

Врожденная дисфункция коры надпочечников как причина нарушения формирования пола у пациенток с “У”-хромосомой

Доцент Алимбаева Г.Н., д.м.н Алдангарова Г.А., Карибаева А.А.
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»

Резюме: В статье описан клинический случай редкой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников — дефицита 17альфа-гидроксилазы, основными характеристиками которой является гипогонадизм и артериальная гипертензия на фоне надпочечниковой недостаточности. Приведены данные литературы касательно диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, кариотип ХУ, артериальная гипертензия, вирилизация наружных половых органов, заместительная гормональная терапия.

Введение: нарушение формирования пола у девочек включает в себя целую группу проблем врожденного характера. Одной из которых является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), актуальная медико-социальная проблема, приводящая к тяжелым медицинским последствиям при несвоевременной диагностике и неадекватном лечении. Для первичной профилактики заболевания большое значение имеет антенатальная диагностика.

Актуальность: врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно - рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола. Одной из редких форм ВДКН является недостаточность 17-альфа гидроксилазы, вызванная мутациям гена CYP17, кодирующего этот фермент [1,2]. Ген CYP17 это единственный ген, расположенный на Х-й хромосоме, экспрессируется как в надпочечниках так и в яичках [3]. Проблема встречается с частотой 1 на 50000 человек [1]. При этом синдроме одновременно имеются признаки дефицита глюкокортикоидов и половых гормонов. Из-за дефицита кортизола усиливается секреция АКТГ, что приводит к избыточной секреции 11- дезоксикортикостерона. В результате возникают гипокалиемия и артериальная гипертензия. В свою очередь из-за дефицита половых гормонов резко повышается продукция ЛГ и ФСГ [4,5].

Больные с генетическим женским полом при рождении имеют женский фенотип, однако в пубертатном возрасте вторичные половые признаки не развиваются. Задержка полового развития обусловлена дефицитом андрогенов и эстрогенов. У новорожденных с генетическим мужским полом наружные половые органы имеют строение промежуточного типа (мужской псевдогермафродитизм), либо женский вариант. Таким новорожденным присваивается женский паспортный пол и в последующем они воспитываются как девочки. Яички остаются в брюшной полости или в паховых каналах, семявыносящий проток не развивается. В то же время

отсутствуют и внутренние женские половые органы. Это объясняется тем, что дефицит андрогенов блокирует формирование вольфовых протоков, а нормальная продукция фактора регрессии мюллеровых протоков (АМГ) клетками Сертоли препятствует образованию маточных труб и матки. У больных обоих полов из-за дефицита половых гормонов нарушено половое развитие. Недостаточность 17альфа-гидроксилазы чаще всего выявляют у девочек в пубертатном возрасте в связи с задержкой полового развития: такие больные обращаются к врачу по поводу отсутствия менструации и развития вторичных половых признаков. И у мужчин, и у женщин уменьшено или отсутствует подмышечное и лобковое оволосение [5,6].

Иногда болезнь диагностируют раньше пубертатного возраста, обычно в следующих случаях: 1) у новорожденной девочки при определении кариотипа выявляется кариотип 46 ХУ; 2) у девочки младшего возраста при операции по поводу паховой грыжи обнаруживается яичко; 3) у детей младшего возраста отмечается артериальная гипертензия и гипокалиемия, обусловленные недостаточностью минералокортикоидов [7,8].

Следует помнить, что причиной задержки полового развития девочек, у которых выявляется кариотип 46ХУ кроме ВДКН CYP17 могут быть такие состояния как тестикулярная феминизация, чистая форма дисгенезии гонад — синдром Свайра, а так же смешанная форма дисгенезии гонад и другие более редкие состояния. Каждая форма заболевания имеет свои отличительные признаки, но и много общего, что требует внимательной дифференциальной диагностики.

Нами описан клинический случай ВДКН с недостаточностью фермента 17-альфа — гидроксилазы, верифицированный в пубертатном возрасте.

Клинический случай: В Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сыганова 19 ноября 2018 года поступила пациентка Д.Г. в возрасте 18 лет на оперативное лечение по поводу образования левого надпочечника. В стационаре было проведено обследование, пациентка была направлена на консультацию эндокринолога.

Жалобы: на отсутствие менструации и молочных желез, периодические головные боли, ноющие боли в левой поясничной области.

Анамнез заболевания: Обратилась с мамой в связи с отсутствием менструации и молочных желез. Со слов мамы с 2000 года (с 10 лет) беспокоили головные боли, повышение АД до 160/90 мм.рт.ст. В раннем детстве были судороги на высокую температуру.

Родилась от 2-х родов весом 3700,0 . У родителей — близкородственный брак. У матери менструации с 12 лет.

Паритет родов матери: 1 беременность — мальчик, погиб в 4 года от ДТП (со слов мамы патологии строения

Таблица 1- Различия дисгенезии гонад при У –хромосоме с клиническим случаем.

нозология	Внутренние половые органы	Наружные поло-вые органы	Внешний вид, тип телосложения	Развитие молочных желез	Гиперпигментация кожи	ФСГ	ЛГ	АКТГ	Кортизол
Чистая форма	Гипопластичны, матка в виде рудимента, гонады в виде тяжей	Гипопластичны, по женскому типу	Евнухоидный тип, высокого роста	Нет или слабо развиты	Нет	Повышен	Повышен	В норме	В норме
Смешанная форма	Гипопластичны, на месте гонад с одной стороны- яичко, с другой - яичник	Гипертрофия клитора, большие половые губы в виде мошонки, преддверие влагалища по женскому или смешанному типу	Интерсексуальный тип, могут быть соматические аномалии как при синдроме Тернера	Нет или слабо развиты	Может быть	Повышен	Повышен	В норме	В норме
Синдром Тестикулярной феминизации	Матка отсутствует, гонады - яички	По женскому типу, влагалище заканчивается слепом.	Интерсексуальный тип	Хорошо развиты	Нет	Близко к верхней границе нормы	Повышен	В норме	В норме
ВДКН с кариотипом 46 ХУ	Отсутствуют матка и маточные трубы	наружные половые органы по женскому или смешанному типу и слепое заканчивающееся влагалище	Интерсексуальный тип	Нет	Да	Повышен	Повышен	Повышен	Понижен
Клинический случай	Предположительно шейка и тело матки, гонады не локализованы.	Гипопластичны	Интерсексуальный тип	Нет	Да	Повышен	Повышен	Повышен	Понижен

Таблица 3- Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН .

Форма ВДКН	ген	Минералокортикостероиды	Половые стероиды	Клиническая картина			Гормональный маркер
					46ХУ Наружные гениталии Функция гонад	46ХХ Наружные гениталии Функция гонад	
Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женские Гипогонадизм	N гипогонадизм	нет
Дефицит 20,22-десмолазы	CYP11A1 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женские Гипогонадизм	N гипогонадизм	нет
Дефект CYP17	CYP17 10q24.3	↑	↓	Артериальная гипертензия	Промежуточные ближе к женским, гипогонадизм	N гипогонадизм	дезоксикортикостерон, кортикостерон.
Дефект 3βГСД	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточные с андрогенизацией в пубертате	Промежуточные ближе к женским	Δ5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненол, ДНЕА.
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21 6p21.3	↓/N	↑	Синдром потери соли/N	N	промежуточный	17ОНП
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	Артериальная гипертензия	N	промежуточный	11-ДОК 11-десоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	N/↓	↓	N	промежуточный	промежуточный	17ОНП, прогестерон, 17ОНпрегненолон

половых органов не было); 2 беременность – пациентка Д.Г.; 3 беременность – девочка 13 лет, полового развития нет (кариотип 46 ХХ); 4 беременность – девочка 9 лет; 5 беременность – девочка 2,5 года.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, туберкулёз, венерические заболевания отрицает. Ветряная оспа в детстве. Операции, травмы – отрицает. Гемотрансфузии отрицает. Соматические заболевания отрицает. Аллергоанамнез неотягощен.

По месту жительства перед госпитализацией проведены следующие исследования:

ФГ от 08.09.18. – без патологии

ФГДС от 07.11.18.- хронический поверхностный гастродуоденит

Транскраниальная ультрасонография от 26.05.18. - УЗ –картина дилатации боковых желудочков, ширина 3-его желудочка в норме. Смещения срединных структур не выявлено.

ЭКГ от 06.11.18.- синусовая брадиаритмия с ЧСС 75-43 уд/мин, нормальное положение ЭОС. Дистрофические

изменения в миокарде.

УЗИ ОМТ от 23.01.18.- аплазия гениталии, так называемый « пустой» малый таз.

Кариотипирование от 20.01.18.- Заключение: 46ХУ- мужской кариотип.

Консультация генетика от 12.02.18. –Заключение: тестикулярная феминизация.

Консультация детского гинеколога от 12.05.18.- Заключение: Аменорея 1. Чистая форма дисгенезии гонад с кариотипом ХУ. Артериальная гипертензия.

УЗИ почек от 22.06.18.- диффузные изменения паренхимы почек, симптом «перимедулярного» кольца, который может соответствовать картине перимедулярного нефросклероза. Исследованные сосуды проходимы. УЗ данных за стеноз почечных артерий не выявлено.

Консультация невролога от 14.06.18.- Заключение: остеохондроз шейного отдела позвоночника. Головная боль напряжения (ГБН). Симптоматическая гипертензия.

КТ брюшной полости и надпочечников от 19.06.18.

– КТ признаки инциденталомы левого надпочечника (феохромоцитома?) Хронический пиелонефрит. Гепатоспленомегалия. Застойный холецистит.

КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием от 12.09.18.- КТ-картина образования левого надпочечника размерами 4,0х2,7х1,7 см, характерна для не функционирующей аденомы.

Консультация онколога – уролога от 18.09.18.- Заключение: данных за С-г надпочечника нет. Аденома левого надпочечника. Дисгенезия гонад с кариотипом ХУ.

Общеклинические анализы (ОАК; ОАМ; БХ крови; коагулограмма) – в пределах нормы.

Гормоны крови при поступлении от 20.01.18

ФСГ – 51,8 мМЕ/ мл (max до 20,0); ЛГ -18,4 мМЕ/л (0.61-15.91); эстрадиол -0,407 нмоль/л (до 1,8); пролактин -545,3 мМЕ/л (у женщин в норме 57,0-750,0); ТТГ – 2,8 мМЕ/л (в норме 0,4-4,0); Т4 свободный -19,5 пмоль/л (в норме 10,3-22,5); Тестостерон – 0,9 нмоль/л (у женщины 0,0-3,5, у мужчин 7,5-35,4); АКТГ – 225 пг/мл (норма до 45 пг/мл); Адреналин – 21,91 пг/мл (в норме до 110 пг/мл); норадреналин -154,50 пг/мл (70-750); дофамин -3,09 пг/мл (в норме до 87); Кортизол -10,9 нмоль/л (171,0-536,0).

Консультация эндокринолога от 13.09.18.- Заключение: Чистая форма дисгенезии гонад с кариотипом ХУ. Феохромоцитома? Эутиреоз.

Объективно: Рост – 167 см, вес – 48 кг

При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожные покровы чистые, гиперпигментация кожи, особенно сосков и области наружных половых органов. Телосложение астеническое, интерсексуальный тип. Оволосение в подмышечных впадинах и на лобке скудное. Степень полового развития по Таннер : В1Р1 – отсутствие вторичных половых признаков.

Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 78 ударов в минуту. АД 130/90 мм.рт.ст. Живот мягкий . безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез не нарушен. Стул – запоры, геморрой.

Status genitalis: половые органы сформированы по женскому типу, клитор не увеличен. Половые губы гипопластичны. Вход во влагалище свободный . Длина влагалища 8 см. Уретра расположена типично.

Ректально не осмотрена.

Выставлен диагноз: Гипергонадотропный гипогонадизм. Чистая форма дисгенезии гонад с кариотипом 46 ХУ. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Гиперплазия левого надпочечника. Образование левого надпочечника.

Планировалось провести одновременное удаление опухоли левого надпочечника и дисгенетических гонад.

Было проведено оперативное лечение от 05.12.18: Лапароскопическая адреналэктомия слева.

Ревизия органов малого таза: матка и придатки не определяются . Каких либо других анатомических структур в малом тазу не выявлено.

Гистологическое заключение №24804-24812 от 12.12.2018: морфологическая картина соответствует узелковой гиперплазии коркового и мозгового вещества с выраженным липоматозом и мелкими фокусами лимфоидной ткани.

В послеоперационном периоде отмечалась проявление надпочечниковой недостаточности, полиурия, патология купирована введением глюко-и минералокортикоидов.

Лабораторные данные при выписке 08.12.18: ИФА гормонов: АКТГ – 10,97пг/мл (в норме до 45); кортизол -13,1 нмоль/л (171,1-536,0); альдостерон – 69,6 пг/мл (25,2- 392).

Нормализация АКТГ после операции (АКТГ – 10,97пг/мл (в норме до 45): АКТГ снизился по принципу «обратной связи» до нормальных значений в связи с применением глюко и минералокортикоидов в послеоперационном периоде.

Общеклинические анализы (ОАК; ОАМ; БХ крови; коагулограмма) – в пределах нормы.

Повторная консультация эндокринолога после операции:

Заключение – нарушение формирования пола. Полная форма дисгенезии гонад с кариотипом 46 ХУ. Первичный гипокортицизм постоперационный (левосторонний тотальной адреналэктомия 2018г)

Рекомендации эндокринолога: пожизненная гормональная терапия препаратом минерало и глюкокортикоидов Кортисон 20 мг/сутки 5 мг в 8:00 – 2 таблетки, 19:00 – 2 таблетки после еды, Аспаркам 2 таб. х 3 раза после еды, контроль К⁺, Na⁺ . Наблюдение по месту жительства у эндокринолога и гинеколога.

Гинекологом назначена заместительная гормональная терапия эстрогенами для формирования вторичных женских половых органов: Дивигель в нарастающей дозировке от 0,25 мг до 1,0 г в сутки.

Через 6 месяцев после операции головные боли не беспокоят, АД в пределах нормы, отмечено увеличение молочных желез до стадии В3-4 по Таннер, появление скудного лобкового оволосения. Однако, по УЗИ визуализировать матку не удается.

УЗИ ОМТ от 19.02.19. – в продолжении визуализации влагалища локализуется гипоехогенное образование, расположенное в антефлексии (латерофлексия влево), предположительно шейка и тело матки. Шейка матки размерами 16х11мм, тело матки 22х11х19 мм (?). Яичники не лоцированы.

Формулировка окончательного диагноза вызвала определенные затруднения и нами была составлена таблица дифференциальных признаков различных форм задержки полового развития пациенток с кариотипом ХУ.

В таблице 1-Различия дисгенезии гонад при У –хромосоме с клиническим случаем.

Для того чтоб исключить первоначальный диагноз «феохромоцитома» выставленный эндокринологом до операции, нужно провести дифференциальную диагностику, представленную в таблице 2.

Таблица 2 - Дифференциальная диагностика между ВДКН и феохромоцитомой

нозология	Повышение АД	АКТГ	Адреналин Норадреналин.
ВДКН	+	Повышен	Понижен (в следствии снижения кортизола)
Феохромоцитома	+	В норме (может быть повышен при эктопической секреции, приводящий развитию синдрома Иценко-Кушенга)	Повышен

Клинический случай	+	Повышен	В норме
--------------------	---	---------	---------

Выводы: Учитывая кариотип 46 ХУ, отсутствие вторичных половых признаков, клинические данные: гиперпигментацию кожи, артериальную гипертензию, повышенный уровень АКТГ и пониженный уровень кортизола выявили следующую форму ВДКН с дефектом гена CYP17. В таблице 3 «Клиническая и гормональная характеристика разных форм ВДКН» [6] выделена графа с указанием данного гена. Выбран именно этот дефект гена CYP17 из «Федерального клинического протокола по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте» без генетического подтверждения, так как в Казахстане не проводится генетический анализ данного гена.

В ходе операции проведенной пациентке Д.Г. не смогли найти яички, учитывая клиническую картину и уровни гормонов, мы исключили все формы задержки полового развития при У хромосоме, приведенные в таблице 1.

Из-за того, что у пациентки была артериальная гипертензия, мы провели дифференциальную диагностику между ВДКН и феохромоцитомой. Учитывая клиническую картину, а именно: отсутствие кризового повышения АД, сопровождающегося вегетативными реакциями, такими как потливость, тахикардия, а так же нормальные показатели катехоламинов на адреналин и норадреналин, был исключен диагноз: феохромоцитома. Данные представлены в таблице 2.

Заключение: нарушение формирования пола девочек с У хромосомой – одна из самых сложных проблем

эндокринологии и гинекологии, требующая особой аккуратности на этапах диагностики, дифференциальной диагностики, оперативного лечения и последующей реабилитации. В каждом случае пациенткам и их семьям требуется психологическая поддержка.

Список использованной литературы:

1. J Paul Frindik *17-Hydroxylase Deficiency Syndrome*. *Pediatric* .- 2015.
2. Gabriel I. Uwaifo *C-17 Hydroxylase Deficiency* —*Endocrinology*.-2018.
3. Rosa S; Duff C; Meyer M; Lang-Muritano M; Balercia G; Boscaro M; Topaloglu AK; Mioni R; Fallo F; Zuliani L; Mantero F; Schoenle EJ; Bason-Lauber A *P450c17 deficiency: clinical and molecular characterization of six patients*. *Clin Endocrinol Metab.*- 2007.-92(3):1000-7
4. Лавин Н. «Эндокринология», пер. с англ. В.И.Кандрор.- Москва, «Практика», 1999 –С. 222-243.
5. Benetti-Pinto CL., Vale D., Garmes H., Bedone A. -17-Hydroxyprogesterone deficiency as a cause of sexual infantilism and arterial hypertension: laboratory and molecular diagnosis-a case report. *Gynecol Endocrinol.*-2007; 23(2):94-8 (ISSN: 0951-3590)
6. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте.- 2013.- С.1-8
7. Nuzzo V., Tauchmanova L., Brunneti- Pierri R. (et.all) *A novel mutation in the N-terminal region of the CYP17A1 gene in a patient with 17alfahydroxylase/17,20- lyase defisency (Text) //J. Endocrinol. Invest* 2009. – V.32, № 4/. - P.322-324
8. Turan S. Puberty in a case with novel 17- hydroxylase mutation and the private role of estrogen in development of pubic hair (Text) / S/ Turan A. Bereket, Guran T.// *Eur.J.endocrinol.* – 2009. – V 160, № 2. - P.325-330