

© Коллектив авторов, 2016

А.Б. Окулов, Е.А. Володько, А.В. Аникиев, Ю.Ю. Соколов, К.К. Мираков

## МОЗАИЦИЗМ У БОЛЬНОГО С ПАРЦИАЛЬНОЙ ДИСГЕНЕЗИЕЙ ГОНАД И ПРОКСИМАЛЬНОЙ ГИПОСПАДИЕЙ

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Москва, РФ

Представленный случай демонстрирует сложность диагностики и лечения редкого варианта нарушения формирования пола в виде парциальной дисгенезии гонад (ПДГ). У пациента с нарушением формирования пола на основании кариотипа 46,XY и с патологически высоким соотношением общего тестостерона к дегидротестостерону после стимуляции хорионическим гонадотропином была диагностирована 5- $\alpha$ -2-редуктазная недостаточность. Проведена хирургическая коррекция наружных гениталий в соответствии с мужским полом. Спрогнозирована возможность фертильности и низкого риска онкозаболеваний. Отставание больного в росте заставило специалистов пересмотреть диагноз через 8 лет после его установки. Были выявлены мозаичный кариотип (45,X/46,XY), низкие цифры общего тестостерона, наличие рудиментарной матки, дисгенетичное строение гонад и половых протоков. Диагностирована ПДГ. Удалена рудиментарная матка. Изменен прогноз в отношении фертильности, риска гонадобластомы и опухоли Вильмса.

**Ключевые слова:** нарушение формирования пола, парциальная дисгенезия гонад, мозаичный кариотип.

**Цит.:** А.Б. Окулов, Е.А. Володько, А.В. Аникиев, Ю.Ю. Соколов, К.К. Мираков. Мозаицизм у больного с парциальной дисгенезией гонад и проксимальной гипоспадией. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 209–212.

A.B. Okulov, E.A. Volodko, A.V. Anikeev, Y.Y. Sokolov, K.K. Mirakov

## MOSAICISM IN A PATIENT WITH PARTIAL GONADAL DYSGENESIS AND PROXIMAL HYPOSPADIAS

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

The presented case demonstrates the complexity of diagnostic and treatment of rare type of sex development disorder in a form of partial gonadal dysgenesis (PGD). Patient with sex development disorder on the basis of karyotype 46, XY and with pathologically high ratio of total testosterone to dihydrotestosterone had 5- $\alpha$ -2 reductase deficiency after chorionic gonadotropin stimulation. Patient had surgical correction of external genitalia in accordance with male sex. Fertility and low risk of cancer were predicted. Patient slow growth caused experts to revise the diagnosis after 8 years. They identified mosaic karyotype (45, X / 46, XY), low numbers of total testosterone, rudimentary uterus, disgenetic gonads structure and genital ducts. PGD was diagnosed. Rudimentary uterus was removed. Prognosis on fertility, risk of gonadal blastoma and Wilms' tumor.

**Keywords:** sex development disorder, partial gonadal dysgenesis, mosaic karyotype.

**Quote:** A.B. Okulov, E.A. Volodko, A.V. Anikeev, Y.Y. Sokolov, K.K. Mirakov. Mosaicism in a patient with partial gonadal dysgenesis and proximal hypospadias. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 209–212.

### Контактная информация:

Аникиев Александр Вячеславович – к.м.н.,  
старший научный сотрудник отдела детской  
хирургии НИЦ РМАПО МЗ РФ  
Адрес: Россия, 125993, г. Москва,  
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
Тел.: (495) 948-62-21, E-mail: okulov20@yandex.ru  
Статья поступила 30.09.16,  
принята к печати 16.11.16.

### Contact Information:

Anikiev Alexandr Vyacheslavovich – Ph.D., senior  
researcher at Pediatric Surgery Department, Russian  
Medical Academy of Postgraduate Education  
Address: Russia, 125993, Moscow,  
Barrikadnaya str., 2/1, b. 1  
Tel.: (495) 948-62-21, E-mail: okulov20@yandex.ru  
Received on Sep. 30, 2016,  
submitted for publication on Nov. 16, 2016.

Парциальная дисгенезия гонад (ПДГ) — редкий вариант нарушения формирования пола (НФП), характеризующийся различной степенью дисгенезии обоих яичек, неправильным строением наружных половых органов (НПО) и возможным наличием дериватов Мюллеровых структур [1, 2]. Впервые описан Федерманом как мужской дисгенетический псевдогермафродитизм в 1967 г. [3]. Степень дисгенезии яичек у больных с ПДГ нередко варьирует. Морфологически дисгенетичное яичко может иметь возрастные размеры. Придаток, как правило, уменьшен в размере с признаками патологической фиксации. Часто дисгенетичное яичко может иметь вид стрек-гонады [4]. Тестикулярную дисгенезию подтверждают гистопатологические находки в виде гипоплазии, дистрофии извитых канальцев с наличием мелких внутриканальцевых кальцинатов, рыхлой интерстициальной ткани с участками склероза, уменьшения количества герминативных клеток и клеток Сертоли [1, 5, 6]. Неправильное строение гениталий проявляется в виде проксимальной формы гипоспадии с искривлением кавернозных тел, расщепленной мошонки. В ряде случаев гонады пальпаторно определяются в деформированной мошонке или паховой области. В литературе описан единичный случай правильно развитых мужских половых органов в сочетании с крипторхизмом у пациента с ПДГ [1]. Наличие пальпируемых гонад у пациентов с неправильным строением НПО обращает на себя внимание с рождения, поэтому такие пациенты попадают в поле зрения врачей уже на первом году жизни. В остальных случаях подозрение на ПДГ появляется у пациентов, воспитывающихся в женском поле, при первичной аменорее или случайно выявлении дисгенетичных яичек во время операции по поводу паховой грыжи, острого аппендицита или другой патологии. Однако описаны случаи и антенатальной диагностики ПДГ [7]. Согласно литературным данным, гормональное исследование выявляет сниженный или нормальный уровень общего тестостерона (ОТ), нормальный либо увеличенный уровень лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов сыворотки крови [1, 6]. Результат диагностической пробы с хорионическим гонадотропином (ХГЧ), позволяющий определить наличие функционирующих клеток Лейдига в ткани яичка, по данным ряда авторов, может варьировать от положительного до слабоположительного в зависимости от степени дисгенезии гонад [6]. Низкий уровень Мюллер-ингибирующей субстанции у пациентов с ПДГ, характеризующий функциональную недостаточность клеток Сертоли, определяет наличие дериватов Мюллеровых протоков. Рудиментарную матку, маточные трубы, влагалище, дренирующееся через уrogenитальный синус в простатическую уретру различной степени выраженности, определяют с помощью эхографического и эндоскопического исследований, а также путем комбинации данных методов. Наиболее информативным методом визуализации гонад является лапароскопия. В работах отечественных исследователей дисгенетичные яички в брюшной полости локализовались в толще широкой связки матки либо в проекции пахового кольца [8]. Авторы считают обязательным для больных с ПДГ

цитогенетическое исследование: кариотипирование и FISH-анализ интерфазных клеточных ядер, генных мутаций и сопутствующих аномалий. Как правило, пациенты с ПДГ имеют мужской кариотип 46,XY. В редких случаях они являются носителями мозаичного кариотипа. В доступных литературных источниках представлены единичные клинические описания ПДГ с кариотипом 45,X/46,XY, 45,X/46,XYU и 45,X/46,X+mar [9, 10]. Известно, что риск развития гонадобластомы и опухоли Вильмса у больных с мозаицизмом значительно увеличивается до 20% [11] и 46% [12] соответственно. Дисгенезия гонад в сочетании с нефропатией и опухолью Вильмса описана как синдром Денис-Драш и проявляет себя ранним появлением протеинурии, артериальной гипертензии, снижением функции почек и высокой смертностью [13].

Отправной точкой в реабилитации больных с ПДГ считают присвоение пола воспитания. По мнению большинства авторов, решение о выборе пола должно приниматься на основании локализации и функциональной возможности гонад, внешнего вида НПО и возможности их коррекции в соответствии с выбранным полом. Этот сложный процесс должен проходить с участием как родителей, так и специалистов различного профиля — эндокринологов, хирургов, генетиков, морфологов, гинекологов, психологов, психиатров, сексологов. Многие авторы рекомендуют выбор мужского пола воспитания у пациентов с ПДГ в случае функциональной состоятельности хотя бы одной гонады (яичко) в виде положительного клинического и гормонального ответа на стимуляцию ХГЧ [2, 5, 14].

Коррекцию ПДГ проводят в соответствии с выбранным полом. У всех пациентов удаляют дериваты Мюллеровых структур и стрек-гонады, регистрируют сопутствующую патологию. При выборе мужского пола низводят яички в мошонку и выполняют маскулинизирующую пластику НПО. При выборе женского пола вместе с дериватами Мюллеровых структур (рудиментарная матка и измененные маточные трубы) удаляют дисгенетичные гонады, выполняют феминизирующую пластику НПО, назначают заместительную гормональную терапию в пубертате. Пациентам с мозаичным кариотипом и микроделециями Y-хромосомы в связи с риском опухоли Вильмса и гонадобластомы выполняют онкологический скрининг либо профилактически удаляют гонады [13]. Редкость заболевания, сложность его диагностики и лечения обуславливают необходимость концентрации внимания от команды врачей специалистов [6, 14, 15]. В представленном клиническом случае ПДГ некорректное определение кариотипа в периоде раннего детства привело к ошибочному диагнозу, уточнение которого с изменением прогноза произошло только через 8 лет после первичного обследования.

Больной Б., 2001 года рождения, впервые обследован эндокринологом в возрасте 2 лет 4 месяцев по поводу неправильного строения НПО в виде промежуточной гипоспадии, расщепленной мошонки, искривления кавернозных тел, правостороннего крипторхизма. К моменту обследования ребенок был зарегистрирован и воспитывался в мужском поле. Методом G окрашивания хромосом определен кариотип 46,XY. Кавернозные тела искривлены, длиной 3 см, головка

хорошо сформирована. Наружное мочеполювое отверстие открывается на промежности. Мошонка расщеплена. Гонады пальпируются слева в проекции дна мошонки, справа в проекции корня мошонки. По данным гормонального исследования: гормоны надпочечников – в пределах нормы; ОТ 0,069–0,1 нг/мл (норма 0,1–0,35 нг/мл); дигидротестостерон (ДГТ) 16,3 пг/мл (норма 5–50 пг/мл); ЛГ менее 0,1 МЕ/л (норма 1,1–7 МЕ/л); ФСГ 0,632 МЕ/л (норма 1,7–12 МЕ/л); через 72 ч после введения 3000 Ед. прегнила ОТ 5,51 нг/мл; ДГТ 48,2 пг/мл; соотношение ОТ/ДГТ 32,4 (норма до 20). Эхографически левая гонада локализуется в мошонке объемом 0,26 см<sup>3</sup>, правая определяется в паховом канале на границе средней и нижней трети, объемом 0,39 см<sup>3</sup>. В проекции малого таза определяется мешкообразное жидкостное образование, увеличивающееся после опорожнения мочевого пузыря. Почки расположены типично, размеры их соответствуют возрастной норме, толщина паренхимы и кортико-медуллярная дифференцировка сохранены, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена. По данным кардиологического обследования выявлен врожденный порок сердца — субаортальная мембрана. Получен положительный эффект пробы с сустаномом в виде увеличения кавернозных тел, учащения эрекции, что позволило говорить о сохранной чувствительности рецепторов к андрогенам и определяло успешную адаптацию в мужском поле. Вариант НФП расценен как дефицит 5- $\alpha$ -2-редуктазы. Выполнена этапная маскулинизирующая пластика НПО: в возрасте 3 лет 6 месяцев расправление кавернозных тел; в 4 года 6 месяцев низведение и фиксация правого яичка, меатотомия; в 5 лет 6 месяцев пластика промежностной части уретры по Дюплею с использованием прецизионного шва; в 6 лет 9 месяцев заготовка кожного лоскута из крайней плоти; в 7 лет 9 месяцев пластика висячей части уретры по Дюплею с использованием прецизионного шва.

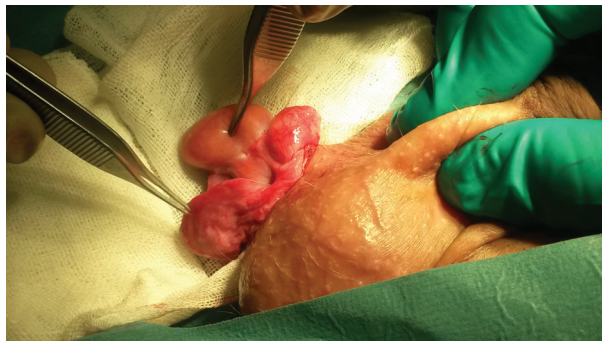
При обследовании в возрасте 10 лет обращено внимание на низкие темпы роста, задержку физического развития, отставание костного возраста. При проведении стимуляционных проб с соматотропным гормоном – дефицита не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование методом полимеразных цепных реакций и последующего секвенирования последовательности экзонов 1–5 и примыкающих участков интронов гена *SRD5A2*, а также исследование гена *AR* мутаций не выявило. Проведено повторное гормональное исследование: антимюллеров гормон 30,22 нг/мл (норма 3,8–159,8 нг/мл), ОТ 14,38 нмоль/л, ДГТ 3,2 нмоль/л, соотношение Т/ДГТ 4,51 (норма до 20). При определении кариотипа методом FISH-анализа интерфазных клеточных ядер в препаратах культуры лимфоцитов периферической крови выявлен клон 45X в 65% клеток. Повторное обследование больного по причине отставания в росте позволило исключить ранее поставленный диагноз дефицита 5- $\alpha$ -2-редуктазы и выявить мозаицизм.

В возрасте 14 лет перенес острый правосторонний орхоэпидидимит, в связи с чем повторно обследован. Вес 43 кг, рост 147 см (SDS роста – 1,94  $\delta$ ), индекс массы тела 19,9 кг/м<sup>2</sup> (+0,43 SD). Правильного телосложения. НПО сформированы по мужскому типу.

Половое развитие: по Таннер Р3, G 2–3. Яички эластичной консистенции пальпируются в мошонке, справа 4,5 мл, слева – 6 мл. Правая половина мошонки увеличена, пальпация правого яичка болезненная в проекции придатка, кожа не изменена. Кавернозные тела развиты удовлетворительно, не искривлены, длиной 4 см. Наружное отверстие неоуретры открывается под венечной бороздой, широкое, мочеиспускание не затруднено. При обследовании гормоны щитовидной железы в пределах нормы; ОТ 3,32 нг/мл (норма 3–10,6 нг/мл); ДГТ 16,3 пг/мл (норма 5–50 пг/мл); ЛГ 3,18 МЕ/л (норма 1,1–7 МЕ/л); ФСГ 3,94 МЕ/л (норма 1,7–12 МЕ/л),  $\beta$ -ХГЧ 1,5 мкЕД/мл (норма 0–2,67 мкМЕ/мл),  $\alpha$ -фетопротеин 2,53 нг/мл (норма 0–9 нг/мл). В анализе мочи по Нечипоренко лейкоцитурия 3000 в поле зрения, которая расценена как признак инфекции мочевых путей. Эхографически выявлены диффузные, очаговые изменения придатка правого яичка, предположительно воспалительного характера, диффузные изменения левого яичка. Признаки влагалищного отростка урогенитального синуса небольших размеров с маточным утолщением на верхушке. В связи с подозрением на наличие в малом тазу рудиментарной матки и клиникой острого правостороннего орхоэпидидимита установлены показания к повторному комплексному исследованию половых протоков, диагностически санационной лапароскопии и ревизии правого яичка, которые выполнены 18.03.16. При эндоскопии половых протоков выявлен влагалищный отросток урогенитального синуса (ВОУГС) размерами 6x2 см, дренирующийся через целевидное отверстие на верхушке гипоплазированного семенного бугорка в уретру. При лапароскопии: глубокие паховые кольца с обеих сторон облитерированы, в них входят гонадальные сосудистые пучки. В малом тазу выявлена рудиментарная матка без маточных труб, размерами 1x1,5 см, переходящая в ВОУГС. Семьявыносящие протоки толщиной справа 3 мм, слева – 2 мм, начинаются с двух сторон от проксимальной трети ВОУГС, прослеживаются на протяжении 3 см, затем истончаются и не определяются в области глубоких паховых колец. Матка мобилизована и удалена над местом впадения семьявыносящих протоков в ВОУГС путем наложения петли Рёдера (рис. 1). Гистологически обнаружены признаки эмбриональной матки. Выполнена ревизия правой гонады. Последняя овальной формы, белесо-желтого цвета, эластичной консистенции, 2,5x2x1 см (рис. 2). Взята биопсия. Гистологически определяется ткань яичка со сформированными семенными каналцами,



Рис. 1. Макропрепарат удаленной рудиментарной матки.



**Рис. 2.** Правая гонада во время ревизии мошонки: в центре яичко желтого цвета, сверху – патологически развитый придаток, снизу – слепозаканчивающаяся тубулярная структура, напоминающая семявыносящий проток.

вариабельными по размеру, без просветов, без признаков функциональной активности, с незрелыми клетками Сертоли, между которыми отмечаются герминативные клетки, между канальцами поля и скопления клеток Лейдига. Семявыносящий проток не визуализируется. Проксимальнее гонады выявлена структура желтого цвета, напоминающая придаток яичка. Взята биопсия. Гистологически дисгенетичный придаток яичка. Дистальнее гонады выявлена извитая тубулярная структура темно-бордового цвета, плотной консистенции. Взята биопсия. Гистологически элементы гипоплазированного семенного канатика с семявыносящим протоком.

По результатам предварительного обследования, комплексного исследования половых протоков, диагностически санационной лапароскопии ребенку поставлен диагноз НФП 45,X/46,XY ПДГ. Послеоперационный период на 2-е сутки осложнился признаками инфицирования гематомы правого яичка с гипертермией. После смены антибактериальной терапии лихорадка купирована.

Ребенок выписан в удовлетворительном состо-

янии на 11-е сутки после операции. Рекомендовано наблюдение уролога, эндокринолога, кардиолога по месту жительства; анализ крови на  $\alpha$ -фетопротеин,  $\beta$ -ХГЧ, лактатдегидрогеназу один раз в 6 месяцев; определение титров антител М и G к цитомегаловирусу (ЦМВ), токсоплазме, микоплазме человеческой, хламидии трахоматикус с целью микробиологического мониторинга; в случае превышения референтных показателей онкомаркеров – консультация онколога.

Неправильное строение НПО, половых протоков и половых желез является признаком НФП. Определение варианта НФП является важной задачей, от которой зависят своевременный и адекватный выбор пола пациента, хирургическая тактика, мониторинг прогноза репродуктивного здоровья и схема мультидисциплинарных реабилитационных мероприятий с учетом онкологической настороженности. НФП по типу ПДГ с мозаичным кариотипом обуславливает не только определение пола, хирургическую коррекцию наружных гениталий в выбранном поле, возможную гормональную и психологическую поддержку в периоде пубертата, но в отличие от 5- $\alpha$ -2-редуктазной недостаточности обязательный скрининг и профилактику гонадобластомы и опухоли Вильмса. Такие больные инфертильны. Иными словами, неправильное строение половых органов у пациентов с различными вариантами НФП могут потребовать не только различных подходов к лечению, но иметь различные прогнозы в отношении адаптации в выбранном поле и развития онкологических заболеваний.

Таким образом, пациентам с признаками ПДГ необходимо тщательно исследовать кариотип в связи с тем, что он является ключевым в оценке прогноза психосоциального, психосексуального статуса и развития опухолей.

**Конфликт интересов:** авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Juliana Gabriel Ribeiro de Andrade, Antonia Paula Marques-de-Faria, Helena Campos Fabbri, Maricilda Palandi deMello, Gil Guerra-Júnior, Andréa Trevas Maciel-Guerra. Long-Term Follow-Up of Patients with 46,XY Partial Gonadal Dysgenesis Reared as Males. *International Journal of Endocrinology*. 2014; Article ID 480724: 8 p. doi:10.1155/2014/480724: 8
2. Crone J, Amann G, Gheradini R, Kirchlechner V, Fékété CN. Management of 46, XY partial gonadal dysgenesis--revisited. *Wien. Klin. Wochenschr*. 2002; 114 (12): 462–467.
3. Federman DD. Abnormal sexual development. *N. Engl. J. Med*. 1967; 277: 51–60.
4. Márcia Ribeiro Scolfaro, Izilda Aparecida Cardinalli, Eliana Gabas Stuchi-Perez, Maricilda Palandi de Mello, Juliana de Godoy Assumpção, Maria Tereza Matias Baptista, et al. Morphometry and Histology of Gonads From 13 Children With Dysgenetic Male Pseudohermaphroditism. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2001; 125 (5): 652–656.
5. Verkauskas G, Malcius D, Eidukaite A, Vilimas J, Dasevicius D, Bilius V, Hadziselimovic F. Prospective study of histological and endocrine parameters of gonadal function in boys with cryptorchidism. *J. Pediatr. Urol*. 2016; 12 (4): 238. e1–6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.05.007. Epub 2016 May 27.
6. Райгородская Н.Ю., Морозов Д.А., Болотова Н.В., Цмокалюк Е.Н., Жарков Д.А., Айрян Э.К. Врожденные нарушения дифференцировки гонад: клинико-морфологические варианты и оперативное лечение. *Урология*. 2012; 5: 86–91.
7. Mazza V, Ottolenghi C, Di Monte I, Baldassari F, Rivasi F, Volpe A, Forabosco A. Early prenatal diagnosis of recurrent 46,XY partial gonadal dysgenesis. *Prenat. Diagn*. 2003; 23 (9): 716–721.
8. Мираков К.К., Володько Е.А., Окулов А.Б., Годлевский Д.Н., Аникиев А.В., Поварнин О.Я. Лапароскопия в диагностике и лечении нарушений формирования пола у детей. *MEDICUS. Международный медицинский научный журнал*. 2016; 2 (8): 122–124.
9. Ságodi L, Jakab J, Kiss A, Ladányi E, Balogh E, Ujjalusi A, et al. Dysgenetic male pseudohermaphroditism. *Orv. Hetil*. 2012; 153 (8): 303–307.
10. Hashimoto H, Maruyama H, Koshida R, Okuda N, Murayama K, Katsumi T, et al. Presence of Turner stigmata in a case of dysgenetic male pseudohermaphroditism with 45,X/46,X+mar karyotype. *Arch. Dis. Child*. 1997; 76 (3): 268–271.
11. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet*. 1987; 25 (2): 191–218.
12. Manuel M, Katayama PK, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Jr. Am. J. Obstet. Gynecol*. 1976; 124 (3): 293–300.
13. David Andrew Diamond, Richard N. Sexual Differentiation: Normal and Abnormal. In: Campbell-Walsh Urology. 10<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2012: 3611.
14. Болотова Н.В., Морозов Д.А., Райгородская Н.Ю. Критерии клинической диагностики и выбор лечебной тактики у пациентов с неопределенностью пола. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (1): 178–182.
15. Окулов А.Б., Бровин Д.Н., Курило Л.Ф., Черных В.Б., Мираков К.К., Окулов Е.А., Ахмина Н.И. Диагностика нарушений формирования пола у детей: Учебное пособие для интернов, ординаторов, врачей. М.: РМАПО, 2005.