

Синдром МЕНМО: сложность верификации диагноза

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, О.А. Карпова¹, А.Р. Шакирова¹, Н.А. Демина³¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

МЕНМО syndrome: complexity of verifying the diagnosis

M.R. Shaydullina^{1,2}, O.A. Karpova¹, A.R. Shakirova¹, N.A. Demina³¹Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russia;²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;³Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

Синдром МЕНМО (ОМIM: 300148; ORPHA: 85282) — заболевание, проявляющееся чаще всего задержкой интеллектуального развития, эпилепсией, гипогонадизмом, микроцефалией и ожирением. Патология связана с мутациями в гене *EIF2S3*, расположенном на коротком плече X-хромосомы и приводит, как правило, к тяжелой инвалидизации пациентов. В статье представлено клиническое наблюдение течения данной синдромальной патологии у двух мальчиков-кузенов с микроцефалией, манифестировавшей комплексом патогенетически не связанных эндокринопатий (гиперинсулинемическая гипогликемия, множественный дефицит гормонов аденогипофиза) и сопровождавшейся грубыми неврологическими отклонениями (эпилепсия, спастический тетрапарез, атрофия зрительных нервов). Описаны сложности диагностического процесса, обусловленные, главным образом редкостью данного синдрома.

Ключевые слова: дети, синдром МЕНМО, гипопитуитаризм, врожденный гиперинсулинизм, эпилепсия.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Карпова О.А., Шакирова А.Р., Демина Н.А. Синдром МЕНМО: сложность верификации диагноза. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 220–224. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-220-224

МЕНМО syndrome (OMIM: 300148; ORPHA: 85282) is a disease appears by mental retardation, epilepsy seizures, hypogonadism, microcephaly, and obesity. Pathology is associated with mutations in the *EIF2S3* gene located on the X chromosome and leads usually to serious disability of patients. The article presents a clinical observation of the case of the syndrome in two male cousins with microcephaly, manifested by a complex of endocrinopathies (hyperinsulinemic hypoglycemia, multiple adenohypophysis hormone deficiency) and accompanied by severe neurological abnormalities (epilepsy, spastic tetraparesis, optic nerve atrophy). The complexity of the diagnostic due to the rarity of this syndrome, is described.

Key words: Children, МЕНМО syndrome, congenital hyperinsulinism, hypopituitarism, epilepsy.

For citation: Shaydullina M.R., Karpova O.A., Shakirova A.R., Demina N.A. МЕНМО syndrome: complexity of verifying the diagnosis. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 220–224 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-5-220-224

Сочетанная эндокринная патология без очевидной этиологической и патогенетической связи, манифестирующая с первых дней жизни пациента, как правило, имеет синдромальное происхождение. Своевременная верификация диагноза в этом случае может иметь особое значение как для жизни пациента, так и для будущего его семьи. Однако чем реже встречается заболевание в клинической практике, тем сложнее организация диагностического процесса как в плане возникновения подо-

зрения, так и возможности лабораторного подтверждения патологии.

Синдром МЕНМО (ОМIM: 300148; ORPHA: 85282; МКБ-10:Q 87.8) — заболевание, проявляющееся чаще всего задержкой интеллектуального развития (mental retardation), эпилепсией (epilepsy seizures), гипогонадизмом (hypogonadism), микроцефалией (microcephaly) и ожирением (obesity) [1, 2]. Патология связана с мутациями в гене *EIF2S3*, расположенном на коротком плече X-хромосомы (Xp22.11). Первое описание пациентов с фенотипом синдрома сделано в 1985 г.; авторы, представив историю болезни двух мальчиков из одной семьи с врожденной гидроцефалией, олигофренией, задержкой роста, гипогонадизмом и ожирением, высказали предположение об X-сцепленном рецессивном наследовании патологии [3]. В 1989 г. в связи с невозможностью соотнести данный симптомокомплекс (постнатальная задержка роста и интеллектуального развития на фоне выраженной микроцефалии, рано манифестирующее ожирение, гипогонадизм и «амфороподобное» лицо) ни с одним из вариантов описанных ранее заболеваний с подобным типом наследования предложено

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., зав. отделением эндокринологии Детской республиканской клинической больницы, доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2783-5759 e-mail: zizi97@mail.ru

Карпова Ольга Александровна — зав. отделением пульмонологии Детской республиканской клинической больницы

Шакирова Алмазия Раисовна — зав. отделением иммунологии и гематологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Демина Нина Александровна — врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-0724-9004 115478 Москва, Москворечье ул., д. 1

выделение нового синдрома [4]. В 1998 г. R. Steinmuller и соавт. [5], проанализировав 3 поколения семьи, имеющей 5 мальчиков с подобным фенотипом, предложили в качестве названия данного синдрома акроним МЕНМО и связали его развитие с мутациями в локусе Хр22.13-p21. Позднее применение метода экзомного секвенирования в пяти не связанных друг с другом семьях утвердило в качестве причины данного симптомокомплекса патогенные варианты гена *EIF2S3* (сдвиг рамки считывания или миссенс-мутации) на коротком плече X-хромосомы [6, 7]. *EIF2S3* кодирует γ -субъединицу фактора инициации трансляции — eIF2 (eIF2 γ), одного из ключевых регуляторов активации синтеза белка у эукариот [8]. Применение метода гибридизации *in situ* продемонстрировало экспрессию *EIF2S3* в островковых клетках поджелудочной железы 13-недельного плода человека, в гипоталамусе, кармане Ратке, передней и задней долях гипофиза, а также в клетках — предшественниках эпителия слизистой оболочки носа и сетчатки [9].

В настоящее время описано немногим более 20 случаев синдрома МЕНМО, распространенность патологии, согласно данным Orphanet, менее 1 на 1 000 000. Фенотип заболевания неоднороден, существует мнение о наличии генотип-фенотипической корреляции: спектр нарушений представлен тяжелыми формами с полным комплексом отклонений и грубым неврологическим дефицитом при рекуррентном сдвиге рамки считывания и менее тяжелыми вариантами с изолированными симптомами, задержкой речевого развития на фоне миссенс-мутаций [1, 7]. Кроме нарушений, англоязычные названия которых отражены в термине, при синдроме МЕНМО описаны дизрегуляция углеводного обмена от неиммунного сахарного диабета с ранней манифестацией (неонатального сахарного диабета) до гиперинсулинемической гипогликемии, гипопитуитаризм с различным спектром нарушения тропных функций, центральный несахарный диабет, первичный гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы, врожденные аномалии развития (расщелина верхней губы и неба, дефекты межпредсердной перегородки), нарушение обмена жирных кислот и повышение уровня печеночных трансаминаз [6, 7, 10–12]

В связи с высокой вероятностью наличия эндокринной патологии в симптомокомплексе синдрома МЕНМО эндокринолог должен быть членом медицинской команды, определяющей тактику ведения пациентов с данной патологией.

Клинический случай. Материал публикуется с письменного согласия родителей пациентов.

Пациент 1. Родился в неродственном браке от первой беременности, первых родов, беременность протекала на фоне двухкратного респираторного заболевания в I и III триместрах, роды путем кесарева сечения (показание — анатомически узкий таз), на сроке 38–39 нед. Масса при рождении 3300 г,

длина тела 50 см. Закричал сразу, в роддоме на 2-е сутки жизни выявлена гипогликемия — 2 ммоль/л. В связи с этим на 7-й день жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных республиканской больницы, где подтверждено наличие стойкой перманентной гипогликемии 1,1–2,7 ммоль/л, сопровождающейся судорожными пароксизмами. Для поддержания эугликемии ребенок нуждался во внутривенном введении растворов глюкозы. Мальчик осмотрен эндокринологом, обращено внимание на отсутствие яичек в мошонке на фоне ее гипоплазии и паховой грыжи, иктеричность, бледность кожных покровов с выраженным мраморным рисунком, на основании изменений в тиреоидном профиле (тиреотропный гормон 3,7 мкМЕ/мл, Т4 свободный 9,92 пмоль/л) верифицирован вторичный гипотиреоз, назначена заместительная гормональная терапия препаратом левотироксина натрия в начальной дозе 12,5 мкг с последующим подбором до 25 мкг/сут в связи с сохраняющейся гипотироксинемией. Компенсация гипотиреоза не позволила отменить внутривенное введение глюкозы, на фоне гликемии 1,1 ммоль/л исключен гипокортицизм (кортизол 574,5 нмоль/л), доказан ацетотический гиперинсулинемический характер нарушения углеводного обмена (инсулин 6,45 мкЕд/мл, ацетонурия). В возрасте 25 дней начата терапия диазоксидом в дозе 10 мг/кг/сут. На фоне терапии отменена внутривенная дотация глюкозы, достигнуты целевые параметры гликемии 4,7–5,7 ммоль/л. В процессе обследования выявлено снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (менее 15 нг/мл), при гликемии 1,1 ммоль/л не достигнуто целевое значение соматотропного гормона (0,8 нг/мл), что свидетельствовало в пользу дефицита гормона роста, но с учетом восстановления эугликемии после назначения диазоксидов принято решение воздержаться от применения препаратов соматропина.

В связи с явным дизрафическим статусом (микроцефалия, короткая шея, крупные низко посаженные уши, недоразвитие наружных гениталий — рис. 1), грубым неврологическим дефицитом в условиях отделения патологии новорожденных, а в последующем и в условиях Федерального центра, ребенок консультирован генетиком. Выполнены неонатальный скрининг (данных в пользу врожденного гипотиреоза, врожденной дисфункции коры надпочечников, муковисцидоза, галактоземии не выявлено), кариотипирование (кариотип 46 XY), тандемная масс-спектрометрия (данных в пользу наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального β -окисления не выявлено), молекулярно-генетическое исследование на синдром Видемана–Беквита — типичных мутаций не обнаружено; тест на частые мутации в митохондриальной ДНК методом мультиплексной амплификации

(MLPA) — изменения не обнаружены; секвенирование панели «Сахарный диабет — гиперинсулинизм» (27 генов) — патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенной клинической значимости не обнаружено; в гене *IGF1R* (NM 000875.5) в экзоне 6 выявлен гетерозиготный вариант с.1264G>A:p.V422I (rs752186919), ранее не описан; вариант неопределенной значимости; OMIM #270450.

С рождения ребенок наблюдается неврологом с диагнозом: последствия антенатального поражения центральной нервной системы в форме спастического тетрапареза, тяжелой степени. Микроцефалия. Фокальная эпилепсия, фармакорезистентная форма. Атрофия зрительных нервов. Постоянно получает комбинацию противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота, ламотриджин). При компьютерной томографии головного мозга (в возрасте 10 мес, 6,5 года и 7,5 года) отмечались признаки атрофических изменений в веществе головного мозга с уменьшением объема белого вещества вплоть до грубого его дефицита, вентрикуломегалии. При электроэнцефалографии (в 6,5 года) регистрировались грубые диффузные изменения головного мозга функционально-органического характера, зарегистрирован фокальный приступ — региональное замедление по левому полушарию с акцентом в левой теменно-височной области.

Мальчик продолжал получать лечение препаратами левотироксина натрия, диазоксидом (доза 3 мг/кг/сут), противосудорожную терапию. В возрасте 7 лет имел выраженный дефицит роста (81 см, SDS роста -7,71), микроцефалию (окружность головы 39 см, SDS -9,8), несмотря на проблемы с питанием на фоне серьезной неврологической патологии (зондовое кормление, срыгивания при судорожных пароксизмах, спазм привратника), частые инфекционные заболевания, требующие парентеральной антибактериальной терапии, SDS индекса массы тела ребенка в возрасте 7 лет составлял +1,66 (масса тела 12 кг, индекс массы тела 18,3 кг/м²), отмечался выраженный гипетрихоз как следствие приема диазоксидом. В семье родилась девочка без подобных фенотипических признаков и симптомов. Ребенок погиб в возрасте 8 лет в результате генерализованного инфекционного процесса грибковой этиологии на фоне грубого неврологического дефицита и синдрома привычных срыгиваний.

Пациент 2. Через 7 лет после рождения первого пациента в семье родной сестры его матери также от неродственного брака родился мальчик (вторая беременность, угроза прерывания в I триместре, вторые роды на сроке 38 нед, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, масса тела 3300 г, длина тела 50 см) с микроцефалией (окружность головы 29 см, SDS -3,29), врожденным пороком сердца (дефект



Рис. 1. Пациент 1.
Figur 1. Patient 1.

межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), двусторонним крипторхизмом. Ребенок имел здорового старшего брата 9 лет. В первые дни жизни выявлены признаки спастического тетрапареза, зарегистрирована гипогликемия до уровня неопределяемых значений. Ребенок кариотипирован (кариотип 46 XY), выполнены неонатальный скрининг, тандемная масс-спектрометрия — отклонений не выявлено. Полученные на фоне гликемии 0,63 ммоль/л лабораторные показатели свидетельствовали о наличии у ребенка гипопитуитаризма (вторичных гипотиреоза, гипокортицизма, соматотропной недостаточности), данных в пользу гиперинсулинизма не получено (см. таблицу). Компенсация дефицитов тироксина и кортизола не позволила достичь эугликемии без парентеральной дотации глюкозы, поэтому было принято решение о назначении соматропина в дозе 0,033 мг/кг/сут, что позволило стабилизировать гликемию на фоне частого дробного питания.

Проведено секвенирование панели «Гипопитуитаризм» (28 генов): выявлены гетерозиготные варианты rs61762493 и rs78866715 в цис-положении NC_000017.10:g.[61996246C>T; 61996248A>G] (GRCh37) в 5'-нетранслируемой области гена *GHI* (NM_000515.4) — варианты неопределенного значения.

В связи с отсутствием стойкого эффекта от компенсации множественных дефицитов гормонов аде-ногипофиза (гипогликемические состояния возоб-

Таблица. Лабораторные показатели гормонального статуса на фоне гипогликемии пациента 2
Table. The laboratory results during the hypoglycemia of patient 2

Гормон	Значение	Референсы
Тиреотропный (ТТГ)	10,6 мМЕ/л	0,2–3,5 мМЕ/л
Т4 свободный	5,5 пмоль/л	10,3–24,5 пмоль/л
Соматотропный (СТГ)	0,09 нг/мл	Более 5 нг/мл
Кортизол	72,2 нмоль/л	200–700 нмоль/л
С-пептид	0,0044 нг/мл	1,1–4,4 нг/мл
Инсулин	<0,2 мМЕ/л	Менее 2 мМЕ/л
Инсулиноподобный фактор роста 1-го типа	<15 нг/мл	15–129 нг/мл
Гликемия	0,63 ммоль/л	

новились через 2 нед после назначения соматропина) была проведена повторная оценка секреции инсулина на фоне снижения уровня глюкозы в крови без отмены заместительной гормональной терапии, выявлены признаки гиперинсулинизма (инсулин 4,2 мМЕ/л при гликемии 2,1 ммоль/л), начата терапия диазоксидом 10 мг/кг/сут, что позволило добиться стойкой эугликемии.

Ребенок наблюдается неврологами с диагнозом: симптоматическая фокальная эпилепсия, последствия антенатального поражения головного мозга в форме микроцефального синдрома (окружность головы 30 см, SDS –11,5), спастического тетрапареза, задержки психомоторного развития; атрофия зрительных нервов. Судорожный синдром у ребенка манифестировал в возрасте 3 мес на фоне контролируемой гликемии и в настоящее время также требует применения комбинации противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота, окскарбазепин, тапирамат). Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением в возрасте 3 мес выявила умеренную вентрикуломегалию, умеренно выраженные атрофические изменения полушарий головного мозга. На электроэнцефалограмме в возрасте 10 мес зарегистрирована эпилептиформная активность в левом полушарии головного мозга.

В настоящее время пациент несмотря на компенсацию всех тропных дефицитов аденогипофиза имеет значительное отставание в длине тела от сверстников (SDS роста –8,44 в 18 мес) и недостаточность питания (индекс массы тела 13,3 кг/м², SDS –2,49), появление гипертрихоза также расценено как побочное действие диазоксидом.

Рождение второго мальчика с подобным симптомокомплексом в одной семье с учетом их родственных взаимоотношений и наличия здоровых сибсов у каждого из пациентов (младшая сестра в семье первого ребенка и старший брат у второго — рис. 2) свидетельствовали о X-сцепленном рецессивном варианте наследования патологии. Родители пер-

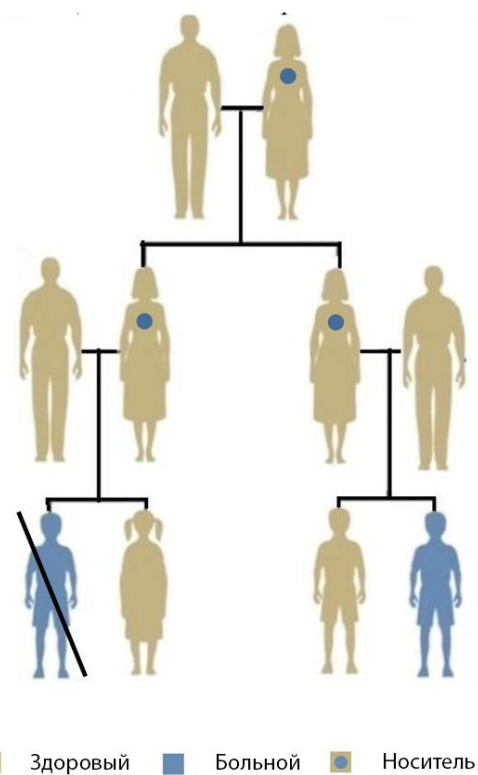


Рис. 2. Генеалогическое дерево семьи.

Figur 2. Pedigree of the family.

вого ребенка обратились в Федеральный центр для повторной консультации, было предположено наличие синдрома МЕНМО, в ходе анализа структуры мРНК (NM_001415.4) гена с 1-го по 12-й экзон был обнаружен ранее не описанный вариант (NC_000023.10:g.24084162C>G(hg19), NM_001415.4 c.820 C>G (p.Leu274Val)) в гемизиготном положении. Данные изменения приводят к замене аминокислоты лейцин на валин в положении 274 домена DII белка eIF2γ, миссенс-мутации в котором описаны при синдроме МЕНМО. Подобная замена обнаружена у младшего кузена, матерей и бабушки пациентов, что позволило констатировать синдроме МЕНМО у описанных больных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The portal for rare diseases and orphan drugs. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=85282/ Ссылка активная на 28.08.2022.
2. *Maghnie M., Barbetti F.* MEHMO syndrome and the link between the brain, pituitary and pancreas. *Lancet* 2019; 42: 26–27. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.086
3. *Sengers R.C., Hamel B.C., Otten B.J., van Gils J.F., de Pagter A.G.* Congenital hydrocephalus, oligophrenia, dwarfism, centripetal obesity and hypogonadism; an X-linked recessive hereditary illness? *Tijdschr Kindergeneesk* 1985; 53(1): 31–34
4. *Delozier-Blanchet C.D., Haeggeli C.A., Engel E.* Microcephalic nanism, severe retardation, hypertonia, obesity, and hypogonadism in two brothers: a new syndrome? *J Genet Hum* 1989; 37(4–5): 353–365
5. *Steinmuller R., Steinberger D., Muller U.* MEHMO (mental retardation, epileptic seizures, hypogonadism and -genitalism, microcephaly, obesity), a novel syndrome: assignment of disease locus to Xp21.1-p22.13. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 201–206. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200180
6. *Moortgat S., Désir J., Benoit V., Boulanger S., Pendeville H., Nassogne M-S. et al.* Two novel EIF2S3 mutations associated with syndromic intellectual disability with severe microcephaly, growth retardation, and epilepsy. *Am J Med Genet A* 2016; 170(11): 2927–2933. DOI: 10.1002/ajmg.a.37792
7. *Skopkova M., Hennig F., Shin B.-S., Turner C.E., Stanikova D., Brennerova K. et al.* EIF2S3 mutations associated with severe X-linked intellectual disability syndrome MEHMO. *Hum Mutat* 2017; 38: 409–425. DOI: 10.1002/humu.23170
8. *Young-Baird S.K., Shin B.-S., Dever T.E.* MEHMO syndrome mutation EIF2S3–I259M impairs initiator Met-tRNA_{Met} binding to eukaryotic translation initiation factor eIF2. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(2): 855–867. DOI: 10.1093/nar/gky1213
9. *Gregory L.C., Ferreira C.B., Young-Baird S.K., Williams H.J., Harakalova M., van Haafien G. et al.* Impaired EIF2S3 function associated with a novel phenotype of X linked hypopituitarism with glucose dysregulation. *EBioMed* 2019; 42: 470–480. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.013
10. *Stanik J., Skopkova M., Stanikova D., Brennerova K., Barak L., Ticha L. et al.* Neonatalhy-poglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome. *Physiol Res* 2018; 67: 331–337. DOI: 10.33549/physiolres.933689
11. *Ivanova N., Serzhanova V., Demina N., Guseva D., Scoblov M.* mRNA analysis revealed a novel pathogenic EIF2S3 variant causing MEHMO syndrome. *Eur J Med Genet* 2022; 65(2): 104421. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104421
12. *Gubaeva D., Melikyan M.* Hyperinsulinaemic hypoglycaemia as a MEHMO syndrome component: a case report. *ESPE Abstracts* 2021; 94: P2–231

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.