

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЧИСТОЙ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД – СИНДРОМА СВАЙЕРА

Елена Викторовна Верховых^{1✉}, Яна Владимировна Гирш²,
Наталья Юрьевна Калинин³

^{1,2}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

Минздрава России, Москва, Россия

¹verkhovich_ev@edu.surgu.ru✉, <https://orcid.org/0000-0003-4851-7503>

²prof.girsh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>

³kalinnat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>

Аннотация. Цель – представить клинический случай чистой дисгенезии гонад у пациентки. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай синдрома Свайера у девушки 16 лет, проанализированы анамнестические и клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований, постоперационные результаты и эффект заместительной гормональной терапии. **Результаты.** В процессе обследования подростка с женским фенотипом, высокорослостью и первичной аменореей выявлено повышение гонадотропинов и гипоплазия матки. При цитогенетическом исследовании установлен кариотип 46, XY. Проведено лапароскопическое удаление двусторонних гонадобластом с последующим подбором заместительной гормональной терапии.

Ключевые слова: синдром Свайера, нарушение формирования пола, чистая дисгенезия гонад, гонадобластома, аменорея

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Верховых Е. В., Гирш Я. В., Калинин Н. Ю. Клинический случай чистой дисгенезии гонад – синдрома Свайера // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 2 (52). С. 65–68. DOI 10.34822/2304-9448-2022-2-65-68.

ВВЕДЕНИЕ

В 1955 г. доктор Свайер (G. I. M. Swyer) впервые описал двух фенотипических женщин с дисгенезией гонад без стигмы синдрома Тернера. Чистая дисгенезия гонад, или полная дисгенезия гонад, синдром Свайера, – это нарушение половой дифференцировки, связанное с полным отсутствием андрогенизации наружных половых органов и персистенцией мюллеровых структур из-за недостаточного синтеза антимюллерова гормона. Пациенты имеют женские фенотипические признаки при кариотипе 46, XY. Встречается данная патология с частотой 1 на 80 000 [1]. Эпидемиологический возраст выявления синдрома Свайера обычно составляет от 18 до 23 лет, по данным B. Temime, описавшего 5 клинических случаев пациентов с синдромом Свайера, средний возраст выявления – 17,6 года [1–4].

Изучение этой аномалии тестикулярной дифференцировки способствовало выявлению гена SRY – детерминирующего фактора развития семенников. До 20 % 46, XY чистой дисгенезии гонад объясняется мутацией или делецией в SRY – этот ген является стартером тестикулярной дифференцировки, которая происходит на седьмой неделе развития эмбриона. В 80 % случаев генетические изменения SRY не выявляются. Дупликация генов DAX1 и WNT4 в локализациях хромосомы Xp21 и 1p31–35, а также мутации аутосомно по участкам 9p и 12q тоже могут вызывать дисгенезию гонад [3–5].

В большинстве публикаций, посвященных клиническому описанию синдрома Свайера, основные жалобы, с которыми чаще всего обращаются пациенты, – первичная аменорея, реже – задержка появления вторичных половых признаков. Пациентки имеют женский фенотип, наружные половые органы сформированы по женскому типу, однако описаны случаи проявления гиперандрогении в виде гирсутизма и гипертрофии клитора [6]. Чаще пациенты имеют средний или высокий рост, вторичные половые признаки развиты слабо. При обследовании выявляется высокий уровень гонадотропинов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) при низком уровне эстрадиола. Может регистрироваться повышение уровня тестостерона ввиду того, что дисгенетичные гонады способны секретировать андрогены. При ультразвуковом исследовании органов малого таза определяется гипоплазия матки и яичников. Описаны случаи успешных беременностей у гонадэктопированных женщин с дисгенезией гонад 46, XY с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [4–8].

Риск злокачественного новообразования гонад у пациенток с полной дисгенезией гонад 46, XY колеблется от 37 до 45 %, что требует их раннего профилактического удаления. Гонадобластома и дисгерминома являются наиболее часто регистрируемыми злокачественными новообразованиями. Описаны

единичные случаи эмбриональной карциномы. Риск неоплазии повышается с возрастом: так, в возрасте 15 лет он составляет 15 %, к 20 годам – 16 %, в 30 лет – 27,5 % [2, 8, 9].

Цель – представить анализ диагностического поиска случая чистой дисгенезии гонад у девушки 16 лет для своевременной диагностики данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинического случая синдрома Свайера (чистой дисгенезии гонад) у девушки 16 лет. Наблюдение проводилось в течение 2 лет. Представлены медицинские документы: история развития ребенка, форма 112у, выписки из медицинской карты стационарного больного, форма 003у. У подростка и родителей получено разрешение на публикацию анонимных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай. Пациентка А., 16 лет, с жалобами на первичную аменорею.

Анамнез жизни и заболевания. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Течение беременности и родов без особенностей. Родилась с весом 3 150 г, длина тела – 53 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое развитие с опережением в росте с первого года жизни, SDS (Standard Deviation Score) роста +2,54 стандартных отклонений. Развитие молочных желез, аксилярное и лобковое оволосение – по средним пубертатным срокам. Наследственный анамнез: мать и отец – двоюродные брат и сестра. У матери менархе в 17 лет.

Впервые обратилась к эндокринологу с жалобами на отсутствие менструации в возрасте 13 лет 11 мес. При осмотре: отмечается высокорослость SDS роста +2,67, половая формула: $B_2P_3Ax_3Me_1$. Выставлен диа-

гноз «конституциональная высокорослость, первичная аменорея». По результатам обследования выявлено значительное повышение уровня гонадотропинов и тестостерона (ФСГ = 74,4 мМЕ/мл, ЛГ = 60,1 мМЕ/мл, тестостерон = 2,82 нг/мл) при нормальном уровне эстрадиола и прогестерона. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза: размеры правого яичника и матки допубертатные. Левый яичник достоверно не визуализируется. В дальнейшем были из района наблюдения и за медицинской помощью не обращались.

В возрасте 16 лет осмотрена гинекологом по поводу первичной аменореи. Строение наружных половых органов по женскому типу. Направлена на консультацию к эндокринологу.

Объективные данные. Рост – 177,4 см (SDS +2,20), масса тела – 71,9 кг, ИМТ = 22,85 кг/м² (SDS +0,65), АД – 100/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 уд/в мин. Состояние удовлетворительное. Телосложение пропорциональное. Кожные покровы чистые, фолликулярный гиперкератоз на плечах, стрии белесые, на бедрах, на ягодицах – смуглые (национальная особенность), нормальной влажности и эластичности. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределение равномерное. Мускулатура развита удовлетворительно, развит плечевой пояс. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык чистый, влажный. Живот мягкий безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Диурез адекватный. Стул регулярный, ежедневный, оформленный. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, однородная, мягко-эластичная, узлы не пальпируются. Половое развитие: по женскому типу. Половая формула: $B3-4$ – ареола плоская, эстрогеновой реакции ареолы на осмотр нет, Ax_4, P_4, Me_1 , оволосение по женскому типу.

Original article

CLINICAL CASE OF PURE GONADAL DYSGENESIS – SWYER SYNDROME

Elena V. Verkhoviykh^{1✉}, Yana V. Girsh², Natalya Yu. Kalinchenko³

^{1,2}Surgut State University, Surgut, Russia

³The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

¹verkhoviykh_ev@edu.surgu.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4851-7503>

²prof.girsh@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0283-2428>

³kalinnat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>

Abstract. The study aims to present a clinical case of pure gonadal dysgenesis in a female patient. **Materials and methods.** A clinical case of Swyer syndrome in a 16-year-old girl is presented. The anamnestic and clinical data, the results of laboratory and instrumental examinations, postoperative results and the effect of hormone replacement therapy were analyzed. **Results.** During the examination of a teenager with a female phenotype, tall stature and primary amenorrhea, an increase in gonadotropins and uterine hypoplasia were recorded. Cytogenetic examination revealed a 46,XY karyotype. Laparoscopic removal of bilateral gonadoblastoma was performed, followed by the selection of hormone replacement therapy.

Keywords: Swyer syndrome, violation of sex formation, pure gonadal dysgenesis, gonadoblastoma, amenorrhea

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Verkhoviykh E. V., Girsh Ya. V., Kalinchenko N. Yu. Clinical Case of Pure Gonadal Dysgenesis – Swyer Syndrome // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 2 (52). P. 65–68. DOI 10.34822/2304-9448-2022-2-65-68.

Результаты лабораторных исследований. Биохимический анализ крови: фосфор – 3,1 мг/дл, глюкоза – 5,5 моль/л, АСТ 21,6 – ЕД/л, АЛТ – 9,4 ЕД/мл, холестерин – 3,3 ммоль/л, кальций – 2,57 ммоль/л.

Гормональный профиль: ЛГ – 23,08 мМЕ/мл, ФСГ – 50,46 мМЕ/мл, эстрадиол – 88,10 пмоль/л, тестостерон – 3,68 нмоль/л, ДГЭА – 6,8 мкмоль/л, пролактин – 1,60 нг/мл, СССГ – 41,39 нмоль/л; АМГ – 1,92 нг/мл; ХГЧ – 2,39 мМЕ/мл, альфафетопротеин – 2,96 нг/мл, СА – 12,5–18,25 МЕ/м.

Цитогенетическое исследование лимфоцитов крови (кариотипирование): хромосомная патология – инверсия пола 46, XY.

При микроскопии клеток буккального эпителия половой хроматин в клетках не обнаружен. Идентификация гена SRY (Sex-determining Region) – Y-специфический маркер в исследуемом образце ДНК присутствует.

Значимые соматические изменения, характерные для отдельных типов мутаций гена SRY – мутация гена WT1 (локус 11p13), а также мутация гена SF1 (локус 9q33) – у пациентки выявлены не были. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось.

Результаты инструментальных исследований. УЗИ органов малого таза: матка – положение антефлексии, контуры ровные четкие, размеры 41 × 15 × 20, эхогенность средняя, эхоструктура однородная, М-эхо – 2 мм. Правый яичник – 22,2 × 21,1 × 14,9 мм, однородная структура, средняя эхогенность, точечные фолликулы. Левый яичник – 25,8 × 18,5 × 14,7 мм, однородная структура, средняя эхогенность, точечные фолликулы.

Рентгенография кистей и лучезапястных суставов: костный возраст соответствует 15 годам.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: на сериях томограмм малого таза, выполненных в режимах T1, T2, DW1, жидкости в полости малого таза не выявлено. Мочевой пузырь наполнен, стенки его не утолщены, ровные. Содержимое мочевого пузыря гомогенное, с эффектом пульсации. Структура стенок не изменена, слои дифференцируются. Наружные контуры мочевого пузыря четкие. Дистальные отделы мочеточников не расширены, с четкими контурами. Матка находится в положении anterflexio anterversio, тело размерами 13 × 10 × 22 мм. Полости матки без деформации. Эндометрия суммарной толщиной до 0,5 мм обычной структуры. Переходно-соединительная зона дифференцируется. Миометрий без особенностей. Шейка матки не увеличена, длина – 12 мм. Эндоцервикс однородной структуры, не утолщен. Влагалище не расширено, толщина стенки влагалища – 2 мм. В левой подвздошной области имеется увеличенная многоузловая гонада солидной неоднородной структуры размерами 23 × 17

× 30 мм (объем 6,0 см³). В правой подвздошной области определяется гонада овальной формы размерами 14 × 8 × 8 мм (объем 0,4 см³), несколько гетерогенной структуры, тесно прилежащая к петлям подвздошной кишки. Прямая кишка не изменена, с наличием в просвете содержимого. Тазовые лимфоузлы не увеличены, структура не изменена. Мягкие ткани, скелет малого таза на уровнях сканирования не изменены.

Пациентке проведено лапароскопическое удаление гонад с обеих сторон. Заключение исследования гистологического материала: двусторонняя гонадобластома. Рекомендована заместительная гормональная терапия эстрогенами для инициации менструалоподобной реакции. Менструалоподобная реакция получена на 7-м месяце терапии. В терапию введены комбинированные препараты эстрогена и прогестерона, на фоне чего отмечалось увеличение молочных желез, ареола конструируется, менструалоподобные реакции регулярные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании наличия жалоб на первичную аменорею и объективных данных, половой формулы по Таннеру (V₃₋₄ – ареола плоская, эстрогеновой реакции ареолы на осмотр нет, Aх₄, P₄, Me₁, оволосения по женскому типу); результатов лабораторно-инструментальных исследований (кариотип 46, XY, наличие Y-специфического маркера, повышенные уровни гонадотропинов, наличие гипоплазированной матки, наличие измененных гонад) выставлен следующий клинический диагноз: Нарушение формирования пола 46, XY, синдром Свайера. Проведено радикальное оперативное лечение. Подобрана эффективная заместительная терапия.

Чистая дисгенезия гонад при 46, XY является сложной формой нарушения формирования пола. Всем девушкам с первичной аменореей в возрасте старше 16 лет необходимо проводить исследование гормонального профиля и УЗИ органов малого таза, по результатам которых нужно решать вопрос о необходимости проведения цитогенетического исследования.

В связи с высоким риском злокачественных новообразований при синдроме Свайера важна ранняя диагностика. Возможность проведения радикального хирургического лечения и подбора заместительной гормональной терапии улучшает прогноз и сохраняет репродуктивный потенциал пациенток, для реализации которого используются вспомогательные репродуктивные технологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Coutin A. S., Hamy A., Fondevilla M., Savigny B., Paineau J., Visset J. Pure 46,XY Gonadal Dysgenesis // J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1996. Vol. 25, Is. 8. P. 792–796.
2. Газизова Г. Р., Валеева Ф. В., Шайдуллина М. Р., Акбиров Э. И. Синдром Свайера // Медицинский вестник Юга России. 2020. Т. 11, № 3. С. 65–68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68.
3. Dimitri P., Cohen M., Wright N. Indications for Familial Screening and Gonadectomy in Patients with 46,XY Gonadal Dysgenesis // Int J Gynaecol Obstet. 2006. Vol. 95, Is. 2. P. 167–168. DOI 10.1016/j.ijgo.2006.05.035.
4. Ben Temime R., Chechia A., Attia L. et al. Swyer Syndrome: Report of 5 Cases // J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008. Vol. 38, Is. 3. P. 220–225.
5. Carrillo A. A., Berkovitz G. D. Genetic Mechanisms that Regulate Testis Determination // Rev Endocr Metab Disord. 2004. Vol. 5, Is. 1. P. 77–82.
6. Alam S., Boro H., Goyal A., Khadgawat R. 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis with Pubertal Virilisation due to Dysgerminoma/Gonadoblastoma // BMJ Case Rep. 2020. Vol. 13, Is. 7. P. e235501.
7. Тимохина Е. В., Афанасьева Н. В., Самойлова Ю. А., Силаева Т. М., Белоусова В. С., Ломовцева М. М., Сейфуллаева Л. И. Клиническое наблюдение успешной беременности при «чистой» форме дисгенезии гонад – синдроме Свайера // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2019. Т. 6, № 4. С. 225–228.
8. Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril. 2005. Vol. 84, Is. 1. P. 217.e5–217.e6.
9. Diessner J., Stuber T., Niederle B., Pawlik M., Dietl J., Honig A. XY Gonadal Dysgenesis – Development of a Germ Cell Tumor: Case Report // Eur J Gynaecol Oncol. 2013. Vol. 34, Is. 6. P. 572–574.

REFERENCES

1. Coutin A. S., Hamy A., Fondevilla M., Savigny B., Paineau J., Visset J. Pure 46,XY Gonadal Dysgenesis // J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1996. Vol. 25, Is. 8. P. 792–796.
2. Gazizova G. R., Valeeva F. V., Shaydullina M. R., Akbirova E. I. Swyer Syndrome // Medical Herald of the South of Russia. 2020. Vol. 11, No. 3. P. 65–68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68. (In Russian).
3. Dimitri P., Cohen M., Wright N. Indications for Familial Screening and Gonadectomy in Patients with 46,XY Gonadal Dysgenesis // Int J Gynaecol Obstet. 2006. Vol. 95, Is. 2. P. 167–168. DOI 10.1016/j.ijgo.2006.05.035.
4. Ben Temime R., Chechia A., Attia L. et al. Swyer Syndrome: Report of 5 Cases // J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2008. Vol. 38, Is. 3. P. 220–225.
5. Carrillo A. A., Berkovitz G. D. Genetic Mechanisms that Regulate Testis Determination // Rev Endocr Metab Disord. 2004. Vol. 5, Is. 1. P. 77–82.
6. Alam S., Boro H., Goyal A., Khadgawat R. 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis with Pubertal Virilisation due to Dysgerminoma/Gonadoblastoma // BMJ Case Rep. 2020. Vol. 13, Is. 7. P. e235501.
7. Timokhina E. V., Afanasyeva N. V., Samoylova Yu. A., Silaeva T. M., Belousova V. S., Lomovtseva M. M., Seyfullaeva L. I. Clinical Case of a Successful Pregnancy with the Complete form of Gonadal Dysgenesis – Swyer Syndrome // V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2019. Vol. 6, No. 4. P. 225–228. (In Russian).
8. Chen M. J., Yang J.-H., Mao T.-L., Ho H.-N., Yang Y.-S. Successful Pregnancy in a Gonadectomized Woman with 46,XY Gonadal Dysgenesis and Gonadoblastoma // Fertil Steril. 2005. Vol. 84, Is. 1. P. 217.e5–217.e6.
9. Diessner J., Stuber T., Niederle B., Pawlik M., Dietl J., Honig A. XY Gonadal Dysgenesis – Development of a Germ Cell Tumor: Case Report // Eur J Gynaecol Oncol. 2013. Vol. 34, Is. 6. P. 572–574.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Е. В. Верховых – аспирант.

Я. В. Гирш – доктор медицинских наук.

Н. Ю. Калинин – кандидат медицинских наук.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

E. V. Verkhovyykh – Postgraduate.

Ya. V. Girsh – Doctor of Sciences (Medicine).

N. Yu. Kalinchenko – Candidate of Sciences (Medicine).