

УДК 575.2:618.11-006.2.04

## РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ ГОНАД У ПАЦИЕНТОВ С ДИСГЕНЕЗИЕЙ ГОНАД И КАРИОТИПОМ 46,XY

Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П., Окминян Г.Ф., Киселёва Е.В., Тимофеева Е.С.

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

### РЕЗЮМЕ

Нарушение формирования пола с кариотипом 46,XY или наличием в кариотипе материала Y-хромосомы рассматривается в качестве фактора риска опухоли гонад из герминативных клеток: гонадобластомы и дисгерминомы. Однако характер риска при различных вариантах нарушения формирования пола окончательно не установлен.

Цель исследования – определить риск развития опухоли из герминативных клеток при одном из вариантов нарушения формирования пола – дисгенезии яичек с кариотипом 46,XY.

**Материал и методы.** В исследование включено 11 пациентов с дисгенезией яичек и кариотипом 46,XY. В 4 наблюдениях имела место тотальная, в 7 – парциальная дисгенезия яичек. В 9 случаях проведена гонадэктомия с последующим гистологическим исследованием материала.

**Результаты.** По результатам гистологического исследования гонадобластома и дисгерминома выявлены в 2 (22%) из 9 наблюдений. При этом гонадобластома и дисгерминома имели место в 2 (66%) из 3 наблюдений при тотальной дисгенезии яичек, и не выявлены ни в одном из 6 случаев парциальной дисгенезии яичек ( $p = 0,1$ ).

**Заключение.** Таким образом, дисгенезия яичек с кариотипом 46,XY является фактором риска развития опухоли из герминативных клеток. При тотальной форме дисгенезии яичек риск развития опухоли несколько выше. Необходимо производить гонадэктомию при тотальной дисгенезии яичек в момент выявления заболевания. При парциальной дисгенезии яичек и выборе мужского паспортного пола требуется длительное наблюдение за сохраненными гонадами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нарушение формирования пола, дисгенезия гонад, гонадобластома, дисгерминома.

### Введение

Нарушение формирования пола (НФП) – группа врожденных заболеваний, характерным признаком которых являются патологическое строение наружных и (или) внутренних половых органов и (или) патологические изменения структуры половых хромосом. Распространенность данной патологии в популяции высокая и составляет 1 случай на 4500–5000 новорожденных. При этом распространенность разных вариантов НФП существенно различается. Так, синдром Шерешевского–Ульриха–Тернера встречается с частотой 1 случай на 2000–3000 новорожденных девочек, а частота НФП, обусловленного дефектом ферментной системы

17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, составляет только 1 случай на 147 000 новорожденных [1, 2].

Несмотря на полученные в последние годы научные данные, многие ключевые вопросы, касающиеся лечебной тактики в отношении таких пациентов, остаются дискуссионными. Основными задачами, которые необходимо решить при обследовании и лечении пациента с нарушением формирования пола, являются выбор пола воспитания, определение причины нарушения формирования пола, хирургическая коррекция наружных и внутренних половых органов, заместительная терапия половыми стероидами, профилактика развития рака из половых клеток. Все составляющие диагностического алгоритма тесно взаимосвязаны.

Выявление пациентов с нарушением формирования пола, как правило, происходит в период новорож-

✉ Самсонова Любовь Николаевна, тел. 8 (495) 493-93-53; e-mail: elvkasatkina@yandex.ru

денности. В качестве основных клинических признаков наличия у ребенка нарушения формирования пола рассматривается неправильное строение наружных гениталий. У мальчиков нарушение формирования пола можно подозревать при наличии промежностной формы гипоспадии, крипторхизма с неопределяемыми гонадами, любой формы крипторхизма в сочетании с любой формой гипоспадии или микропенисом. У девочек нарушение формирования пола подозревают при наличии вирилизации наружных гениталий в виде гипертрофии клитора, формирования общего мочеполового отверстия.

Некоторые варианты нарушения формирования пола диагностируются в пубертатный период. Подозревать нарушение формирования пола можно в случае задержки полового развития или при наличии двухсторонней паховой грыжи у девочки. Также поводом подозревать нарушение формирования пола является гинекомастия или циклическая гематурия у мальчика.

В основу современной классификации нарушений формирования пола положен цитогенетический принцип. В зависимости от результатов цитогенетического исследования выделяют следующие группы нарушения формирования пола: с кариотипом 46,XY; 46,XX; с патологически измененными половыми хромосомами [3].

Группа нарушения формирования пола с кариотипом 46,XX представлена тремя подгруппами: дисгенезия гонад (яичников); избыток андрогенов; сочетанные аномалии промежности. Основная доля в структуре нарушения формирования пола 46,XX приходится на врожденную гиперплазию коры надпочечников. Все остальные варианты встречаются несколько реже.

Группа пациентов с нарушением формирования пола и патологическим изменением половых хромосом достаточно разнородна и представлена не только распространенными заболеваниями, такими как синдром Шерешевского–Ульриха–Тернера или синдром Клайнфельтера, но и более редкими заболеваниями – смешанной дисгенезией яичек, овотестикулярным заболеванием. В этой группе также достаточно высокий процент установления окончательного диагноза.

Нарушение формирования пола с кариотипом 46,XY представляет наиболее сложную группу для верификации окончательного диагноза. Данная группа представлена двумя подгруппами: дисгенезия гонад (яичек), нарушение биосинтеза и действия тестостерона.

Выбор пола воспитания является одной из основных составляющих алгоритма ведения пациента с нарушением формирования пола и определяется мно-

гими факторами. В целом выбор пола зависит от половой дифференцировки мозга, которая в свою очередь определяется прямым действием мужских половых гормонов на центральную нервную систему (ЦНС) в период внутриутробного развития. Установлено, что относительно небольшого количества тестостерона в период внутриутробного развития достаточно для дифференцировки ЦНС по мужскому типу. Однако достоверных методов оценки степени маскулинизации ЦНС до завершения полового развития не существует. Отсутствует также достоверная корреляция между степенью маскулинизации наружных гениталий и характером половой дифференцировки мозга. В связи с этим при выборе пола воспитания опираются на несколько ключевых позиций: верифицированный вариант нарушения формирования пола, функциональное состояние гонад, возможности хирургической коррекции наружных гениталий, социальные и психологические аспекты жизни семьи.

В последние годы пристальное внимание обращено на проблему риска развития рака из герминативных клеток при нарушении формирования пола. Интерес к данной проблеме определяется, прежде всего, непосредственным влиянием на лечебную тактику. Так, включение нозологического варианта нарушения формирования пола в группу высокого риска развития рака из герминативных клеток определяет лечебную тактику – удаление гонад в момент установления диагноза. Включение нозологического варианта нарушения формирования пола в группу среднего и низкого риска требует, как минимум, регулярного наблюдения (самопальпация, пальпация, ультразвуковое исследование гонады) и, как максимум, пункционной биопсии сохраненной гонады в период полового развития. При этом исследований, посвященных данной проблеме, достаточно мало, а количество включенных в анализ пациентов, как правило, незначительное. Так, L. Wunsch и соавт. (2012) представили данные о 8 пациентах с синдромом Свайера [4]; L.M. Johansen и соавт. (2012) – о 15 пациентах со смешанной дисгенезией яичек [5]. Анализ максимального количества случаев – гистологическое исследование 84 гонад 34 пациентов с кариотипом 45,X/46,XY представили Cools et al. (2001). Fumi Matsumoto и соавт. представили результаты обследования 7 пациентов с синдромом Шерешевского–Ульриха–Тернера с фрагментом Y-хромосомы, 3 пациентов с синдромом Свайера и 1 пациента с синдромом Фрезье [6].

Установлено, что группу максимального риска составляют варианты нарушения формирования пола с кариотипом 46,XY или фрагментом Y-хромосомы в кариотипе. Однако и в данной гетерогенной группе риск

развития рака различен и определяется многими факторами: нозологическим вариантом заболевания, расположением гонады до и после оперативного лечения.

Рядом исследователей предпринята попытка стратификации риска развития рака из герминативных клеток в зависимости от варианта нарушения формирования пола. В группу высоко риска включены следующие нозологические варианты: дисгенезия гонад; синдромы, обусловленные патологией гена *WT1* (Денис–Дреша, Фрезье); неполная форма синдрома нечувствительности к андрогенам с расположением гонад вне мошонки.

Группа среднего риска развития рака из герминативных клеток представлена синдромом Шерешевского–Ульриха–Тернера с присутствием в кариотипе фрагмента Y-хромосомы, нарушением биосинтеза тестостерона (дефект ферментной системы 17- $\beta$ -ОН-дегидрогеназы), неполной формой синдрома нечувствительности к андрогенам с расположением гонад в мошонке.

Минимальный риск развития рака предполагается при полной форме нечувствительности к андрогенам, овотестикулярном нарушении формирования пола, синдроме Шерешевского–Ульриха–Тернера без фрагмента Y-хромосомы в кариотипе.

Анализ имеющихся на сегодня данных показывает, что максимальный риск развития рака из герминативных клеток возникает при таком варианте нарушения формирования пола, как дисгенезия гонад при наличии в кариотипе Y-хромосомы или ее фрагмента.

Под термином «дисгенезия гонад» понимают группу заболеваний, характеризующихся неправильным развитием тестикулярной ткани, возникающим в результате количественных или качественных изменений половых хромосом или мутации генов, вовлеченных в формирование гонад. В зависимости от степени повреждения гестикалярной ткани и характера строения наружных гениталий выделяют два варианта дисгенезии гонад: тотальную и парциальную. Тотальная дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY (синдром Свайера) характеризуется тотальным недоразвитием тестикулярной ткани, женским строением наружных и внутренних половых органов. При парциальной дисгенезии гонад имеет место разная степень нарушения вирилизации наружных гениталий, что определяется степенью недоразвития тестикулярной ткани. Наиболее часто парциальная дисгенезия гонад формируется при кариотипе 45,X/46,XY, реже при кариотипе 46,XY. Основными диагностическими критериями, подтверждающими наличие дисгенезии гонад, являются присутствие про-

изводных мюллеровых протоков по данным ультразвукового исследования (УЗИ), МРТ или оперативного пособия и (или) наличие патологического изменения структуры половых хромосом – 45,X/46,XY. Также для дисгенезии яичек характерны низкое содержание антимюллерова гормона (АМГ) и ингибина В, высокий уровень гонадотропных гормонов в период минипубертата и пубертата, недостаточный ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином. Кроме того, диагностически значимым является выявление генетических синдромов (например, Фрезье, Денис–Дреша), характеризующихся дисгенезией гонад. В качестве дополнительного диагностического инструмента используют молекулярно-генетическое исследование – выявление мутаций генов, участвующих в формировании гонад.

Цель исследования – определить риск развития рака из герминативных клеток при одном из вариантов нарушения формирования пола 46,XY – дисгенезии гонад и разработать методы профилактики онкологического заболевания.

## Материал и методы

В исследование включено 11 пациентов с дисгенезией яичек и кариотипом 46,XY. В качестве основных диагностических критериев дисгенезии яичек рассматривали неправильное строение наружных гениталий или несоответствие наружных гениталий кариотипу в сочетании с одним или более из представленных клинико-лабораторных проявлений: производные мюллеровых протоков, гипергонадотропный гипогонадизм в период минипубертата или пубертата, низкий уровень ингибина В и (или) антимюллерова гормона, недостаточный ответ на стимуляцию хорионическим гонадотропином.

Всем пациентам проведено определение антропометрических показателей и оценка наружных гениталий. Пациентам, находящимся в пубертатном возрасте, дополнительно осуществлялась оценка полового развития с использованием шкалы Tanner. Было выполнено УЗИ мошонки и органов малого таза по традиционной методике. Проведено гормональное обследование с определением содержания в сыворотке крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, ингибина В, АМГ, 17-ОН-прогестерона, общего тестостерона, как базального, так и после введения хорионического гонадотропина. Кроме того, у всех пациентов исследован уровень хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина. Проведен анализ мочи для обнаружения протеинурии. При выявлении протеинурии выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *WT1*. У пациентов с

тотальной формой дисгенезии гонад проведено исследование гена *SRY*.

На основании выявленной протеинурии и данных молекулярно-генетического исследования у трех пациентов установлен синдром Фрезье.

После завершения обследования и определения пола воспитания, у 9 пациентов проведено удаление гонад с последующим гистологическим исследованием полученного материала. В 8 случаях проведена двухсторонняя гонадэктомия, в одном наблюдении – односторонняя.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы *BIOSTAT 4.03* (McGraw Hill, 1998) и включала традиционные методики вариационной статистики. Значимость различий относительных величин оценивалась по критерию Фишера. Статистически значимыми считались различия при величине  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

В исследование включено 11 пациентов с нарушением формирования пола 46,XY – дисгенезией яичек. В 4 наблюдениях имела место тотальная дисгенезия яичек, характеризующаяся женским строением наружных гениталий, наличием дериватов мюллеровых протоков, задержкой полового развития, гипергонадотропным гипогонадизмом, низким уровнем ингибина В и АМГ. В одном из 4 наблюдений на основании наличия протеинурии и по данным молекулярно-генетического исследования установлен синдром Фрезье. Все пациенты из данной группы адаптируются в женском поле. В 3 случаях проведено удаление гонад с последующим гистологическим исследованием. У пациента с синдромом Фрезье гонады не удалены в связи с отказом его родителей от оперативного лечения.

В 7 наблюдениях выявлена парциальная дисгенезия яичек, характеризующаяся неправильным строением гениталий в сочетании с производными мюллеровых протоков, низким уровнем ингибина В, АМГ, стимулированного тестостерона. Из 7 случаев парциальной дисгенезии в 2 наблюдениях установлен синдром Фрезье, в 5 случаях точная причина дисгенезии не определена. В данной группе 3 пациента адаптируются в мужском поле, 4 – в женском. У всех пациентов, адаптируемых в женском поле, и у 1 пациента, адаптирующегося в мужском поле, проведено двухстороннее удаление гонад с последующим гистологическим исследованием. Кроме того, у одного пациента мужского пола воспитания проведена односторонняя гонадэктомия. В одном наблюдении у пациента с вы-

бранным мужским полом воспитания сохранены обе гонады.

Таким образом, проведено гистологическое исследование гонад 9 пациентов, из них 3 с тотальной дисгенезией и 6 – с парциальной. По результатам гистологического исследования опухолевые образования гонад выявлены в 3 (33%) из 9 наблюдений. В свою очередь, в 2 (22%) из 9 наблюдений опухолевое образование было представлено гонадобластомой и дисгерминомой, в одном наблюдении (11%) – доброкачественным образованием из клеток Лейдига–Сертоли.

Необходимо отметить, что из 3 наблюдений, где гистологическое исследование проведено при тотальной дисгенезии гонад, опухоли выявлены в 3 случаях (100 %). При этом гонадобластома и дисгерминома имели место в 2 (66 %) из 3 наблюдений.

Напротив, из 6 случаев парциальной дисгенезии яичек опухоль не выявлена ни в одном наблюдении.

У всех пациентов проведено исследование уровня онкомаркеров (хорионического гонадотропина и альфа-фетопротейна). Повышение уровня хорионического гонадотропина обнаружено в одном наблюдении у пациента с тотальной дисгенезией гонад и гонадобластомой/дисгерминомой.

## Обсуждение

Нарушение формирования пола является фактором риска развития опухоли из герминативных клеток, что во многом определяет лечебную тактику в отношении пациентов с данным заболеванием. К настоящему времени риск формирования опухоли при разных вариантах нарушения формирования пола окончательно не установлен, в литературе представлен анализ небольших групп пациентов. Предполагается, что максимальный риск развития опухоли из герминативных клеток имеет место при вариантах нарушения формирования пола с кариотипом, содержащим Y-хромосому или ее фрагмент.

В данном исследовании проведен анализ частоты опухолей при одном из вариантов нарушения формирования пола – дисгенезии яичек с кариотипом 46,XY. По результатам исследования, частота опухолевых образований при дисгенезии яичек с кариотипом 46,XY составила 33%. При этом гонадобластома с дисгерминомой имели место в 22% случаев. Кроме того, все случаи гонадобластомы и дисгерминомы диагностированы при тотальной форме дисгенезии гонад.

В результате гонадобластома и дисгерминома определялись в 66% случаев тотальной дисгенезии яичек.

Напротив, при парциальной форме дисгенезии опухоль не выявлена ни в одном из наблюдений.

При сравнении данных проведенного исследования с результатами, представленными в литературе, получены сопоставимые результаты. Так, L. Wunsch и соавт., по данным гистологического исследования гонад 8 пациентов с тотальной и 12 пациентов с парциальной дисгенезией, выявили гонадобластому и дисгерминому в 3 (37,5%) и 1 наблюдении (8,3%) соответственно.

### Заключение

Дисгенезия гонад с кариотипом 46,XY выступают фактором риска развития опухоли из герминативных клеток – гонадобластомы и дисгерминомы, начиная с детского и подросткового возраста. Гонадобластома и дисгерминома выявляются практически у каждого пятого пациента с дисгенезией яичек и кариотипом 46,XY. Также опухоли имеют место более чем у половины пациентов с тотальной дисгенезией гонад. Необходимо проводить гонадэктомию при тотальной дисгенезии гонад в момент выявления заболевания. При парциальной дисгенезии гонад гонадэктомию следует проводить при адаптации пациента в женском поле в момент выявления заболевания. При адаптации пациента в мужском паспортном поле и возможности низведения гонад в мошонку необходим контроль за сохраненными гонадами.

### Литература

1. *Pasterski V., Prentice P., Hughes I.A.* Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe // *Arch. Dis. Child.* 2010. V. 95 (8). P. 618–623.
2. *Lee P.A., Ahmed F.S., Houk C.P., Hughes I.A.* Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // *Pediatrics.* 2006. V. 118, № 2. P. 753–758.
3. *Douglas G., Aelrad M.E., Brandt M.L., Grabtree E., Dietrich J.E., French S.* Consensus in guidelines for evaluation of DSD by Texas Children Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team // *Int. Pediatr. Endocrinol.* 2010. 2010:919700.
4. *Wunsch L., Holrerhus P.M., Wessel L.* Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumor development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis // *BJU International.* 2012. V. 110. P. 958–965.
5. *Johansen L.M., Hagen C.P., Rajpert-De M.E.* 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. P. 1540–1549.
6. *Matsumoto F., Shimada K., Ida S.* Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2014. V. 23(3). P. 93–97.

Поступила в редакцию 03.08.2015 г.

Утверждена к печати 09.09.2015 г.

**Латышев Олег Юрьевич** – канд. мед. наук, ассистент кафедры детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

**Самсонова Любовь Николаевна** (✉) – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

**Касаткина Эльвира Петровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

**Окминя Гоар Феликсовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

**Киселёва Елена Валентиновна** – канд. мед. наук, доцент кафедры детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

**Тимофеева Екатерина Сергеевна** – аспирант кафедры детской эндокринологии РМАПО (г. Москва).

✉ **Самсонова Любовь Николаевна**, тел. 8 (495) 493-93-53; e-mail: elvkasatkina@yandex.ru

## THE RISK FOR DEVELOPING TUMOR IN PATIENTS WITH GONADAL DYSGENESIS 46,XY

Latyshev O.Yu., Samsonova L.N., Kasatkina E.P., Okminyan G.F., Kiselyova Ye.V., Timofeyeva Ye.S.

Medical Academy of Postgraduate Education Study, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Disorders of sex development with Y chromosome material has been associated with a high risk for developing germ cell tumors such as gonadoblastoma or dysgerminoma.

The aim of the study was to investigate the risk of germ cell tumors in patients with XY gonadal dysgenesis.

**Material and methods.** In the study included 11 patients with XY gonadal dysgenesis: 4 with complete gonadal dysgenesis and 4 with partial gonadal dysgenesis.

**Results.** Pathologic examination revealed gonadoblastoma and dysgerminoma with gonadoblastoma in 2 of 9 (22%) patients (who had gonadectomy), including 2 of 3 patients (66 %) with complete gonadal dysgenesis. In our series of patients with gonadal dysgenesis 46,XY the risk of germ cell tumors was high, especially in patients with complete gonadal dysgenesis. Considering this results, early gonadectomy is strongly recommended in females patients. The patients with partial dysgenesis with scrotal gonads being reared as males need monitoring.

**KEY WORDS:** disorders of sex development, gonadal dysgenesis, gonadoblastoma, dysgerminoma.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 41–46

### References

1. Pasterski V., Prentice P., Hughes I.A. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Arch. Dis. Child.*, 2010, vol. 95 (8), pp. 618–623.
2. Lee P.A., Ahmed F.S., Houk C.P., Hughes I.A. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 2, pp. 753–758.
3. Douglas G., Aelrad M.E., Brandt M.L., Grabtree E., Dietrich J.E., French S. Consensus in guidelines for evaluation of DSD by Texas Children Hospital Multidisciplinary Gender Medicine Team. *Int. Pediatr Endocrinol.*, 2010, 2010:919700.
4. Wunsch L., Holrerus P.M., Wessel L. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumor development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU International*, 2012, vol. 110, pp. 958–965.
5. Johansen L.M., Hagen C.P., Rajpert-De M.E. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 97, pp. 1540–1549.
6. Matsumoto F., Shimada K., Ida S. Tumors of bilateral streak gonads in patients with disorders of sex development containing Y chromosome material. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, 2014, vol. 23 (3), pp. 93–97.

Latyshev Oleg Yu., Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Samsonova Lyubov N. (✉), Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Kasatkina Elvira P., Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Okminyan Goar F., Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Kiselyova Yelena V., Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

Timofeyeva Yekaterina S., Russian Medical Academy Postgraduated Education Study, Moscow, Russian Federation.

✉ Samsonova Lyubov N., Ph. +7 (495) 493-93-53; e-mail: elvkatkatina@yandex.ru