

## АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *FGF23*, – ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ В РОССИИ



© К.С.Куликова, Е.В.Васильев, В.М.Петров, А.Н.Тюльпаков

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, г. Москва, Россия

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (АД ГФР; Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR; OMIM 193100) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации костной ткани в результате избыточного выведения фосфора с мочой. Данная форма ГФР обусловлена мутациями гена фактора роста фибробластов (*FGF23*), в результате которых нарушается процесс деградации белка *FGF23*, что приводит к избыточному его накоплению в организме.

Пациенты с АД ГФР демонстрируют неполную пенетрантность заболевания: члены одной семьи с одной и той же мутацией в гене *FGF23* могут иметь различную степень тяжести рахита или быть полностью здоровыми носителями генетического дефекта. Клиническая картина данной формы рахита включает в себя рахитические деформации скелета, нарушение ходьбы вследствие мышечной слабости и болевого синдрома, абсцессы зубов. Возраст манифестации заболевания может быть различным, в некоторых случаях у пациентов может наступать спонтанная ремиссия. Биохимическими и гормональными маркерами патологии являются гипофосфатемия на фоне гиперфосфатурии, повышение уровня щелочной фосфатазы и нормальный уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в крови. В данной статье представлено описание пациента с легкой формой АД ГФР, у которого впервые в России была обнаружена мутация в гене *FGF23*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит; фактор роста фибробластов 23; *FGF23*; деформация ног; гипофосфатемия; гиперфосфатурия; клинический случай; мутация

## AUTOSOMAL DOMINANT HYPOPHOSPHATAEMIC RICKETS IS ASSOCIATED WITH MUTATIONS IN *FGF23* GENE IN CHILD FROM RUSSIA

© Kristina S. Kulikova, Eugeny V. Vasiliev, Vasily M. Petrov, Anatoly N. Tiulpakov

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) is a rare disorder characterized of renal phosphate wasting and rickets/osteomalacia. ADHR is caused by mutations in a circulating peptide, fibroblast growth factor 23 (*FGF23*). The clinical manifestations depend on the age of patients and the importance of hypophosphatemia. In childhood, clinical manifestations are rickets with lower extremity deformities. In adult onset, it can cause osteomalacia, osteoporosis, bone pain, tiredness. ADHR displays incomplete penetrance and variability in age of onset of clinical features. Biochemical and hormonal markers of the disease are hypophosphatemia, hyperphosphaturia, increased alkaline phosphatase level and a normal level of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . We present the first report a baby with ADHR from Russia which one was found heterozygous for the R179Q mutation in *FGF23* gene.

**KEYWORDS:** autosomal dominant hypophosphatemic rickets; fibroblast growth factor 23; *FGF23*; lower extremity deformities; hypophosphatemia; hyperphosphaturia; case report; mutation

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (АД ГФР; Autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR; MIM 193100) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением минерализации костной ткани в результате избыточного выведения фосфора с мочой. Данная форма ГФР обусловлена мутациями гена фактора роста фибробластов (*FGF23*), в результате которых нарушается процесс деградации белка *FGF23*, что приводит к избыточному его накоплению в организме [1]. *FGF23* является белковым гормоном, преимущественно секретируется остеocytes и является физиологическим фосфотонином [2], который непосредственно или косвенно участвует в патогенезе многих заболеваний, связанных с гипофосфатемией. К таким

заболеваниям относятся опухоль-индуцированная остеомалация опухоль-индуцированная остеомалация [3], X-сцепленный гипофосфатемический рахит [4], аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит [5-7], синдром МакКьюна-Олбрайта [8] и кожно-скелетный гипофосфатемический синдром [9]. Известно, что при данных заболеваниях обычно фиксируется повышенная концентрация *FGF23* в крови.

Постановка диагноза АД ГФР может быть отсрочена в связи с тем, что пациенты могут демонстрировать неполную пенетрантность заболевания: члены одной семьи с одной и той же мутацией в гене *FGF23* могут иметь различную степень тяжести рахита или быть полностью здоровыми носителями генетического дефекта [10, 11, 16]. Клиническая картина данной формы рахита включает в себя рахитические деформации скелета, нарушение

Таблица 1. Биохимические показатели пациента и его родителей

| Показатель                  | Пациент Ш.С. | Мать  | Отец |
|-----------------------------|--------------|-------|------|
| Фосфор сыворотки, ммоль/л   | 0,76         | 1,27  | 1,32 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л    | 719          | 74    | 55   |
| Кальций общий сыв., ммоль/л | 2,44         | 2,3   | 2,27 |
| Паратгормон, пг/мл          | 61,47        |       |      |
| TRP, %                      | 72           | 79,03 | 81,3 |
| TmP/GFR, ммоль/л            | 0,54         | 1,0   | 1,11 |

Примечание: данные пациента Ш.С. представлены до начала лечения.

Референсные значения: фосфор сыворотки, 1,45–1,87 ммоль/л (0–14 лет), 0,87–1,45 ммоль/л (>14 лет); щелочная фосфатаза, 156–369 Ед/л (1–3 лет), 40–120 Ед/л (>19 лет); кальций общий сыворотки, 2,2–2,7 ммоль/л; паратгормон 15–65 пг/мл; TRP (тубулярная реабсорбция фосфатов), 85–95%; TmP/GF (максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации, по Раупе, 1998) ммоль/л, 1,22–1,6 (2–12 лет), 0,95–1,34 (25–65 лет).

ходьбы вследствие мышечной слабости и болевого синдрома, абсцессы зубов. Возраст манифестации заболевания может быть различным, в некоторых случаях у пациентов может наступать спонтанная ремиссия [10, 11, 16].

Ранняя диагностика заболевания позволяет своевременно назначить необходимое лечение с целью предотвращения развития тяжелых деформаций скелета и избежать неоправданных хирургических вмешательств на костях.

В данной статье представлено описание пациента с легкой формой АД ГФР, у которого впервые в России была обнаружена мутация с.536G>A: p.R179Q в гене *FGF23*.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Проведены оценка анамнеза, клинических данных пациента, анализ лабораторных и рентгенографических показателей.

Геномную ДНК пациента выделяли из периферических лейкоцитов с использованием набора Pure Link® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) по методике, рекомендованной производителем.

Молекулярно-генетический анализ проводился методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели Custom Ion AmpliSeq (Life Technologies, США), включавшей праймеры для мультиплексной амплификации 22 генов, ассоциированных с наследственными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

В качестве референса гена *FGF23* использовалась последовательность Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM\_020638. Нумерация и обозначение мутации даны в соответствии с рекомендациями Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/recs.html>).

Найденная мутация аннотировалась с помощью программы ANNOVAR, которая позволяет сравнивать список однонуклеотидных замен, полученных по результатам секвенирования, с рядом специализированных баз данных [12, 13].

## Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Девочка рождена на сроке 36 нед с нормальными росто-весовыми показателями (46 см, 2660 г) для геста-

ционного возраста. Родители ребенка были клинически здоровы, при обследовании уровень фосфора в крови и показатели реабсорбции фосфатов мочи были в норме (табл. 1). В семье родственников с деформациями скелета не было. Психомоторное развитие ребенка на первом году жизни соответствовало возрасту, первые зубы прорезались в 6 мес. С возраста самостоятельной ходьбы, с 1 года 2 мес родители начали отмечать постепенно формирующуюся варусную деформацию ног у ребенка и изменение походки по типу «утиной».

Девочка обследована в 2 года 3 месяца в связи с деформациями ног. При осмотре физическое развитие ребенка соответствовало норме, обращали на себя внимание «переваливающаяся» походка, умеренно выраженная О-образная деформация ног (межмышцелковое расстояние 4,5 см), других рахитических деформаций скелета зафиксировано не было. При осмотре зубов патологических изменений не выявлено. При лабораторном обследовании в крови были выявлены гипофосфатемия (до 0,76 ммоль/л (норма 1,45–1,87 ммоль/л)), повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 719 Ед/л (норма 156–369), при нормальных показателях кальция и паратгормона в крови (см. табл. 1). В анализе мочи выявлена гиперфосфатурия (индекс тубулярной реабсорбции фосфатов (TRP) составил 72%, максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации (TmP/GFR) был равен 0,54 ммоль/л). По результатам рентгенологического исследования костей верхних и нижних конечностей определялись характерные рахитические изменения костной ткани: разрежение структуры и «бахромчатость» метафизов, О-образная деформация костей голени, степень тяжести рахита (согласно критериям «Rickets Severity Scale (RSS) [14]» оценивалась в 4,5 балла (рис. 1, 2).

Дифференциальная диагностика проводилась между различными формами ГФР. У пациентки по результатам молекулярно-генетического исследования в гене *FGF23* была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в экзоне 3: с.536G>A: p.R179Q (транзиция гуанин-аденин в позиции 536, приводящая к замене аргинина на глутамин в позиции 179). Мутация находится в консенсусной последовательности для протеолитического расщепления (Arg176-His177-Thr178-Arg179) белка *FGF23*. На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз «гипофосфатемический рахит ауто-сомно-доминантный тип». Пациентке было назначено

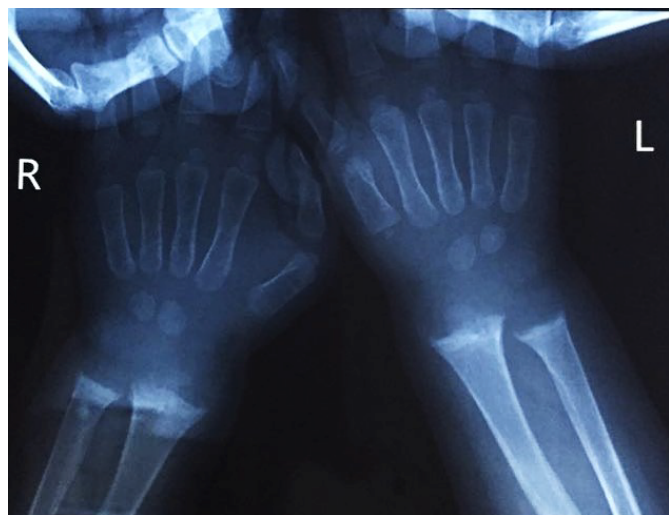


Рис. 1. Рентгенография костей верхних конечностей.

лечение препаратами фосфорного буфера в сочетании с альфакальциолом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ГФР – группа заболеваний, характеризующаяся развитием рахитических изменений костной ткани вследствие повышенного выведения фосфора из организма.

В 2000 г. был идентифицирован ген *FGF23*, который кодирует секретлируемый белок, принимающий участие в регуляции работы натрий-фосфорных котранспортеров в почечных канальцах, соответственно, регулирующий процесс реабсорбции фосфора (Consortium ADHR, 2000). Известно, что дефекты гена *FGF23* могут приводить к развитию АД ГФР, клиническая картина которого обусловлена избытком интактного *FGF23* в организме и, как следствие, гипофосфатемией. Интересно, что другое заболевание, семейный гиперфосфатемический опухолевый кальциноз 2 типа (Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis, HFTC; OMIM 211900), также вызван мутациями в гене *FGF23*, однако при данной патологии уровень *FGF23* снижен. Развитие двух различных состояний при дефекте одного гена зависит от влияния мутаций на функцию *FGF23*. При опухолевом кальцинозе мутации затрагивают консервативную область в N-концевой части белка и ведут к нарушению его внутриклеточного процессинга и, как следствие, снижению экспрессии [15]. При АД ГФР, напротив, мутации могут быть классифицированы как «дефекты с повышением функции». Все описанные при данном варианте рахита замены (R176Q, R176W, R179W и R179Q) затрагивают одно из двух оснований так называемого RXXR-мотива, ответственного за процесс протеолитической деградации белка [10, 11, 16, 17]. Мутация R179Q, которая была обнаружена у нашей пациентки, как и другие описанные замены в RXXR-мотиве, нарушает узнавание участка белка для протеаз, таким образом, делает белок устойчивым к расщеплению на неактивные фрагменты. Как результат, полноразмерный *FGF23* сохраняется в активной форме, нарушая процесс реабсорбции фосфора с развитием гиперфосфатурии и, как следствие, гипофосфатемии. Гипофосфатемия в период роста костей является причиной развития деформаций скелета у детей, у взрослых – причиной мышечной слабости, суставной боли и абсцессов зубов.



Рис. 2. Рентгенография костей нижних конечностей.

Распространенность АД ГФР в результате мутаций в гене *FGF23* неизвестна. В литературе представлены описания пациентов британского, немецкого, американского, испанского, тунисского и китайского происхождения с АД ГФР [11, 17, 20], при этом во всех представленных случаях проявления заболевания среди членов семей были различными: от бессимптомных носителей мутации до тяжелого течения рахита.

Seton M. et al. (2013) представили описание женщины 85 лет с ГФР в результате мутации гена *FGF23* [16]. Интересно, что пациентка имела классическую картину рахита с манифестацией заболевания в детском возрасте и наличием гипофосфатемии, тогда как во взрослом возрасте проявления рахита практически отсутствовали до момента беременности, когда было отмечено ухудшение течения заболевания. В представленной семье аналогичную мутацию (R176Q) унаследовал сын пациентки, однако он был клинически здоров и не имел гипофосфатемии. По результатам проведенных ранее исследований было отмечено, что концентрация *FGF23* в сыворотке была повышена не у всех пациентов с АД ГФР, что может обуславливать переменный фенотип заболевания [18].

Терапия аутосомно-доминантной формы рахита состоит в назначении препаратов фосфора и активных метаболитов витамина D. В течение последнего десятилетия проводились работы по разработке нового способа лечения пациентов с ГФР и был изобретен препарат, содержащий моноклональные антитела к *FGF23*, которые доказали свою эффективность в лечении X-сцепленного доминантного ГФР [19]. Возможно, данный способ лечения станет основным в терапии ГФР.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение мы представляем первого пациента из России с АД ГФР, диагноз которого подтвержден молекулярно-генетически: обнаружена гетерозиготная мутация с.536G>A:p.R179Q в гене *FGF23*. Результат молекулярно-генетического исследования демонстрирует важность данного метода диагностики в выявлении причин развития рахита, с целью точной постановки диагноза и разработки плана ведения таких пациентов, кроме того, позволяет проводить консультирование семьи на предмет вероятности рождения детей с аналогичным заболеванием.

## СОКРАЩЕНИЯ В ТЕКСТЕ

АД ГФР – Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит

FGF23 – фактор роста фибробластов 23

ЩФ – щелочная фосфатаза

TRP – тубулярная реабсорбция фосфатов  
TmP/GFR – максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации  
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man – медицинская база данных об известных заболеваниях с генетическим компонентом этиологии, и генах, ответственных за их развитие

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование выполнено при финансовой поддержке программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо».

**Согласие пациента.** Законные представители пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, et al. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in *FGF23*. *Nat Genet*. 2000;26(3):345-348. doi: 10.1038/81664
- Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):497-503. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.010
- Kumar R, Folpe AL, Mullan BP. Tumor-Induced Osteomalacia. *Transl Endocrinol Metab*. 2015;7(3):1871.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1656-1663. doi: 10.1056/NEJMoa020881
- White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int*. 2001;60(6):2079-2086. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00064.x
- Bai XY, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9843-9849. doi: 10.1074/jbc.M210490200
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*. 2006;38(11):1310-1315. doi: 10.1038/ng1905
- Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, et al. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Metab*. 2005;23(3):231-237. doi: 10.1007/s00774-004-0589-9
- Lim YH, Ovejero D, Derrick KM, et al. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):420-427. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.012
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):674-681. doi: 10.1210/jcem.82.2.3765
- Sun Y, Wang O, Xia W, et al. FGF23 analysis of a Chinese family with autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab*. 2012;30(1):78-84. doi: 10.1007/s00774-011-0285-5
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
- Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet*. 2017;136(6):665-677. doi: 10.1007/s00439-017-1779-6
- Thacher T. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-139. doi: 10.1093/tropej/46.3.132
- Bergwitz C, Juppner H. FGF23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728:41-64. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_3
- Seton M, Juppner H. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets in an 85 year old woman: characterization of her disease from infancy through adulthood. *Bone*. 2013;52(2):640-643. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.012
- Negri AL, Negrotti T, Alonso G, Pasqualini T. [Different forms of clinical presentation of an autosomal dominant hypophosphatemic rickets caused by a FGF23 mutation in one family]. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(2):103-106.
- Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res*. 2007;22(4):520-526. doi: 10.1359/jbmr.070107
- Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1587-1597. doi: 10.1172/JCI72829
- Xia W, Meng X, Jiang Y, et al. Three Novel Mutations of the PHEX Gene in Three Chinese Families with X-linked Dominant Hypophosphatemic Rickets. *Calcified Tissue International*. 2007;81(6):415-420. doi: 10.1007/s00223-007-9067-4.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]**

**Куликова Кристина Сергеевна**, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0434-9088>; eLibrary SPIN: 4931-5238; e-mail: [kristinakulikova87@gmail.com](mailto:kristinakulikova87@gmail.com)

**Васильев Евгений Витальевич**, к.м.н. [Eugeny V. Vasiliev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: [vas-evg@yandex.ru](mailto:vas-evg@yandex.ru)

**Петров Василий Михайлович**, к.б.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: [petrov.vasiliy@gmail.com](mailto:petrov.vasiliy@gmail.com)

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: [ant@endocrincentr.ru](mailto:ant@endocrincentr.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Куликова К.С., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, обусловленный мутацией в гене *FGF23*, – первый клинический случай в России // World Journal of Personalized Medicine. — 2018. — Т. 2. — №1. — С.5-9. doi: 10.14341/pm9661

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kulikova KS, Vasiliev EV, Petrov VM, Tiulpakov AN. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in *FGF23* gene in child from Russia. *World Journal of Personalized Medicine*. 2018;2(1):5-9. doi: 10.14341/pm9661