

## Задержка роста и полового развития у мальчика с целиакией

© Л.Б. Бржезинская, О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова\*, Г.Ф. Окминян, Е.В. Киселева, Э.П. Касаткина, М.И. Пыков

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Задержка роста и полового развития у мальчиков может быть обусловлена как эндокринными, так и соматогенными причинами. Одной из соматогенных причин задержки роста и пубертата является целиакия — генетически обусловленное нарушение функции тонкого кишечника, связанное с дефицитом ферментов, расщепляющих пептид глютен. В клинической картине целиакии могут доминировать как гастроинтестинальные проявления (диарея, рецидивирующие боли в животе, тошнота, запоры, нарушение аппетита), так и неспецифические симптомы (раздражительность, апатия, задержка физического и полового развития, нарушение репродуктивной функции, анемия и другие). Представлен клинический случай поздней диагностики целиакии у мальчика 15 лет с задержкой физического (SDS роста  $-4,1$ , SDS костного возраста  $-8,2$ ) и полового (Tanner 1) развития. Отрицательные результаты проб с гонадолиберинем (max ЛГ 2 мМЕ/мл) и с хорионическим гонадотропином ( $\Delta$  тестостерона 2,3 нмоль/л) указывали на отсутствии активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Однако уровни ингибина В (29,9 пг/мл) и антимюллерова гормона (43,8 нг/мл) свидетельствовали о сохранности резервных возможностей этой системы. При динамическом наблюдении через 10 мес после назначения безглютеновой диеты у пациента отмечалось улучшение показателей скорости роста (2,7 SDS), прогрессирование стадии полового развития (Tanner 2) и положительные результаты диагностических проб с диферелином (max ЛГ 16,8 МЕ/мл) и хорионическим гонадотропином ( $\Delta$  тестостерона 11,8 нмоль/л). Описанный случай демонстрирует необходимость исключения целиакии у пациентов с задержкой роста и полового развития, особенно в сочетании с белково-энергетической недостаточностью, гастроинтестинальными симптомами, анемией, и необходимость использования дополнительных показателей состояния половой системы у мальчиков, таких как ингибин В и антимюллеров гормон.

**Ключевые слова:** клинический случай, задержка полового развития, задержка роста, целиакия, антимюллеров гормон, ингибин В, анемия.

## Growth and sexual retardation in a boy with celiac disease

© Lubov B. Brzhezinski, Oleg Yu. Latyshev, Lubov N. Samsonova\*, Goar F. Okminyany, Elena V. Kiseleva, Elvira P. Kasatkina, Mihail I. Pykov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Growth and sexual retardation in boys can be caused by both endocrine and somatogenic causes. One of the somatogenic causes of growth and puberty retardation is celiac disease that is a genetic disorder of the small intestine, which is associated with deficiency of enzymes breaking down the gluten peptide. The clinical picture of celiac disease may be dominated by gastrointestinal manifestations (diarrhea, recurrent abdominal pain, nausea, constipation, appetite disorders) and nonspecific symptoms (irritability, apathy, physical and sexual retardation, impaired reproductive function, anemia, etc.). We present a case of late diagnosis of celiac disease in a 15-year-old boy with physical (height SDS,  $-4.1$ ; bone age SDS,  $-8.2$ ) and sexual (Tanner 1) retardation. The negative results of gonadoliberin (max LH, 2 mIU/mL) and chorionic gonadotropin ( $\Delta$ -testosterone, 2.3 nmol/L) tests indicated the lack of activation of the hypothalamo-pituitary-gonadal system. However, inhibin B (29.9 pg/mL) and anti-Mullerian hormone (43.8 ng/mL) levels indicated preservation of the reserve capabilities of this system. During follow-up, after treatment with a gluten-free diet for 10 months, the patient demonstrated an improved growth rate (2.7 SDS), progression of the sexual development stage (Tanner 2), and positive results of diagnostic diphereline (max LH, 16.8 IU/mL) and chorionic gonadotropin ( $\Delta$ -testosterone, 11.8 nmol/L) tests. This case demonstrates the need to exclude celiac disease in patients with growth and sexual retardation, especially when these pathologies are combined with protein-energy deficiency, gastrointestinal symptoms, and anemia, as well as the need to use additional indicators of the reproductive system condition in boys, e.g. inhibin B and anti-Mullerian hormone.

**Keywords:** clinical case, sexual retardation, growth retardation, celiac disease, anti-Mullerian hormone, inhibin B, anemia.

Задержка полового развития — это отсутствие вторичных половых признаков у мальчиков, достигших верхнего возрастного предела начала пубертата (13,5 года) [1, 2]. Задержка полового развития делится на перманентную (гипогонадизм) и транзиторную формы. Последняя представлена синдромом позднего пубертата и задержкой полового развития на фоне хронических заболеваний. Одним из заболеваний, приводящих к задержке физического и полового развития, является целиакия [3—7]. Целиакия — иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникаю-

щее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений [8]. Клиническая картина целиакии может быть представлена как гастроинтестинальными проявлениями (диарея, абдоминальные боли, тошнота, запоры, нарушение аппетита), так и неспецифическими симптомами (раздражительность, апатия, анемия, задержка физического и полового развития, нарушение репродуктивной функции и др.).

Представлен клинический случай поздней диагностики целиакии у пациента с задержкой роста и полового развития.

### Описание случая

Мальчик 15 лет обратился с жалобами на отставание в росте, отсутствие вторичных половых признаков, слабость, быструю утомляемость, гастроинтестинальную дисфункцию (рецидивирующие боли в животе, вздутие живота, диарея, запоры).

Ребенок от близкородственного брака, у мамы, папы и сестры — синдром позднего пубертата. Родился с массой тела 3600 г (0,1 SD), длиной тела 47 см (–1,2 SD). Впервые обратился с жалобами на отставание в росте в возрасте 7 лет (–3,2 SD). Обследование не проводилось, ребенок получал неспецифическую терапию без эффекта.

При осмотре: рост 135,2 см (–4,1 SD), отставание от целевого роста –3 SD, скорость роста 2 см/год (–5,3 SD), костный возраст 7,5 года (–8,2 SD), масса тела 28,85 кг, ИМТ 15,8 (–2 SD). Половая формула — Tanner 1, гонады в мошонке объемом 2 мл по орхидометру Prader, кавернозные тела — 3,6 см.

Данные гормонального обследования: ЛГ 0,1 мМЕ/л (0,8–7,6), ФСГ 1,39 МЕ/л (0,7–11,1), тестостерон 0,087 нмоль/л (6,24–26,47), ГСПГ 141,2 нмоль/л (13,3–89,5), антимюллеров гормон 43,77 нг/мл (35–200), ингибин В 29,9 пг/мл (>30), ИФР–1 98,2 нг/мл (237–996). Отрицательные результаты стимуляционных проб с диферелином (max ЛГ 2 мМЕ/мл) и с хорионическим гонадотропином ( $\Delta$  тестостерона 2,3 нмоль/л).

У пациента выявлена гипохромная анемия средней тяжести: гемоглобин 77 г/л (118–164), железо в сыворотке крови 2,8 мкмоль/л (11–36), общая железосвязывающая способность сыворотки 83 мкмоль/л (45–72).

При серологическом обследовании установлено повышение титров Аг к тканевой трансглутаминазе (IgA 155,7, IgG 13,2, при норме <10). Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки выявило энтеропатию (межэпителиальные лимфоциты >25, гипертрофия крипт, выраженная атрофия ворсинок), соответствующую 3Б–3С типу повреждения по классификации M.N. Marsh, что позволило диагностировать целиакию.

Через 10 мес после начала терапии у мальчика отмечалось улучшение скорости роста (6,9 см/год, SDS скорости роста 2,7 vs –5,3), показателей костного возраста (10 лет, SDS костного возраста –5,9 vs –8,3), увеличение массы тела (SDS ИМТ –0,9 vs –2), прогрессирование полового развития (Tanner 2). По данным лабораторного обследования: ИФР–1 172,8 нг/мл, ЛГ 1,09 мМЕ/л, ФСГ 2,82 МЕ/л, тестос-

терон 1,37 нмоль/л, ингибин В 116,2 пг/мл, антимюллеров гормон 30,9 нг/мл. Положительные результаты диагностических проб с диферелином (max ЛГ 16,8 МЕ/мл) и с хорионическим гонадотропином ( $\Delta$  тестостерона 11,8 нмоль/л).

### Обсуждение

Задержка полового развития у мальчиков может быть представлена двумя формами: перманентной (гипогонадизм) и транзиторной (конституциональная задержка пубертата и/или задержка пубертата, связанная с хроническим заболеванием). На сегодняшний день остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма и транзиторной задержки полового развития. Традиционно используется оценка базальных и стимулированных гонадолиберинем ЛГ, ФСГ и хорионическим гонадотропином уровней тестостерона [1, 2]. Однако, значительная вариабельность этих показателей не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику. Так, по данным зарубежной литературы, проба с гонадолиберинем имеет чувствительность 77–100%, специфичность 75–100% [9], а проба с хорионическим гонадотропином — чувствительность 80–100%, специфичность 82–95% [10]. Сочетанное использование тестов не улучшает их информативность в отношении состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [10].

В представленном случае у пациента с задержкой роста и полового развития при оценке функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы получены противоречивые данные. С одной стороны, отрицательные пробы с гонадолиберинем и хорионическим гонадотропином свидетельствовали об отсутствии активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. С другой стороны, содержание ингибина В, антимюллерова гормона в сыворотке указывало на сохранность резервных возможностей этой системы. При этом ложноотрицательный результат диагностических проб у данного пациента, возможно, связан с выраженной задержкой костного созревания. На фоне безглютеновой диеты пациент с целиакией, имеющий родственников с поздним пубертатом, продемонстрировал улучшение скорости роста и активацию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Таким образом, динамическое наблюдение позволило сделать заключение о том, что задержка полового развития у пациента носила транзиторный характер, и такие параметры, как уровни ингибина В и антимюллерова гормона, оказались более информативными показателями функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, особенно в случаях с выраженной задержкой костного возраста.

## Заключение

У мальчиков с задержкой роста и полового развития в сочетании с симптомами, характерными для целиакии (белково-энергетическая недостаточность, гастроинтестинальные симптомы, анемия), этиологическую диагностику данного состояния следует начинать с исключения целиакии.

С целью дифференциальной диагностики перманентной и транзиторной формы задержки полового развития необходимо использовать дополни-

тельные методы оценки функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, такие как определение содержания ингибина В и антимюллерова гормона в сыворотке.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. — М.: Колор Ит Студио; 2002. [Dedov II, Semecheva TV, Peterkova VA. Polovoe razvitiye detei: norma i patologiya. Moscow: Color It Studio, 2002. (In Russ)].
2. Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. — М.: МЕДпресс; 2002. [Shabalov NP. Diagnostika i lechenie endokrinnich zabolevaniy u detei i podrostkov. Moscow: MEDpress, 2002. (In Russ)].
3. Abaci A, Esen I, Unuvar T et al. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 2008;47(6):607-609. doi: 10.1177/0009922808316185.
4. Bona G, Marinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:63-65. doi: 10.1159/000058103.
5. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-571. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.
6. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):969-971. doi: 10.1136/adc.2006.094045.
7. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, Green PHR. Celiac Disease. *Gene Reviews*. Last Update: September 17, 2015.
8. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Материалы 42 научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии; Март 2—3, 2016; Москва. [Parchomenko AI, Maev IV, Baranov AA et al. (Conference proceedings) 42 nauchnaya sessiya Sentralnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta u detei i podrostkov; 2016 March 2—3; Moscow (In Russ)].
9. Sun QH, Zheng Y, Zhang XL, Mu YM. Role of Gonadotropin-releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosing Gonadotropin Deficiency in Both Males and Females with Delayed Puberty. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(18):2439-2443. doi: 10.4103/0366-6999.164926.
10. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: Distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3056-3067. doi: 10.1210/jc.2012-1598.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**\*Самсонова Любовь Николаевна**, д.м.н., профессор [Lubov N. Samsonova, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д 2/1, стр. 1 [address: 2 Barricadnaya street, 125993, Moscow, Russia]; телефон: 8 (495) 495-93-53; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0208-4116>; eLibrary SPIN: 7117-0960; e-mail: samsonovarmar@yandex.ru.

**Бржезинская Любовь Борисовна**, аспирант [Lubov B. Brzhezinski, MD]; e-mail: lubov.b.osipova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2136-6426>; eLibrary SPIN: 7941-4079.

**Латышев Олег Юрьевич**, к.м.н., доцент [Oleg Yu. Latyshev, MD, PhD]; e-mail: olatyshev1975@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4690-8095>; eLibrary SPIN: 2899-6000.

**Окминян Гоар Феликсовна**, к.м.н., доцент [Goar F. Okminyana, MD, PhD]; e-mail: okminyangoar@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1577-5870>; eLibrary SPIN: 7969-7844.

**Киселева Елена Валентиновна**, к.м.н., доцент [Elena V. Kiseleva, MD, PhD]; e-mail: tabane@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3704-3699>; eLibrary SPIN: 3577-0506.

**Касаткина Эльвира Петровна**, д.м.н., профессор [Elvira P. Kasatkina, MD, PhD, professor]; e-mail: elvkatatkina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4108-6878>; eLibrary SPIN: 9185-1805.

**Пыков Михаил Иванович**, д.м.н., профессор [Mihail I. Pykov, MD, PhD, professor]; e-mail: pykov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6115-8723>; eLibrary SPIN: 3807-6610.

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.03.2017. Одобрена к публикации: 20.03.2017.

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бржезинская Л.Б., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Окминян Г.Ф., Киселева Е.В., Касаткина Э.П., Пыков М.И. Задержка роста и полового развития у мальчика с целиакией // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 103—105. doi: 10.14341/probl2017632103-105

## TO CITE THIS ARTICLE:

Brzhezinski LB, Latyshev OYu, Samsonova LN, Okminyana GF, Kiseleva EV, Kasatkina EP, Pykov MI. Growth and sexual retardation in a boy with celiac disease. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):103-105. doi: 10.14341/probl2017632103-105