

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ, ПРОСТОЙ ВИРИЛЬНОЙ ФОРМЫ

Врожденная дисфункция коры надпочечников, а именно ее простая вирильная форма – редкая наследственная патология. Для сохранения здоровья и качества жизни пациентов необходима своевременная диагностика и назначение адекватной гормонозаместительной терапии в сочетании с оперативным вмешательством. Позднее выявление несет ряд медицинских и социальных сложностей, связанных со здоровьем, а также половой идентификацией пациентов.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма, женский кариотип 46XX, гормонозаместительная терапия.

Введение.

Врожденная дисфункция коры надпочечников - наследственная патология, одинаково часто встречаемая среди мальчиков и девочек [1]. Согласно данным медицинской статистики, подавляющее большинство случаев (около 90%) врожденной гиперплазии коры надпочечников обусловлено дефектом белка 21-гидроксилазы [1, 2].

На сегодняшний день успех в лечении и благоприятность прогноза зависят от своевременной диагностики и как можно раннем начале заместительной гормональной терапии до возникновения симптомов надпочечниковой недостаточности. В развитых странах проводится неонатальный скрининг на дефицит белка 21-гидроксилазы с помощью определения уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, взятой из пятки новорожденного [3,4].

Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Наличие врожденной дисплазии надпочечников у одного из родителей является фактором риска развития данного заболевания у детей. Риск развития патологии также имеется в случае, если один из родителей является носителем гена, обуславливающего дефект транспортных белков, необходимых для синтеза кортизола корой надпочечников. В случае носительства гена у обоих родителей, риск развития заболевания у ребенка составляет 25 % [5].

Результатом генетического нарушения транспортных белков является снижение продукции в коре надпочечников кортизола и альдостерона, приводящее к надпочечниковой недостаточности, что в свою очередь становится причиной увеличения продукции гипофизом адренокортикотропного гормона, регулирующего работу надпочечников. Гиперсекреция адренокортикотропного гормона способствует развитию гиперплазии надпочечников и усилению выработки мужских половых гормонов - андрогенов. Увеличение концентрации андрогенов приводит к гиперандрогении, проявляющейся клинически в изменении половых органов и избыточном росте волосяного покрова на лице и теле.

Клиническая картина врожденной дисфункции коры надпочечников, вызванной дефектом фермента 21-гидроксилазы зависит от степени его выраженности и проявляется тремя формами:

- сольтеряющая форма;
- простая вирильная форма;
- неклассическая форма.

Сольтеряющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников является наиболее часто встречаемой (встречается в трех случаях из четырех), и развивается в результате полной блокады белка 21-гидроксилазы, что влечет за собой нарушение продукции глюкокортикоидов и минералокортикоидов, в том числе кортизола и альдостерона [1].

Начавшись ещё в период внутриутробного развития, врожденная дисфункция коры надпочечников проявляется практически сразу после рождения симптомами надпочечниковой недостаточности и избытка андрогенов.

Клиническая картина врожденной надпочечниковой недостаточности у мальчиков и девочек зависит от степени тяжести синдрома.

Девочки с тяжелой формой патологии вследствие недостатка 21-гидроксилазы, 11-бета-гидроксилазы или 3-бета-дегидрогеназы имеют недоразвитие половых органов при рождении, аномалии варьируют от частичного слияния половых губ и увеличения клитора до полного слияния губ и увеличения клитора до размеров пениса как у новорожденных мальчиков [6].

При умеренном дефиците 21-гидроксилазы клиника развивается в более позднем детском возрасте. Симптомы проявляются преждевременным появлением лобковых волос, клиторомегалией, ускоренным ростом скелета [7].

При более легких формах заболевание может проявлять в пубертатный период и сопровождаться олигоменореей, гирсутизмом, позже бесплодием [8].

При дефиците 17-гидроксилазы девочки рождаются с фенотипическими женскими признаками, но в подростковом периоде наблюдается недоразвитие молочных желез или аменорея в сочетании с артериальной гипертензией [8].

Мальчики с дефицитом 21-гидроксилазы при рождении имеют нормальные половые органы. Если дефект выраженный, то клиническая симптоматика проявляется соевым истощением. В возрасте 1-4 недель отмечается задержка роста, развития, рецидивирующая рвота, обезвоживание, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, и шок (классическая сольтеряющая форма патологии дисплазии надпочечников) [6].

У мальчиков с менее тяжелой недостаточностью 21-гидроксилазы симптоматика развивается в более позднем возрасте и заключается в раннем появлении лобкового оволосения, увеличении пениса, гиперпигментации мошонки, ускоренном росте скелета (простая вирильная гиперплазия надпочечников) [9].

У мальчиков с дефицитом 17-гидроксилазы, как правило, неоднозначные гениталии или женские гениталии; при рождении ошибочно могут быть приняты за девочек, что чаще и случается. Обращаются за медицинской

помощью, как правило, в более позднем возрасте по поводу неразвития молочных желез и артериальной гипертензии.

Сниженная концентрация кортизола и альдостерона при врожденной дисфункции коры надпочечников приводят к надпочечниковой недостаточности, которая клинически проявляется в виде вялого сосания, рвоты, обезвоживания, снижения активности и потемнением кожных покровов [10].

Простая вирильная форма врожденной дисфункции коры надпочечников развивается при частичном сохранении ферментативной активности 21-гидроксилазы, поэтому симптомы надпочечниковой недостаточности не наблюдаются, а трансформация половых органов сходна с таковой при сольтеряющей форме.

Постпубертатная форма врожденной дисфункции коры надпочечников развивается при незначительном дефекте фермента 21-гидроксилазы, что приводит к умеренному снижению уровня кортизола и альдостерона и незначительному повышению концентрации адренокортикотропного гормона [11]. Именно этим и обусловлен тот факт, что у младенцев не наблюдаются симптомы надпочечниковой недостаточности и нарушения строения наружных половых органов. Заболевание может быть обнаружено при обращении пациенток с проблемой бесплодия или менструальной дисфункцией, а также с избыточным оволосением по мужскому типу. В некоторых случаях генетический дефект фермента настолько незначителен, что на протяжении жизни может клинически никак не проявляться.

Нами описан клинический случай вирильной формы врожденной надпочечниковой недостаточности, верифицированной в пубертатном возрасте.

Клинический случай.

28.07.2015г в Университетскую детскую клинику «Аксай» в центр хирургии госпитализирован мальчик, 14 лет, по поводу врожденного крипторхизма на оперативное лечение. В стационаре проведено обследование, ребенок был на консультацию к эндокринологу.

Жалобы: неопущение яичка, аномальное расположение отверстие уретры, грубый голос, повышенная волосатость, потливость, быстрая утомляемость.

Анамнез заболевания: со слов матери ребенок болен с рождения. В роддоме (переселенцы из Ташкента) консультирован хирургом были даны рекомендации по поводу оперативного лечения в пубертатном возрасте (13-14лет). По месту жительства перед госпитализацией проведены следующие обследования:

- УЗИ органов мошонки от 17.03.2015 г. - Правое и левое яичко в мошонке не визуализируются. Заключение: Аномалия наружных половых органов. Двусторонний крипторхизм.

- УЗИ мочевого пузыря от 20.04.2015 г. - Эхопризнаки воспалительного характера в малом тазу не выявлено. Эхопризнаки рудиментарной матки и яичников в малом тазу.

- Кариотипирование от 27.03.2015 г. - Заключение: 46XX - Женский кариотип.

- Консультация генетика от 17.04.2015 г. - При осмотре ребенка определяются следующие фенотипические признаки: преждевременное половое созревание, высокий голос, широкие плечи, широкие бедра, искривление полового члена. Наружные половые органы развиты по женскому и мужскому типу. Цитогенетическое исследование: кариотип от 27.03.2015г- 46XX, женский кариотип. Заключение: Гермафродитизм.

- ИФА гормонов от 18.03.15 г. - ТТГ - 1.88 мкМе/мл (0.51-4.30), Т4общ - 8.2 мкг/дл (5.91-13.2), кортизол - 315.9 нмоль/л (171.0-536.0), АКТГ - 160.4 нмольл (7.20-63.60), 17-ОН прогестерон - 60,0 нмоль/л (1.52-6.36), ЛГ - 0.6 mlu/ml, ФСГ - 0.2mlu/ml, тестостерон - 5.70 нг/мл, ДГЭА-сульфат - 813.00 мкг/мл (24.40-247.0)

Для дальнейшего лечения ребенок направлен в УК «Аксай»

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, от 2-х родов. Роды и беременность протекали без осложнений. Роды в срок. Рост при рождении - 54 см, вес - 4100 г. На грудном вскармливании до 6 мес. Рост и развитие по возрасту. Состоит на «Д» учете у хирурга с рождения. Вакцинопрофилактика по календарю. Переливания крови и ее компонентов не проводилось. Наследственность не отягощена, вирусный гепатит отрицают. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективно: Состояние при осмотре удовлетворительное. Физическое развитие на 12 лет. Телосложение непропорциональное. Черты лица грубые. Кожные покровы обычной окраски, выраженный гирсутизм, влажный на ощупь. Щитовидная железа не увеличена.

Со стороны дыхательной системы без патологии. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД - 110/70 мм рт.ст., пульс - 78 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Диурез безболезненный, не учащен. Клитор гипертрофирован, выраженная гиперпигментация, изогнут виде «крючка». Большие половые губы увеличены, внешне напоминают расщепленную мошонку. Яички в мошонке и по ходу паховых каналов не пальпируются. Отверстие уретры в мошоночной части. Струя мочи вялая.

Нами был выставлен диагноз: Простая вирильная форма врожденной дисфункции коры надпочечников.

Рекомендовано:

- Заместительная терапия преднизолон 2,0мг/кг (кортеф, кортинеф) длительно.

- Избегать переохлаждений и стрессовых ситуаций.

- Во время болезни и операции увеличить дозу преднизалона в 2р.

- Решение вопроса о смене пола ребенка по месту жительства, затем оперативное лечение у уролога.

- Явка на осмотр через 1 год.

Вывод.

Таким образом, данный клинический случай является примером поздней диагностики вирильной формы врожденной дисфункции надпочечников и свидетельствует о необходимости ранней диагностики и своевременной заместительной терапии глюкокортикостероидной терапией и оперативном лечении.

Выбранная в данном случае тактика предполагала ожидание пубертатного возраста для оперативного лечения, тогда как необходимость заместительной гормональной терапии была очевидна (на тот момент не проводилась). Следует учитывать, что своевременное начало заместительной терапии в сочетании с клиторопластикой позволило бы сформировать (условно) женский пол, что подтверждается кариотипом 46XX. В настоящий момент пол данного

пациента (условно и документально) мужской. В дальнейшем, определение пола и последующая тактика лечения будет зависеть от пациента или его родителей.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что прогноз данного заболевания напрямую связан с тем, насколько своевременно установлен диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников и верно ли выбрана схема проводимой коррекции.

Следует учесть, что этот клинический случай можно отнести к редким, т.к. чаще всего подобные патологические состояния диагностируются в родильных учреждениях с назначением необходимой терапии. В последующем эти пациенты находятся на диспансерном учете пожизненно, что позволяет своевременно оценивать основные показатели жизнедеятельности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – 87. – P. 4048–4053.
- 2 Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // Available online. - 2010. - №1. – P. 27-15.
- 3 Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels // J Pediatr. – 1997. – 130. – P. 128–133.
- 4 White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // Nat Rev Endocrinol. - 2009. - 5(9). – P. 490-498.
- 5 Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW., ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society // Horm Res. – 2002. – 58. – P. 188–195.
- 6 New MI, Newfield RS. Congenital adrenal hyperplasia // Curr Ther Endocrinol Metab. - 1997. - №6. – P. 179-187.
- 7 Perry R, Kecha O, Paquette J, et al. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal // J Clin Endocrinol Metab. - 2005. - 90(6). – P. 3243-3250.
- 8 Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. - 2012. - 19(3). – P. 151-158.
- 9 Pang S. Congenital adrenal hyperplasia // Endocrinol Metab Clin North Am. – 1997. - 26(4). – P. 853-891.
- 10 Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency // Clin Endocrinol (Oxf). - 1998. - 49(4). – P. 411-417.
- 11 White PC. Abnormalities of aldosterone synthesis and action in children // Curr Opin Pediatr. - 1997. - 9(4). – P. 424-430.

Н.Ж. ЖУНУСБЕКОВА, Ж.А. АКАНОВ

ТУА БІТКЕН БҮЙРЕК ҮСТІ БЕЗІНІҢ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫ, ДӘЛІРЕК АТАП АЙТҚАНДА, ОНЫҢ ҚАРАПАЙЫМ ВИРИЛДІК ФОРМАСЫН ДИАГНОСТИКАЛАУ МӘСЕЛЕСІ

Түйін: Туа біткен бүйрек үсті безінің гиперплазиясы, дәлірек атап айтқанда, оның қарапайым вирилдік формасы - сирек тұқым қуалайтын патология. Науқастардың өмір сапасы мен денсаулығына сақтау үшін уақтылы диагноз қажет, гормоналмастыратын ем және хирургиялық ем тағайындау керек. Кейінірек науқастардың денсаулығына байланысты және гендерлік, сәйкестендіруге байланысты бірқатар қиындықтар туу мүмкін.

Түйінді сөздер: туа біткен бүйрек үсті безінің гиперплазиясы, қарапайым вирилдік форма, әйел кариотипі 46XX, гормоналмастыратын ем.

N.ZH. ZHUNUSBEKOVA, ZH.A. AKANOV

DIAGNOSTICAL PROBLEMS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA, A SIMPLE VIRILIZING FORM

Resume: Congenital adrenal hyperplasia, namely its simple virilizing form is a rare hereditary pathology. To preserve the health and quality of life of patients it is need to timely diagnose and appointment of adequate hormone replacement therapy in combination with surgery. Later identification carries a number of health and social complexities of the health-related and gender identity of patients.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, a form of virility, female karyotype 46HH, hormone replacement therapy.