

Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай)

А.Б. Окулов¹, Е.А. Володько¹, О.Ю. Латышев¹, Д.Н. Годлевский¹, Е.В. Тимохович², К.К. Мираков²,
К.С. Никитин³, А.В. Аникиев³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

Контакты: Александр Вячеславович Аникиев anikieal70@gmail.com

Описан редкий вариант нарушения формирования пола (НФП), который впервые диагностирован у подростка при проведении лечения по поводу травматического разрыва гонады. Пациент 14 лет с мужским фенотипом и отсутствием дериватов мюллерова протока имел женский SRY-негативный кариотип (46,XX) и овотестикулярное строение гонад в результате дупликации в регуляторной зоне гена SOX9. Овотестикулярные НФП с кариотипом 46,XX, как правило, сопровождаются смешанным строением наружных половых органов и наличием дериватов мюллеровых протоков в виде влагалищного отростка уrogenитального синуса, рудиментарной матки и гипопластичных маточных труб. Ранняя диагностика описанного в данной статье варианта НФП сложна в связи с развитием наружных половых органов по мужскому типу и отсутствием патологических образований в малом тазе. Своевременное выявление пороков развития наружных половых органов, в том числе представленного варианта НФП, возможно при проведении профилактических осмотров уролога-андролога в декретированные сроки с обязательным выполнением эхографии мошонки и малого таза.

Ключевые слова: овотестикулярное нарушение формирования пола, разрыв гонады, дупликация в регуляторной зоне гена SOX9

Для цитирования: Окулов А.Б., Володько Е.А., Латышев О.Ю. и др. Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):98–102.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-98-102



Rare variant of ovotesticular disorder of sex development diagnosed due to injury-induced rupture of the reproductive gland in a patient with SRY-negative 46,XX karyotype (clinical case)

A.B. Okulov¹, E.A. Volodko¹, O. Yu. Latyshev², D.N. Godlevsky¹, E.V. Timokhovich², K.K. Mirakov², K.S. Nikitin³, A.V. Anikiev³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Z.A. Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow 125373, Russia;

³National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia

The clinical case of a rare variant of disorder of sex development (DSD) is described. This disorder was diagnosed with an emergency operation for the traumatic rupture of the gonad. A patient (14 years old) with a male phenotype and lack of muller duct derivatives had a female SRY negative karyotype (46,XX) and an ovotesticular gonad structure as a result of duplication in the regulatory zone of the SOX9 gene. Ovotesticular disorders of sex development with karyotype 46,XX, as a rule, are accompanied by an ambiguous genitalia and derivatives of the muller structures. Early diagnosis of the described variant of DSD was difficult due to the development of male type genitalia. Timely identification of DSD including the presented option of DSD, is possible during routine examinations of the urologist with mandatory ultrasound examination of the scrotum and pelvis.

Key words: ovotestis, gonadal rupture, duplication in the regulatory zone of the SOX9 gene

For citation: Okulov A.B., Volodko E.A., Latyshev O. Yu. et al. Rare variant of ovotesticular disorder of sex development diagnosed due to injury-induced rupture of the reproductive gland in a patient with SRY-negative 46,XX karyotype (clinical case). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):98–102. (In Russ.).

Введение

Овотестикулярное нарушение формирования пола (НФП) при кариотипе 46,XX — это редкий генетический синдром, характеризующийся полным или частичным несоответствием между генетическим и фенотипическим полом и обуславливающий бесплодие. Типичное для овотестикулярного НФП неправильное строение наружных половых органов в виде гипоспадии, крипторхизма, уменьшения размеров гонад позволяет диагностировать патологию в раннем возрасте [1]. Сформированные же по мужскому типу наружные половые органы редко наблюдаются у пациентов данной группы. В данной статье мы описываем редкий случай поздней диагностики данной патологии, которая была инициирована острой травмой гонады.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 14 лет, поступил в хирургическое отделение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой с жалобами на боли в левой половине мошонки через 12 ч после травмы, полученной в результате удара мячом.

При осмотре: состояние средней тяжести. Ребенок повышенного питания. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Кавернозные тела прямые, размерами 10,0 × 2,5 см. Наружное отверстие уретры расположено на головке полового члена. При пальпации мошонки справа определяется яичко размерами 3,0 × 2,0 × 1,0 см, в области верхнего полюса яичка — безболезненное опухолевидное образование с неровными контурами размерами 1,5 × 1,3 × 1,0 см. Левая половина мошонки увеличена в размерах, болезненна. Левое яичко не пальпируется вследствие большого количества жидкостного компонента.

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки гематомы левой половины мошонки, разрыва левого яичка, заподозрены объемные образования обоих яичек. Правое яичко размерами 3,0 × 1,3 × 1,6 см, с сохраненным кровотоком; в области верхнего полюса визуализировано обильно васкуляризованное объемное образование размерами 1,2 × 1,5 см, с нечеткими границами, имеющее кистозно-солидную структуру, отдельные кисты размером до 0,5 см. Головка придатка яичка размерами 0,82 × 0,87 см. Левое яичко размерами 3,2 × 2,1 × 2,7 см; в области нижнего полюса визуализирован участок неизменной паренхимы, в области верхнего полюса — образование размерами 1,4 × 1,5 см, аналогичное по структуре образованию справа. Большую часть объема яичка занимает неоднородное образование размерами 2,7 × 2,4 × 3,0 см, напоминающее участок размножения. Придаток яичка повышенной эхогенности, не увеличен. В полости мошонки жидкостное содержимое размерами 4,5 × 2,5 мм.

На основании жалоб, анамнеза, клинических и эхографических признаков разрыва левого яичка определены показания к оперативному лечению. Выполнена скрото-

томия слева. При ревизии левой половины мошонки обнаружено плотное, синюшного цвета яичко, к верхнему полюсу которого прилегает опухолевидное образование, имеющее неровную кистозно измененную поверхность. На границе яичка и опухолевидного образования — разрыв линейной формы длиной 0,7 см. После выполнения биопсии объемного образования операция окончена послойным ушиванием левой половины мошонки с оставлением резиновой дренажной трубки.

При гистологическом исследовании выявлены признаки овотестикулярной гонады (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании констатирована отрицательная реакция с антителами к PLAP, SALL-4, что свидетельствует об отсутствии неопластического процесса.

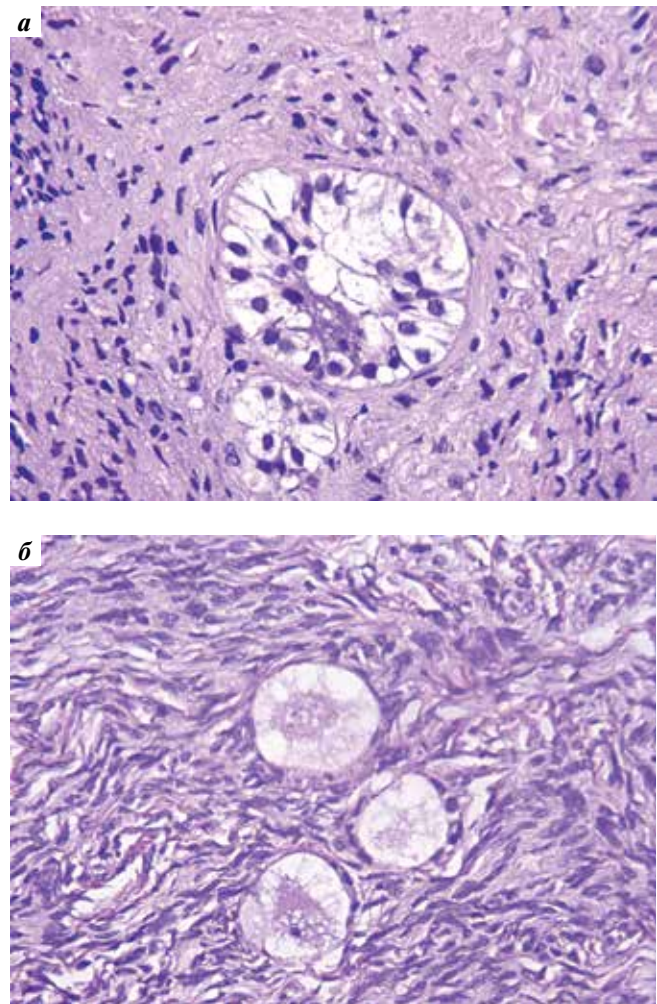


Рис. 1. Гистологическое исследование тканей опухолевидного образования яичка: а — извитый каналец без признаков сперматогенеза; б — ткань коркового вещества яичника с немногочисленными примордиальными фолликулами и фолликулами на разных стадиях дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Histological examination of a tumor-like formation of the testicle: а — convoluted tubule without signs of spermatogenesis; б — tissue of the ovarian cortex with a small number of primordial follicles and follicles at different differentiation stages. Hematoxylin and eosin staining

Молекулярно-генетическое исследование позволило установить наличие женского кариотипа (46,XX). Повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона до 25,4 мМЕ/мл и снижение концентрации тестостерона до 1,21 нг/мл в плазме крови свидетельствовало о наличии гипергонадотропного гипогонадизма.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии (с показателями общего анализа крови в пределах референсных значений) на 5-е сутки после операции. Ввиду наличия гипергонадотропного гипогонадизма, двусторонней гинекомастии, ожирения, гистологических и эхографических находок заподозрено овотестикулярное НФП. Для уточнения диагноза рекомендовано плановое эндокринологическое и молекулярно-генетическое обследование.

Повторно мальчик госпитализирован в отделение эндокринологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой через 3 мес для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Из анамнеза известно, что с раннего возраста отмечается избыток массы тела на фоне повышенного питания и недостаточной физической активности. Рекомендаций по диетотерапии, физическим нагрузкам придерживался не в полном объеме. Наследственностьотягощена по избытку массы тела по линии матери и отца. Состояние при поступлении удовлетворительное. Масса тела 88,7 кг, рост 171,9 см, SDS роста +0,91σ. Индекс массы тела 30,02 кг/м² (+2,73 SD), площадь поверхности тела 2,02 м². Из особенностей соматического статуса: отмечается высокая талия. Пальпаторно определяются молочные железы объемом 30 мл с обеих сторон. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 80 в минуту, частота дыхательных движений 16 в минуту, артериальное давление 120/74 мм рт. ст. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Гонады в мошонке, объем гонад 4 мл. В области верхних полюсов гонад определяются безболезненные опухолевидные образования с неровными контурами объемом 3 мл. Кавернозные тела развиты в соответствии с возрастом. Половая формула по шкале Таннера P4G2. Послеоперационный рубец в области левой половины мошонки эластичный.

Проведен скрининг маркеров метаболического синдрома: в липидограмме отклонений нет; при ежедневном измерении не выявлено повышения артериального давления; при оценке углеводного обмена не зарегистрировано повышения гликемии натощак. По данным лабораторного исследования установлено повышение уровня фолликулостимулирующего гормона до 29,39 мМЕ/мл (при норме 0,7–11,0 мМЕ/мл), лютеинизирующего гормона до 12,1 мМЕ/мл (при норме 1,7–8,6 мМЕ/мл) и снижение секреции тестостерона до 1,74 нг/мл (при норме 4–10 нг/мл). Содержание онкомаркеров соответствовало референсным значениям: β-хорионический гонадотропин человека – 1,04 мМЕ/мл (норма 0–2,67 мМЕ/мл), α-фетопротеин –

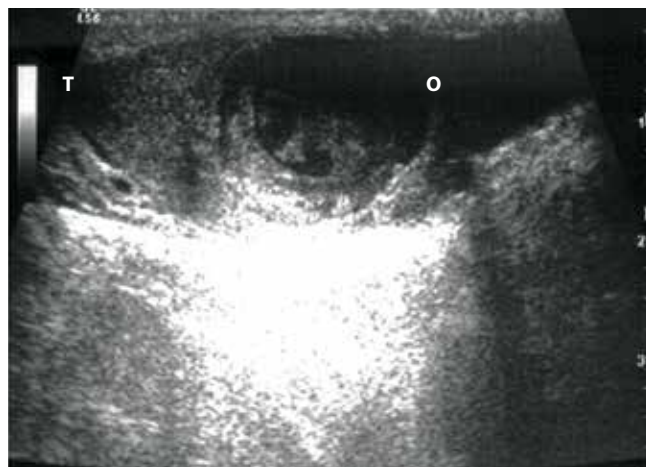


Рис. 2. Ультразвуковое исследование левой гонады, сагиттальный срез. Гонада состоит из 2 участков с различными характеристиками. Верхняя половина, соответствующая овариальному компоненту (O), представлена тканью с мелкими кистозными включениями (фолликулами). Нижняя половина, соответствующая тестикулярному компоненту (T), имеет однородную мелкозернистую структуру

Fig. 2. Ultrasound examination of the left reproductive gland, sagittal section. The gland is comprised of 2 areas with different characteristics. The upper half corresponding to the ovarian component (O) is represented by tissue with small cystic inclusions (follicles). The lower half corresponding to the testicular component (T) has homogenous fine granular structure

1,32 мМЕ/мл (норма 0–9 мМЕ/мл). Концентрация пролактинина и эстрадиола также находилась в пределах референсных значений: соответственно 16,73 нг/мл (норма 3–17 нг/мл) и 43,58 пг/мл (норма 16–72 пг/мл).

При ультразвуковом исследовании подтверждены признаки овотестисов с двух сторон (рис. 2) и нормально развитой предстательной железы. Гонады расположены в мошонке. Размеры гонад: справа 3,1 × 1,2 × 1,6 см, слева 3,4 × 1,2 × 1,5 см, объем гонад: справа 3,2 см³, слева 3,5 см³. Гонады имеют неровные контуры и неоднородную структуру средней эхогенности. Верхняя половина гонад (справа размерами 2,0 × 1,0 × 1,0 см, слева 2,3 × 1,2 × 1,2 мм) представлена тканью с мелкими кистозными включениями диаметром 0,1–0,5 см. Нижняя половина гонад представлена однородной тестикулярной тканью. Паренхима предстательной железы средней эхогенности, однородная, контуры ровные, четкие, дифференцировка сохранена, размеры 28,6 × 14,8 × 26,6 мм, объем 5,8 см³ (меньше возрастной нормы). Объемных патологических образований и свободной жидкости в малом тазе не выявлено.

Проведено молекулярно-генетическое исследование. Количественным методом MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, мультиплексная амплификация с использованием лигированных олигонуклеотидных зондов) обнаружена дупликация в регуляторной области (локус 17q24.3) выше гена SOX9 в гетерозиготном состоянии – g.69633930–69633999+dup (GRCh37/hg19). Исследование 180 ядер клеток гонад методом флюоресцентной гибридизации in situ с использованием ДНК-зонда

выявило наличие 2 клеточных линий (44,4 и 55,6 %) с различным количеством сигналов от центрального района X-хромосомы. Сигналов от Y-хромосомы не обнаружено.

На основании результатов исследования диагностировано SRY-негативное НФП с кариотипом 46,XX, мужским фенотипом, овотестикулярным изменением гонад, которое обусловило гипергонадотропный гипогонадизм, а также экзогенно-конституциональное ожирение по абдоминальному типу, двусторонняя гинекомастия.

Ввиду риска развития острого заболевания мошонки вследствие наличия ткани яичника и риска разрыва фолликула во время овуляции пациенту рекомендовано хирургическое удаление овариального компонента гонад. Кроме этого, рекомендовано наблюдение уролога-андролога для уточнения сроков двусторонней мастэктомии и при необходимости гонадэктомии. Назначена терапия тестостероном.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует редкий вариант НФП, выявленный случайно при выполнении хирургического вмешательства по поводу травматического разрыва гонады. Пациент с мужским фенотипом и отсутствием дериватов мюллера протока имел женский SRY-негативный кариотип и овотестикулярное строение гонад в результате дупликации в регуляторной зоне гена *SOX9*. Овотестикулярные НФП при кариотипе 46,XX, как правило, сопровождаются смешанным строением наружных половых органов и наличием дериватов мюллеровых протоков — влагалищного отростка уrogenитального синуса, рудиментарной матки и гипопластичных маточных труб [2]. Ранняя диагностика описанного нами варианта НФП сложна в связи с развитием наружных половых органов по мужскому типу и отсутствием патологических образований в малом тазе. В научной литературе описан единственный случай, сходный по фенотипическим и генетическим нарушениям в виде дупликации в регуляторной зоне гена *SOX9* в гетерозиготном состоянии (g. 69470000–69570000). Заболевание было диагностировано в возрасте 18 лет в связи с острым заболеванием мошонки, причиной которого была овуляция [3]. В нашем случае выявление заболевания стало следствием

оперативного вмешательства по поводу разрыва овотестикулярной гонады на границе овариального и тестикулярного компонентов.

Реабилитация таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода. Необходимо генетическое консультирование с целью выявления риска нарушения фертильности и других заболеваний в семье. В описанном в литературе сходном случае дупликация в регуляторной зоне *SOX9*, по мнению авторов, могла быть причиной появления внеадипочечниковой ганглионевромы [3].

Пациент нуждается в консультации и дальнейшем наблюдении психолога, в том числе и в связи с возможным возникновением сомнений в гендерной идентичности.

Заключение

Гипогонадизм — один из главных симптомов данного НФП, поэтому задачей эндокринолога является оценка физического, полового развития подростка и назначение адекватной заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона. Показания к хирургическому вмешательству могут возникнуть при развитии гинекомастии. В ряде случаев может быть показана гонадэктомия с учетом наличия дисгенетичных гонад и их низкой функциональной активности. Присутствие Y-хромосомы связано с риском возникновения злокачественных новообразований в дисгенетичной гонаде. Кариотип пациента 46,XX на всех протестированных клеточных линиях свидетельствовал о низком риске гонадобластомы. Тем не менее с учетом описанного в литературе случая опухоли из клеток Сертоли у пациента с мужским фенотипом, кариотипом 46,XX и овотестикулярным НФП необходимы регулярное ультразвуковое исследование мошонки и анализ уровня онкомаркеров в сыворотке крови [4]. Участие специалиста по вспомогательным репродуктивным технологиям может потребоваться в связи с нарушением репродуктивной функции — азооспермией. Своевременное выявление пороков развития наружных половых органов, в том числе вариантов НФП, возможно при проведении профилактических осмотров уролога-андролога в декретированные сроки с обязательным выполнением эхографии мошонки и малого таза.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Diamond D.A., Yu R.N. Disorders of sexual development: etiology, evaluation, and medical management. In: Campbell-Walsh Urology. Ed. by A.J. Wein. 11th edn. Elsevier, 2016. Pp. 3469–97.
2. López-Hernández B., Méndez J.P., Coral-Vázquez R.M. et al. Duplication of *SOX9* associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Reprod Biomed Online* 2018;37(1):107–12. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.03.017.
3. Shankara Narayana N., Kean A.M., Ewans L. et al. Painful ovulation in a 46,XX SRY-ve adult male with *SOX9* duplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:17-0045. DOI: 10.1530/EDM-17-0045.
4. Gunasegaram R., Mathew T., Ratnam S. Sertoli cell tumour in a true hermaphrodite: suggestive evidence for ectopic gonadotrophin production by the tumour. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(12):1252–6. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01207.x.



Вклад авторов

А.Б. Окулов, Е.А. Володько: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
О.Ю. Латышев, Д.Н. Годлевский, Е.В. Тимохович, К.С. Никитин: лечение пациента, сбор данных;
А.В. Аникиев, К.К. Мираков: написание текста статьи.

Authors' contributions

A.B. Okulov, E.A. Volodko: reviewing of publications on the article's theme, article writing;
O.Yu. Latyshev, D.N. Godlevsky, E.V. Timokhovich, K.S. Nikitin: treatment of the patient, obtaining of the data;
A.V. Anikiev, K.K. Mirakov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Б. Окулов / A.B. Okulov: <http://orcid.org/0000-0002-8921-2856>
Е.А. Володько / E.A. Volodko: <http://orcid.org/0000-0002-4667-214X>
О.Ю. Латышев / O.Yu. Latyshev: <http://orcid.org/0000-0002-4690-8095>
Д.Н. Годлевский / D.N. Godlevsky: <http://orcid.org/0000-0002-1644-1463>
К.С. Никитин / K.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0001-5071-0439>
А.В. Аникиев / A.V. Anikiev: <http://orcid.org/0000-0002-6448-6842>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was conducted without any sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.