E147.
 34. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome // *European Journal of Medical Genetics* 2011 54 369–373.
 35. Vetro A, Pagani S, Silengo M, et al. Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a

- patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion // *Molecular Cytogenetics* 2014 7 41.
36. Woods KS, Cundall M, Turton J, et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism // *American Journal of Human Genetics* 2005 76 833–849.
 37. Bauters M, Frints SG, Van Esch H, et al. Evidence for increased SOX3 dosage as a risk factor for X-linked hypopituitarism and neural tube defects // *American Journal of Medical Genetics Part A* 2014 164 1947–1952.
 38. Bar C, Zadro C, Diene G, et al. Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation // *PLoS ONE* 2015 10 e0142354.
 39. Guo Q-H, Wang C-Z, Wu Z-Q, et al. Multi-genic pattern found in rare type of hypopituitarism: a whole-exome sequencing study of Han Chinese with pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2017 21 3626–3632.
 40. Hong M & Krauss RS. Cdon mutation and fetal ethanol exposure synergize to produce midline signaling defects and holoprosencephaly spectrum disorders in mice // *PLoS Genetics* 2012 8 e1002999.
 41. Wang C-Z, Guo L-L, Han B-Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: from clinical findings to pathogenesis // *Journal of Neuroendocrinology* 2017 29.
 42. Ming JE & Muenke M. Multiple hits during early embryonic development: digenic diseases and holoprosencephaly // *American Journal of Human Genetics* 2002 71 1017–1032.
 43. Dominguez R, Aguirre Vila-Coro A, Slopis JM & Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 1991 145 688–695.
 44. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study // *Hormone Research in Paediatrics* 2013 79 283–292.
 45. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M & Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database) // *European Journal of Endocrinology* 2013 168 211–217.
 46. Han B-Y, Zhang Q, Li L-L, et al. Clinical features of pituitary stalk interruption syndrome in 114 cases // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2016 38 534–538.
 47. Tauber M, Chevrel J, Diene G, et al. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome // *Hormone Research in Paediatrics* 2005 64 266–273.
 48. Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases // *PLoS ONE* 2013 8 e53579.
 49. Wang Q, Hu Y, Li G & Sun X. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: the value of MRI in assessment of pituitary functions // *European Journal of Pediatrics* 2014 173 589–595.
 50. El Chehadeh S, Bensignor C, de Monleon J-V, et al. The pituitary stalk interruption syndrome: endocrine features and benefits of growth hormone therapy // *Annales d'Endocrinologie* 2010 71 102–110.
 51. Wang W, Wang S, Jiang Y, et al. Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited // *Clinical Endocrinology* 2015 83 369–376.
 52. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency // *Hormone Research in Paediatrics* 2016 86 361–397.
 53. Grimberg A & Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature // *Current Opinion in Pediatrics* 2017 29 466–471.
 54. Leger J, Danner S, Simon D, et al. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 650–656.
 55. Loche S, Di Iorgi N, Patti G, et al. Growth hormone deficiency in the transition age // *Endocrine Development* 2018 33 46–56.
 56. Lee SS, Han A-L, Ahn MB, et al. Growth without growth hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome // *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017 22 55.
 57. Xu C, Zhang X, Dong L, et al. MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions // *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017 13 3474–3478.
 58. Zenaty D, Garel C, Limoni C, et al. Presence of magnetic resonance imaging abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis is a significant determinant of the first 3 years growth response to human growth hormone treatment in prepubertal children with nonacquired growth hormone deficiency // *Clinical Endocrinology* 2003 58 647–652.
 59. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome // *Clinical Endocrinology* 2008 69 105–111.
 60. Mauvais F-X, Gonzales E, et al. Cholestasis reveals severe cortisol deficiency in neonatal pituitary stalk interruption syndrome // *PLoS ONE* 2016 11 e0147750.
 61. Jang KM & Ko CW. Delayed diagnosis of pituitary stalk interruption syndrome with severe recurrent hyponatremia caused by adrenal insufficiency // *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017 22 208–212.
 62. Zhang Q, Zang L, Li Y-J, et al. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome // *Medicine* 2018 97 e9084.
 63. Nawaz A, Azeemuddin M & Shahid J. Pituitary stalk interruption syndrome presenting in a euthyroid adult with short stature // *Radiology Case Reports* 2018 13 503–506.

Полный список литературы см. на сайте <http://logospress.ru>