

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Л. Ю. Крошина^{1,2}, А. В. Злобина²

¹Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева,
адрес: Россия, г. Орёл, ул. Комсомольская, 95

²Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой,
адрес: Россия, Орёл, Октябрьская, 4

Аннотация. Введение. Нарушение формирования пола (НФП) можно определить как гетерогенную группу врожденных заболеваний, обусловленных несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом. Распространенность данной патологии, учитывая врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), 1 случай на 4000-5000 новорожденных. Половая дифференцировка плода включает в себя процессы формирования, дифференцировки гонад, трансформации внутренних и наружных половых органов. Основной причиной НФП с кариотипом 46 XX является избыточная андрогенизация плода. Причинами внутриутробной вирилизации наружных половых органов могут быть присутствие в организме гена SRY, дисгенетичные гонады, производящие тестостерон или избыточная продукция андрогенов в коре надпочечников. ВДКН - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающих вследствие дефектов одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола. Верифицировать диагноз НФП позволяют данные неонатального скрининга, тщательно собранный анамнез, оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов цитогенетического, гормонального и молекулярно-генетического исследования.

Описание клинического случая. Клинический случай 1 описывает ребенка с сольтеряющей формой дефицита фермента 21-гидрокислазы. Продемонстрировано значение неонатального скрининга (исследование 17-OH-прогестерона) для ранней диагностики ВДКН и назначения заместительной терапии. Клинический случай 2 описывает пример овотестикулярного нарушения формирования пола 46XX. Показаны этапы диагностики и сложности, которые могут возникать при верификации диагноза у новорожденных с выявленным неправильным строением наружных половых органов.

Заключение. Комплексное обследование и мультидисциплинарный подход позволяют верифицировать диагноз при разных формах НФП, что влияет на дальнейшую тактику лечения, наблюдения и социальной адаптации ребенка, снижает риск злокачественных новообразований.

Ключевые слова: нарушение формирования пола; врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, неправильное строение наружных половых органов



Для цит Крошина Л. Ю., Злобина А. В. Дифференциальная диагностика нарушений формирования пола у детей на примере клинических случаев// Инновации в медицине и фармации. 2024. Т. 1. №2. С. 38-42. EDN VDIRDA

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASES

L. Y. Kroshina^{1,2}, A. V. Zlobina²¹Orel State University named after I.S. Turgenev,
address: 95, Komsomolskaya, Orel, Russia.² Scientific and clinical multidisciplinary center for medical care for mothers and children named after Z.I. Kruglaya,
address: 4, Oktyabrskaya St, Orel, RussiaReceived
15.08.2024Revised
04.10.2024Accepted
11.11.2024

Annotation. *Introduction. Disorders of sex development (DSD) can be defined as a heterogeneous group of congenital diseases caused by a mismatch between genetic, gonadal and phenotypic sex. The prevalence of this pathology, taking into account the Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), is 1 case per 4000-5000 newborns. Sexual differentiation of the fetus includes the processes of formation, differentiation of gonads, transformation of internal and external genitalia. The main cause of DSD with 46 XX karyotype is excessive androgenization of the fetus due to the presence of the SRY gene in the body or increased production of androgens by the adrenal cortex. CAH is a group of autosomal recessive diseases characterized by a defect in one of the enzymes or transport proteins involved in the cortisol synthesis in the adrenal cortex. The diagnosis of DSD can be verified by neonatal screening data, a carefully collected anamnesis, an assessment of clinical, laboratory and instrumental data, the results of cytogenetic, hormonal and molecular genetic studies.*

Case description. First clinical case describes a child with variant of 21-hydroxylase deficiency CAN. The importance of neonatal screening of Adrenogenital syndrome (17-OH-progesterone) for early diagnosis and prescription of hormone therapy has been demonstrated. Second clinical case describes a case of 46 XX ovotesticular disorder of sex development. The stages of diagnosis and the difficulties that may arise in verifying the diagnosis for newborns with identified abnormal structure of the external genitalia are outlined.

Conclusion. Comprehensive examination and a multidisciplinary approach make it possible to verify the diagnosis for various forms of neurofibromatosis type 1, which influences further treatment strategy, follow-up, and social adaptation of the child, and reduces the risk of malignant neoplasms.

Keywords: disorders of sex development, congenital adrenal hyperplasia, children, abnormal structure of the external genitalia



For citations: Kroshina L. Y., Zlobina A. V. Differential diagnosis of disorders of sex development in children on the example of clinical cases. Innovations in medicine and pharmacy. 2024; 1 (2):38-42. EDN VDIRDA

© Kroshina L. Y., Zlobina A. V., 2024

Введение

«Нарушение формирования пола (НФП) можно определить как гетерогенную группу врожденных заболеваний, обусловленных несоответствием между генетическим, гонадным и фенотипическим полом» [3]. Распространенность данной патологии, учитывая врожденную дисфункцию коры надпочечников, 1 случай на 4000-5000 новорожденных. Половая дифференцировка плода включает в себя процессы формирования, дифференцировки гонад, трансформации внутренних и наружных половых органов [3]. Наличие гена SRY определяет дифференцировку гонады по мужскому типу, дифференцировка яичника зависит от генов DAX1, WNT 4 и пр. Этап окончательного формирования наружных половых органов по мужскому типу требует контроля андрогенами, по женскому – не зависит от гормонов. Основной причиной НФП с кариотипом 46 XX является избыточная андрогенизация плода. Причинами внутриутробной вирилизации наружных половых органов могут быть присутствие в организме гена SRY, дисгенетичные гонады, продуцирующие тестостерон или избыточная продукция андрогенов корой надпочечников. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающих вследствие дефектов одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола [2]. Подавляющее большинство случаев ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы. Клиническая картина заболевания обусловлена избытком надпочечниковых андрогенов в сочетании с симптомами хронической надпочечниковой недостаточности: срыгивания, рвота, отсутствие прибавки массы тела, электролитные нарушения. Исследование 17-OH-прогестерона в рамках неонatalного скрининга способствует ранней диагностике и своевременному назначению терапии [1]. При других вариантах НФП верифицировать диагноз позволяют тщательно собранные данные анамнеза, оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных, результатов цитогенетического, гормонального и молекулярно-генетического исследования. На клинических примерах продемонстрировать этапы дифференциальной диагностики нарушения формирования пола у детей, родившихся с неправильным строением наружных половых органов.

Описание клинического случая

Клинический случай 1. Ребенок А. 01.2023 г. р. При рождении выявлено неправильное строение наружных половых органов. Из анамнеза: от второй беременности, протекавшей с умеренным маловодием, фето-плацентарными нарушениями. Старший ребенок здоров. Роды в срок, без особенностей. При рождении масса тела 3330г, длина тела 48 см. Апгар 8/9 баллов. При поступлении в инфекционное отделение для новорожденных НКМЦ им. З.И. Круглой (на 2 сутки жизни) состояние средней тяжести. Масса тела 3060 г. сосет активно, необильно срыгивает после 1-2 кормлений. Кожные покровы иктеричные (II степени по Крамеру), гиперпигментация ареол, паховой области, половых губ, клитора. ЧД 48 в минуту; ЧСС 152 в минуту. Половые органы сформированы неправильно. Степень вирилизации по Prader III (гипертрофия клитора 2,0 см, отверстие урогенитального канала открывается у основания клитора, большие половые губы гипертрофированы, складчатые). Результат неонатального скрининга 17-OH 853 нмоль/л. 17-OH-прогестерон в сыворотке крови (методом ИФА) более 60 нмоль/л, калий 5,9 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л. Кариотип 46 XX. Заключение детского эндокринолога: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтерящая форма. С 5 дня жизни начата заместительная гормональная терапия гидрокортизон 15 мг/м2, флуидокортион 0,2 мг в сутки. Регистрация ребенка в женском паспортном поле сомнений не вызывала. В возрасте 7,5 месяцев в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена операция клиторолабиопластики. В настоящее время на фоне заместительной терапии клиническая и лабораторная компенсация.

Клинический случай 2. Ребенок В., 08.2023 г.р. Нарушение строения наружных половых органов заподозрено при скрининговом УЗИ плода. Из анамнеза: от беременности, на фоне низкой плацентации, стафилококковой инфекции, анемии. Двое старших детей здоровы. Роды срочные, оперативные (сужение таза). Масса тела 3800г, длина тела 54 см. Апгар 8/9 баллов. На УЗИ визуализирована матка в виде тяжа и яичники. Заключение генетика: нельзя исключить хромосомную патологию. Рекомендовано кариотипирование, перевод в инфекционное отделение для новорожденных НКМЦ им. З.И. Круглой. При поступлении (на 4 сутки жизни) состояние средней тяжести. Масса тела 3690 г. ЧД 48 в мин. ЧСС 148 в мин. Кормление по требованию, не срыгивает. Кожные покровы бледно-розовые, гиперпигментации нет. Половые

органы сформированы неправильно. Степень вирилизации по Prader III (гипертрофия клитора длиной 2,0 см, отверстие урогенитального канала открывается у основания клитора, большие половые губы гипертрофированы, складчатые). Результат неонатального скрининга 17-ОН 4,59 нмоль/л. Кариотип 46 XX. 17-ОН –прогестерон (методом ИФА): 14,2 нмоль/л (на 5 сутки жизни), 31,4 нмоль/л (на 10 сутки жизни). Калий от 3,3 до 5,0 ммоль/л; натрий от 141 до 145 ммоль/л. Тестостерон менее 0,2 нмоль/л. УЗИ органов малого таза: правая гонада 10x4,7мм в паховом канале, левая 9,4x5,7 мм в левом паховом канале (яички?). Заключение детского эндокринолога: Нарушение формирования пола? Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), вирильная форма? Рекомендовано проведение телемедицинской консультации с ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» для выбора дальнейшей тактики лечения. В возрасте 14 дней возникли жалобы на набухание большой половой губы справа. Проведена ревизия в паховой области справа. Во вскрытых оболочках обнаружено образование розового цвета, похожее на яичник с маточной трубой с сохраненным кровообращением. По результатам комплексного обследования, проведенной ТМК зарегистрирована в женском паспортном поле. В 3 месяца обследована в НМИЦ эндокринологии. На основании мультистериоидного анализа ВДКН исключена. ЛГ 2,34 Ед/л, ФСГ 5,54 Ед/л (соответствует мини-пубертату), тестостерон 2,06 нмоль/л (0,2-2,2), эстрадиол 96,82 пмоль/л (50-120). Проведена проба с ХГЧ, подтвердившая наличие testiculärной ткани в организме (максимальный выброс тестостерона 12,2 нмоль/л), антимюллеров гормон 19,31 нг/мл (н 0,1-8,9). УЗИ органов малого таза: выявлена матка нормальных размеров, слева яичник 10x5мм, справа гонада не визуализируется (овотестис?). Проведено полное секвенирование экзома: обнаружен ген SRY (вероятна транслокация сегмента Y-хромосомы на X-хромосому). Диагноз: Овотестикулярное нарушение формирования пола, 46 XX. В возрасте 6 месяцев в НМИЦ эндокринологии проведена операция гонадэктомии слева, резекция правой гонады. Клиторолабиопластика. Результатами морфологического исследования подтверждено овотестикулярное нарушение формирования пола (НФП). Рекомендовано продолжить адаптацию в женском паспортном поле.

Обсуждение

Клинический случай 1 демонстрирует значение неонатального скрининга дефицита 21-гидроксиолазы при ВДКН в раннем установлении диагноза, верном выборе пола, назначении терапии до появления симптомов надпочечниковой недостаточности, которые могут угрожать жизни новорожденного. Клинический случай 2 демонстрирует сложности, возникающие в процессе выбора пола, установлении нозологического диагноза у детей, родившихся с неправильным строением наружных половых органов. В случае редких вариантов НФП точная верификация диагноза и выбор тактики дальнейшего лечения требуют обследования в условиях федеральных клиник. Это дает возможность задействовать весь арсенал имеющихся на сегодня диагностических возможностей. Выявление дисгенетичных гонад является показанием для оперативного удаления в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований.

Заключение

При нарушении формирование пола установление диагноза следует начинать как можно раньше. При ВДКН анализ результатов неонатального скрининга помогает избежать диагностических ошибок. Комплексное обследование и мультидисциплинарный подход позволяют верифицировать диагноз при более редких формах НФП, что влияет на дальнейшую тактику лечения, наблюдения и социальной адаптации ребенка, снижает риск формирования злокачественных новообразований.

Информированное согласие

Получены подписанные законными представителями пациентов информированные согласия на использование медицинских данных в научных целях в обезличенной форме. Дата подписания 10.04.2024 г.

Список литературы

1. Адреногенитальный синдром. 10 лет скрининга в Орловской области. Итоги / С. Н. Ставцева, Ю. Г. Колесникова, Т. И. Зубцова [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 3. С. 84-88.
2. Карева М.А. Адреногенитальный синдром: современные аспекты диагностики и

лечения// Фарматека. 2011. № 1-11. С. 34–39.

3. Нарушение формирования пола: современное состояние проблемы (лекция) / Володько Е.А., Латышев О.Ю., Окулов А.Б., [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022. Т. 18, № 2. С. 58–69. doi:10.33029/1816-2134-2022-18-2-58-69

References:

1. Adrenogenital syndrome. 10 years of screening in the Orel region. Results /S.N. Stavtseva, J.G Kolesnikova, T. I. Zubtsova [and oth. Journal of scientific articles Health and Education in the XXI century. 2018; 20(3): 84-88 (in Russian).
2. Kareva M.A. Adrenogenital syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. Farmateka. 2011; 11(S1): 34–9 (in Russian).
3. Disorders of sex development: the current state of the problem (lecture).Volodko E.A., Latyshev O.Yu., Okulov A.B. [and oth.]//, Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2022; 18 (2): 58–69. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2022-18-2-58-69> (in Russian)

Сведения об авторах

Крошина Людмила Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», Орел, Россия, e-mail: lu-kr@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1058-1232>, SPIN ID 1927-9989

Злобина Анна Владимировна, врач неонатолог, БУЗ ОО «НКМЦ имени З.И. Круглой», г. Орел, Россия, e-mail: zlobinaanna@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9290-2761>

About the authors:

Lyudmila Yu. Kroshina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: lu-kr@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-1058-1232>, SPIN ID 1927-9989

Anna V. Zlobina, Neonatologist, Z.I. Kruglay National Medical Center of the Orel Region, Orel, Russia, e-mail: zlobinaanna@gmail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-9290-2761>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и написание статьи, Все авторы – утвердили окончательный вариант статьи, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

The authors declare no conflict of interest.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to the research and writing of the article. All authors - approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Kroshina L. Y., Zlobina A. V., 2024



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>