

## Синдром де ля Шапелля: клиничко-лабораторная характеристика четырех пациентов

© Е.С. Санникова, О.Ю. Латышев, Л.Н. Самсонова\*, Е.В. Киселева, Г.Ф. Окминян, Э.П. Касаткина

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

Представлено описание 4 случаев 46,XX тестикулярного нарушения формирования пола. В зависимости от наличия гена *SRY* выделяют 2 варианта данного заболевания: *SRY*-положительный и *SRY*-негативный. Ген *SRY* (Sex-determining Region Y) участвует в дифференцировке клеток Сертоли и развитии яичек. У *SRY*-положительных пациентов патогенез заболевания обусловлен транслокацией гена *SRY* с Y-хромосомы на X-хромосому, а у *SRY*-негативных пациентов — сверхэкспрессией генов (*SOX9*, *SOX3* и др.), отвечающих за развитие гениталий по мужскому типу или недостаточной экспрессией генов (*WNT4*, *RSPO1* и др.), отвечающих за развитие гениталий по женскому типу. В 50% случаев наши пациенты имели гермафродитное строение гениталий с индексом маскулинизации по шкале EMS 6 и 11 баллов и были *SRY*-негативными, в 50% — *SRY*-положительными с полной степенью маскулинизации, микроорхидизмом и гинекомастией. Всем детям проведено гормональное обследование в нейтральном и пубертатном периодах. У пациентов, достигших пубертатного возраста, сформировался парциальный и тотальный гипергонадотропный гипогонадизм. В заместительной терапии тестостероном на сегодняшний день не нуждаются. Одному из них проведен семиологический анализ, по результатам которого выявлена некрозооспермия, олигоастенотератозооспермия. *SRY*-негативному пациенту с крипторхизмом проведена биопсия крипторхоидной гонады; клеток Лейдига не обнаружено.

**Ключевые слова:** синдром XX-мужчины; синдром де ля Шапелля; тестикулярное нарушение формирования пола; анти-мюллеров гормон.

### De la Chapelle syndrome: clinical and laboratory characteristics of 4 patients

© Ekaterina S. Sannikova, Oleg Yu. Latyshev, Lubov N. Samsonova\*, Elena V. Kiseleva, Goar F. Okminyan, Elvira P. Kasatkina

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

We describe 4 cases of 46,XX testicular disorder of sex development. Depending on the presence of the *SRY* gene, two variants of this disease are distinguished: *SRY*-positive and *SRY*-negative ones. The *SRY* (sex-determining region Y) gene is involved in differentiation of Sertoli cells and development of the testes. The pathogenesis of the disease in *SRY*-positive patients is related to translocation of the *SRY* gene from the Y chromosome to the X chromosome. The pathogenesis of the disease in *SRY*-negative patients is associated with overexpression of genes (*SOX9*, *SOX3*, etc.) responsible for the development of male genitalia or inadequate gene expression (*WNT4*, *RSPO1*, etc.) responsible for the development of female genitalia. The patients had a hermaphroditic genital structure with a masculinization score (EMS) of 6 and 11 and were *SRY*-negative in 50% of cases; 50% of the patients were *SRY*-positive with full masculinization, microorchidism, and gynecomastia. All children underwent a hormonal examination in the neutral and pubertal periods. Patients who reached pubertal age developed partial and total hypergonadotropic hypogonadism. The patients have had no need in substitution therapy with testosterone. One of the patients underwent a semiological analysis that revealed necrozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. A *SRY*-negative patient with cryptorchidism underwent biopsy of the cryptorchid gonad; no Leydig cells were found.

**Keywords:** XX-male syndrome, De la Chapelle syndrome, testicular disorder of sex development, anti-Mullerian hormone.

Синдром де ля Шапелля, или 46,XX тестикулярное нарушение формирования пола (НФП), или синдром XX-мужчины, впервые описан в 1964 г. Распространенность данной патологии составляет 1 на 20 000—25 000 новорожденных мальчиков [1, 2]. Клиническая картина вариабельна, большинство пациентов имеют нормальное мужское строение наружных гениталий. Диагноз устанавливается в пубертатном периоде из-за несоответствия размера гонад стадии полового развития, гинекомастии или во взрослом возрасте при обследовании по поводу бесплодия [3—7]. Проблема своевременной диагностики крайне актуальна.

#### Описание случая

В исследование включены 4 пациента с диагнозом 46,XX тестикулярное НФП. Проведена оценка антропометрических показателей, строения наружных (по шкале External Masculinization Score, EMS,

диапазон 0—12) и внутренних гениталий, гормональных показателей в нейтральном ( $n=2$ ) и пубертатном ( $n=2$ ) периодах, семиологический анализ ( $n=1$ ) и гистологическое исследование гонады ( $n=1$ ).

По результатам молекулярно-генетического исследования пациенты с синдромом XX-мужчины были разделены на 2 группы: *SRY*-положительные (50%, 2/4) и *SRY*-негативные (50%, 2/4).

У *SRY*-положительных пациентов диагноз установлен в пубертатном хронологическом возрасте. Поводом для обследования послужило несоответствие размера гонад (общий объем гонад 2,8 и 1,2 см<sup>3</sup>) стадии полового развития, наличие гинекомастии. При оценке строения наружных гениталий степень маскулинизации составила 12 баллов по шкале EMS. Задержка физического развития (SDS роста —2,2) выявлена у одного пациента (50%, 1/2). При оценке строения внутренних половых органов методом ультразвукового сканирования дериватов мюллерова протока не выявлено;

в обоих случаях визуализирована предстательная железа. Анализ функционального состояния гипогонадно-гонадной системы у пациентов в пубертатном периоде показал, что в обоих случаях сформировался субклинический гипергонадотропный гипогонадизм, у одного пациента — парциальный (тестостерон 10,9 нмоль/л, ЛГ 7,49 мМЕ/мл, ФСГ 33,9 мМЕ/мл), у второго — тотальный (тестостерон 15,7 нмоль/л, ЛГ 24,6 мМЕ/мл, ФСГ 46,8 мМЕ/мл). При этом во всех случаях уровни антимюллерова гормона (АМГ, 70 и 0,5 нг/мл) не соответствовали стадии полового развития; у пациента с парциальным гипогонадизмом уровень ингибина В соответствовал норме. Пациенту с парциальным гипогонадизмом был проведен семиологический анализ. Выявлена олигоастенотератозооспермия, некрозооспермия.

Пациенты с двойственным строением гениталий оказались SRY-негативными; диагноз синдром XX-мужчины установлен в возрасте 8 и 9 мес. Поводом для обследования детей в раннем возрасте послужило наличие пороков развития наружных половых органов (гипоспадия, крипторхизм). При осмотре в одном случае имела место стволовая гипоспадия, что соответствовало 11 баллам по шкале EMS, в другом — сочетание стволмошоночной гипоспадии с односторонним крипторхизмом с пальпируемой гонадой (6 баллов по шкале EMS). В обоих случаях при УЗИ малого таза визуализирован влагалищный отросток уrogenитального синуса. В нейтральном периоде содержание АМГ (50,1 и 70 нг/мл) и ингибина В (64,8 пг/мл) не соответствовало возрасту пациентов. С целью уточнения андрогенной функции гонад проведен тест с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). В обоих случаях обнаружен достаточный ответ тестостерона на стимуляцию (5,53 и 9,86 нмоль/л). Пациенту с наименьшей степенью маскулинизации проведен молекулярно-генетический анализ. Мутации генов *DMRT1*, *SOX9*, *RSPO1*, *WNT4*, *NROB1*, *SF-1* не обнаружены. В биоптате крипторхоидной гонады гистологическая картина фетального яичка, клетки Лейдига не обнаружены.

## Обсуждение

Вопрос о корреляции между генетическими нарушениями и фенотипической картиной у пациентов с 46,XX тестикулярным НФП остается дискуссионным. В нашем исследовании SRY-позитивные XX-мужчины имели более маскулинное строение наружных половых органов; двойственное строение гениталий отмечено у SRY-негативных пациентов, что соответствует данным литературы [1, 2]. У пациентов, достигших пубертатного возраста, сформировался гипергонадотропный гипогонадизм, не требующий заместительной гормональной терапии. Однако пациенты нуждаются в дальнейшем наблюдении и ежегодном исследовании уровня тестостерона для решения вопроса о своевременном назначении заместительной гормональной терапии.

## Заключение

Клиническая картина синдрома де ля Шапелля гетерогенна. Строение наружных половых органов колеблется от практически нормального по мужскому типу с микроорхидизмом до двойственного строения с гипоспадией, крипторхизмом в сочетании с патологической задержкой роста, гинекомастией, гипергонадотропным гипогонадизмом, некрозооспермией. Наиболее сложен для диагностики SRY-позитивный вариант синдрома XX-мужчины. Несответствие размера гонад стадии полового развития, гинекомастия, патологическая задержка роста в сочетании с одним из вышеперечисленных признаков у мальчиков определяют необходимость цитогенетического исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме для журнала «Проблемы эндокринологии».

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

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Alves C, Braid Z, Coeli FB, Mello MPd. 46,XX Male — Testicular Disorder of Sexual Differentiation (DSD): hormonal, molecular and cytogenetic studies. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(8):685-689. doi: 10.1590/s0004-27302010000800004.
2. Li T-F, Wu Q-Y, Zhang C, et al. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature. *BMC Urol.* 2014;14(1). doi: 10.1186/1471-2490-14-104.
3. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet.* 1981;58(1):105-116. doi: 10.1007/bf00284157.
4. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al. Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients. *J Clin Endocr Metab.* 2007;92(9):3458-3465. doi: 10.1210/jc.2007-0447.
5. Abbas N, Toublanc J, Boucekkine C, et al. A possible common origin of «Y-negative» human XX males and XX true hermaphrodites. *Hum Genet.* 1990;84(4). doi: 10.1007/bf00196234.
6. Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(6):733-742. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02506.x.
7. Wu Q-Y, Li N, Li W-W, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. *BMC Urol.* 2014;14(1). doi: 10.1186/1471-2490-14-70.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

\**Самсонова Любовь Николаевна*, д.м.н., профессор [Lubov N. Samsonova, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0208-4116>; eLibrary SPIN: 7117-0960; e-mail: [elvkasatkina@yandex.ru](mailto:elvkasatkina@yandex.ru).

*Санникова Екатерина Сергеевна*, аспирант [Ekaterina S. Sannikova, MD]; e-mail: [doctor.timofeeva@mail.ru](mailto:doctor.timofeeva@mail.ru); ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6223-7650>; eLibrary SPIN: 1020-7945.

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

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

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

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

**ИНФОРМАЦИЯ**

Рукопись получена: 17.03.2017. Одобрена к публикации: 06.04.2017.

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Санникова Е.С., Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Киселева Е.В., Окминян Г.Ф., Касаткина Э.П. Синдром де ля Шапелля: клинико-лабораторная характеристика четырех пациентов // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 124—126.

doi: [10.14342/probl2017632124-126](https://doi.org/10.14342/probl2017632124-126)

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Sannikova ES, Latyshev OY, Samsonova LN, Kiseleva EV, Okminyana GF, Kasatkina EP. De la Chapelle syndrome: clinical and laboratory characteristics of 4 patients. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):124-126. doi: [10.14341/probl2017632124-126](https://doi.org/10.14341/probl2017632124-126)