

Клінічна презентація 46,XY-порушення розвитку статі: дизгенезія гонад



Ю.О. Щербак

Спеціалізований медико-генетичний центр,
Національна дитяча спеціалізована лікарня
«Охматдит», Київ

46,XY-порушення розвитку статі виникають унаслідок мікроструктурних перебудов хромосоми Y (зокрема мутацій у гені SRY), а також мутацій, делецій, дуплікацій X-зчеплених і автосомних генів — NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF1), DHH та інших. 46,XY-дизгенезія гонад може бути синдромальною і несиндромальною, за ступенем порушення гонадного диференціювання мати повну або неповну форми. Залежно від молекулярного дефекту виокремлено 9 типів 46,XY-інверсії статі. Несиндромальні форми 46,XY-дизгенезії гонад успадковують за різним типом — X- та Y-зчеплено, автосомно-домінантно, автосомно-рецесивно. Пацієнти з 46,XY-дизгенезією гонад потребують медичного супроводу мультидисциплінарної команди.

Описано клінічний випадок 46,XY-дизгенезії гонад 3-го типу (мутація в гені NR5A1).

Ключові слова: 46,XY-порушення розвитку статі, дизгенезія гонад, 46,XY-інверсія статі.

Дослідження внеску генетичних чинників в етіологію різних форм порушення розвитку статі (ПРС) та функціонування репродуктивної системи у людини є одним з пріоритетних напрямів досліджень сучасної генетики та ендокринології. Аномалії формування компонентів статі посідають третє місце в структурі вад розвитку у людини [7]. Пацієнтам з ПРС необхідний тривалий медичний супровід, що охоплює хірургічну корекцію, замісну гормональну терапію і психологічну допомогу.

Серед причин ПРС відокремлюють: мутації статевих хромосом (синдроми Клайнфельтера, Шершевського — Тернера, трисомію-X, дисомії Y та ін.), їх структурні та мікроструктурні перебудови, мутації та делеції X- або Y-зчеплених генів, гоносомний мозаїцизм, хімеризм 46,XX/46,XY [1, 6].

Згідно з Консенсусом щодо ПРС затверджені зміни в термінології та відокремлені три групи інверсії статі — з хромосомними порушеннями, з нормальним чоловічим або нормальним жіночим каріотипом (табл. 1) [3, 20]. Проте патогенез, гене-

тичні й фенотипові вияви деяких форм ПРС вивчені недостатньо.

Дизгенезія гонад при 46,XY-ПРС може бути синдромальною і несиндромальною. Несиндромальна дизгенезія тестикул — група станів, для яких характерні:

- відсутність клінічних даних щодо ураження інших органів та систем, окрім репродуктивних;
- хромосомна чоловіча стать (каріотип 46,XY);
- зовнішні статеві органи сформовані за жіночим типом або за невизначеною статевою належністю;
- похідні Мюллерових проток відсутні або є повністю сформована матка з матковими трубами;
- гонади можуть бути у вигляді яєчок, овотестис, дизгенетичних яєчок, недиференційованої тканини (streak) [2, 20, 25].

Синдромальні форми дизгенезії гонад характеризуються одночасним ПРС та ураженням інших органів та/або систем організму. Описані форми з ураженням скелета, затримкою фізичного розвитку, когнітивною недостатністю, дисфункцією надниркових залоз, вродженими вадами (кампомеліч-

Стаття надійшла до редакції 22 вересня 2016 р.

Щербак Юлія Олександрівна, к. мед. н.
01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-12-76
e-mail: yuliyashcherbak@yahoo.com

Таблиця 1

Класифікація ПРС (згідно із Consensus Statement on Management of Intersex Disorders, 2006)

ПРС хромосомного генезу	ПРС, 46,XY	ПРС, 46,XX
Синдром Шершевського – Тернера (45,X)	1) порушення розвитку яєчок: – повна дизгенезія гонад (синдром Swyer) – часткова дизгенезія гонад (несиндромальні форми)	1) порушення розвитку яєчників: – дизгенезія гонад – овотестикулярна форма ПРС
Синдром Клайнфельтера (47,XXY)	– синдром тестикулярної регресії – овотестикулярна форма ПРС	– тестикулярна форма ПРС (SRY-позитивна, дуплікація гена SOX9)
Мозаїчна дизгенезія гонад, овотестикулярна форма ПРС (45,X/46,XY)	2) порушення біосинтезу й дії андрогенів: – дефіцит 17 β -HSD – дефіцит 5 α -редуктази – StAR-мутації – синдром нечутливості до андрогенів (CAIS, PAIS) – дефект рецептора ЛГ (гіпо/аплазія клітин Лейдига)	2) надлишок андрогенів: – дефект 21-гідроксилази – дефект 11 β -гідроксилази – фетоплацентарний (дефіцит ароматази, дефіцит P450-оксидоредуктази) – материнський (лютеома, вживання лікарських препаратів)
Хімеризм, овотестикулярна форма ПРС (46,XX/46,XY)	3) дефіцит АМГ або дефект рецептора АМГ (синдром персистентної Мюллерової протоки)	3) вроджені вади розвитку (екстрофія клоаки, вагінальна атрезія, MURCS-асоціація та інші синдроми)

на дисплазія, синдром Деніса – Драша, синдром Фрезье, синдром WAGR та ін.) [7, 5, 18].

За ступенем порушення диференціювання гонад відокремлюють повну і неповну форми XY-дизгенезії гонад.

Повна, або «чиста», форма 46,XY-дизгенезії гонад (синдром Swyer; OMIM 400044, інверсія статі 46,XY, тип 1) трапляється із частотою приблизно 1:30 тис. осіб з каріотипом 46,XY. До клінічних ознак синдрому Swyer належить: розвиток зовнішніх геніталій за жіночим типом (можлива незначна гіпертрофія клітора), тяжеподібні гонади (при гістологічному дослідженні можливе виявлення включень оваріальноподібної строми без фолікулів), похідні Мюллерових проток (гіпоплазована матка та маткові труби) [15, 17]. «Чиста» форма 46,XY-дизгенезії гонад зумовлена мікроструктурними перебудовами Y-хромосоми з делецією локусу SRY (Sex-determining region Y) (втрата фрагмента дистальної частини короткого плеча Y-хромосоми (Yp11.3) внаслідок X-Y-транс-

локації) або точковими мутаціями гена SRY [24]. Особливість цієї форми дизгенезії гонад – висока ймовірність злоякісного переродження тканини недиференційованих гонад, тому рекомендоване їх видалення одразу після встановлення діагнозу [20, 22, 25].

Важливо наголосити, що, окрім мутацій гена SRY, причинами несиндромального 46,XY-порушення тестикулярного розвитку можуть бути мутації, делеції, дуплікації X-зчеплених і автосомних генів – NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF1), DHH та ін. (табл. 2) [23, 25, 30]. А з розвитком молекулярної генетики та можливістю застосування надсучасних методів дослідження в клініках (наприклад, Next Generation Sequencing) цей список постійно поповнюватиметься новими даними.

З дуплікацією гена NR0B1 (DAX-1) або його точковими мутаціями пов'язана інверсія статі 46,XY, тип 2 (OMIM 300018). Раніше вважали, що цей ген, локалізований на короткому плечі X-хромосоми в локусі Xp21, є головним «антитестику-

Таблиця 2

Перелік генів, мутації в яких призводять до 46,XY-дизгенезії гонад

Локус	Фенотип	MIM номер*	Ген
5q11.2	46,XY-інверсія статі, тип 6	613762	MAP3K1/MEKK1/MEKK
8q23.1	46,XY-інверсія статі, тип 9	616067	ZFPM2/FOG2/DIH3
9p24.3	46,XY-інверсія статі, тип 4	154230	DEL9p24.3/9DELp24.3
9q33.3	46,XY-інверсія статі, тип 3	612965	NR5A1/FTZF1/FTZ1/SF1/AD4BP/POF7/SPGF8
10p15.1	46,XY-інверсія статі, тип 8	614279	AKR1C2/DDH2/DD2/HAKRD
12q13.12	46,XY-інверсія статі, тип 7	233420	DHH/GDXYM
17q24	46,XY-інверсія статі, тип 10	616425	SRXY10
17q25.3	46,XY-інверсія статі, тип 5	613080	CBX2/M33
Xp21.2	46,XY-інверсія статі, тип 2	300018	DAX1/AHC/AHX/NR0B1
Yp11.2	46,XY-інверсія статі, тип 1	400044	SRY/TDF/TDY/SRXX1

Примітка. *Відповідно до міжнародної бази даних OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

лярним» геном. Згодом встановили, що експресія гена DAX-1 внутрішньоутробно необхідна для закладки багатьох ендокринних органів, а в постнатальний період — для нормального синтезу гормонів [34]. Протеїн гена NR0B1 справляє дозозалежний вплив на органи ендокринної системи. Дуплікація гена NR0B1, а також делеція розташованого поруч з ним локусу (негативно регулює його транскрипцію) призводить до ПРС, часто в поєднанні з гіпоплазією надниркових залоз. Точкові мутації гена NR0B1 в осіб з каріотипом 46,XY викликають порушення розвитку тестикулярної тканини, що призводить до дефіциту маскулінізації. Слід зазначити, що деякі мутації в цьому гені спричиняють X-зчеплену гіпоплазію надниркових залоз незалежно від статі [19, 32, 33].

46,XY-дизгенезія гонад, або інверсія статі 46,XY, тип 3 (OMIM 612965), пов'язана зі змінами в гені NR5A1 (SF1), який кодує транскрипційний протеїн — стероїдогенний фактор-1. Функція протеїну SF1 полягає в регулюванні розвитку та функціонування надниркових залоз, чоловічих і жіночих статевих залоз, спермато- й оогенезу. Ген NR5A1 локалізований на довгому плечі хромосоми 9 (локус q33.3) і складається з 7 екзонів. Мутації NR5A1 призводять до різних форм ПРС у поєднанні або без ураження надниркових залоз (гіпоплазії кори). Клінічна картина може різнитися — від повної (тяжесподібні гонади й розвиток геніталій за жіночим типом) до часткової форми 46,XY-дизгенезії гонад (коли стать неможливо визначити за виглядом зовнішніх геніталій) [4, 21, 31]. Необхідно зазначити, що мутації в гені NR5A1 можуть викликати й інші патологічні стани: в осіб з каріотипом 46,XX — від повної форми XX-дизгенезії гонад до синдрому передчасної недостатності яєчників, в осіб з каріотипом 46,XY — від синдрому тестикулярної дизгенезії до порушення сперматогенезу й непліддя [4, 9, 11, 25]. Соматичні мутації в гені NR5A1 описані при пухлинах надниркових залоз. Більшість гетерозиготних мутацій у гені NR5A1 характеризуються ПРС без ознак надниркової недостатності. Наголошується, що 10 % пацієнтів з 46,XY-ПРС мають мутації в гені NR5A1. Мутації гена NR5A1, на відміну від інших генів, можуть мати як автосомно-домінантний, так і автосомно-рецесивний тип успадкування [4, 9, 21, 25, 31].

До іншого варіанта 46,XY-дизгенезії гонад, або інверсії статі 46,XY, тип 4 (OMIM 154230), призводить делеція локусу 9p24.3 (гени-кандидати — DMRT1, DMRT2). Клінічні ознаки охоплюють розвиток зовнішніх геніталій за жіночим типом, наявність матки (нормальних розмірів або гіпоплазованої). Статеву належність гонад складно визначити лише за допомогою діагностичних методів візуалізації, при їх гістологічному дослідженні виявляють незрілу тестикулярну тканину з клітинами Сертолі та без зрілих статевих клітин [10, 12, 16, 26, 35].

З появою можливості повного секвенування генів вчені отримали нові напрями в розумінні розвитку патологічних станів. Так, під час обстеження новонародженої дівчинки з каріотипом 46,XY при секвенуванні гена CBX2 (локалізований на 17q25) були знайдені мутації, що призводять до незвичайної форми 46,XY-дизгенезії гонад (інверсія статі 46,XY, тип 5; OMIM 613080), за якої спостерігаються правильно розвинені яєчники (з оваріальною тканиною і первинними фолікулами), піхва і матка при каріотипі 46,XY [11, 13, 27].

Наявність мутації в гетерозиготному стані в гені MAP3K1 (5q11.2) знайдена в осіб з каріотипом 46,XY, зовнішніми геніталіями за жіночим типом, високорослістю, тяжесподібними гонадами (при гістологічному дослідженні — яєчникова тканина), гіпоплазованою маткою, іноді — гіпертрофією клітора (інверсія статі 46,XY, тип 6; OMIM 613762) [29].

Мутації в гомозиготному або компаунд-гетерозиготному стані в гені DHH (12q13.12) зумовлюють жіночий фенотип при чоловічому хромосомному наборі, наявність гіпоплазованої матки, фалопієвих труб і тяжесподібних гонад з високим ризиком малігнізації (інверсія статі 46,XY, тип 7; OMIM 233420) [14].

Інверсія статі 46,XY, тип 8 (OMIM 614279) пов'язана з мутаціями в гені AKR1C1 (10p15), який відповідає за альтернативний шлях синтезу дигідротестостерону. На ступінь клінічних виявів можуть впливати мутації зчепленого з ним гена AKR1C4 [17].

Несиндромальні форми 46,XY-дизгенезії гонад можуть успадковуватися як рецесивно, зчеплено з хромосомою X (DHH), так і незалежно від статі — автосомно-домінантно (MAP3K1, NR5A1 і гетерозиготні делеції DMRT1), Y-зчеплено (SRY) або X-зчеплено (гомозиготна дуплікація NR0B1) [5, 25]. Активне застосування методів допоміжних репродуктивних технологій у сучасній медицині дає змогу подолати непліддя при деяких формах ПРС, проте необхідно враховувати ризик передачі генетичних порушень нащадкам, що детермінує необхідність медико-генетичного консультування [8].

Гормональний статус у пацієнтів з 46,XY-ПРС у більшості випадків характеризується як гіпергонадотропний гіпогонадізм. Проте за неповних та «м'яких» форм 46,XY-інверсії статі рівні статевих гормонів можуть значно варіювати [20, 25, 28].

Враховуючи складний діагностичний етап та необхідність тривалого медичного супроводу, оптимальним є спостереження пацієнтів з ПРС у клініках з мультидисциплінарною командою, яка повинна складатися з генетика, ендокринолога, хірурга, психолога та соціального працівника [20, 28]. Рішення про стать громадянської реєстрації дитини в складних діагностичних випадках слід приймати тільки консиліумно і після проведення максимально можливого обся-

гу обмежень. Рішення щодо необхідності та кількості етапів хірургічної корекції приймають після детального обговорення з родиною ризиків, переваг та обмежень кожної запропонованої операції. Хірургічні втручання (корекція гіпоспадії, орхідопексія, пластична корекція зовнішніх геніталій — формування калитки, фалопластика, кліторопластика, кольполастика, корекція урогенітального синусу) слід виконувати з результатом на максимальну їх функціональну спроможність. Гонади у вигляді тяжів та нефункціональні дизгенетичні гонади необхідно видаляти для зменшення ризику виникнення гонадобластоми. Дизгенетичні гонади із залишковою функцією, які не видалені, потребують постійного моніторингу й онкологічної настороженості. Якщо гонади залишені, необхідне спостереження за розвитком ознак іншої статі, особливо в разі дисоціації між громадською і гонадною статтю. Замісна гормональна терапія (препарати тестостерону для осіб, що зареєстровані в чоловічій статі, препарати естрогенів у вигляді монотерапії або в поєднанні з прогестероном для осіб, зареєстрованих у жіночій статі) — важливий компонент терапії, зокрема для розвитку вторинних статевих ознак і для нормального формування кісткової маси. Пацієнтів з 46,XY-PPC, які є носіями гетерозиготного патогенного варіанта в гені NR5A1, необхідно додатково обстежувати для виявлення можливої недостатності функції надниркових залоз. Більшість пацієнтів із 46,XY-PPC безплідні, проте в окремих випадках сучасні репродуктивні технології можуть допомогти в досягненні вагітності.

Клінічний випадок

Дитина А. вперше була проконсультована у віці 4 років. Народилась у здорових батьків від першої вагітності без ускладнень, перших термінових пологів. Вага при народженні становила 2870 г, довжина тіла — 50 см. Будова зовнішніх геніталій — за жіночим типом, незначна кліторомегалія. З пологового будинку виписана додому без рекомендацій щодо необхідності консультування суміжними фахівцями. У віці 1,5 місяця розвинувся синдром втрати солі — блювання, гіперкаліємія (до 7,2 ммоль/л), гіпонатріємія (126 ммоль/л), втрата маси тіла. Дитина була госпіталізована до ендокринологічного стаціонару, де їй встановили діагноз «адреногенітальний синдром, сільвтрачаюча форма» і призначили замісну гормональну терапію. Під час огляду у віці 4 роки виявлено: низькорослість (-1SDS), дефіцит маси тіла (ІМТ = 13,7 кг/м²); відсутність стигм, будова тіла пропорційна, зовнішні геніталії розвинені за жіночим типом, гіпертрофія клітора II ступеня за Prader. Каріотип — 46,XY (GTG-фарбування). Дані УЗД органів малого таза: матка у вигляді тяжу 8х6х18 мм, гонада праворуч 18х8 мм з фолі-

кулами (?), гонада ліворуч не візуалізується. За результатами КТ із внутрішньовенним контрастуванням виявлено гіпоплазію надниркових залоз замість очікуваної гіперплазії. Зі скаргами на появу утворення у паховій ділянці праворуч дитину скерували до хірурга, діагностована правобічна пахова кила та виконана пластика. Генітографія довела наявність урогенітального синусу. На тлі замісної терапії (гідрокортизон і флудрокортизон) показники електролітів, 17 α (ОН) прогестерону, альдостерону, DHEA-s були в межах нормативних значень, антимюлерового гормону (9,92 нг/мл) — у межах нормативних показників для хлопчиків (до 14 років — 3,8—159,8 нг/мл). Сімейний анамнез був не обтяжений. На підставі клінічних даних та лабораторно-інструментальних досліджень дитині встановили діагноз: порушення розвитку статі, 46,XY; гіпоплазія надниркових залоз у стані медикаментозної компенсації. З метою уточнення діагнозу (вроджена дисфункція кори надниркових залоз?) провели молекулярно-генетичне дослідження, за результатами якого був заперечений дефіцит 21-гідроксилази. Враховуючи поєднання 46,XY-PPC та гіпофункції надниркових залоз, вирішили здійснити молекулярно-генетичний аналіз з метою пошуку патологічних мутацій у гені NR5A1. Методом ПЛР, прямого секвенування гена NR5A1 виявлено гетерозиготну мутацію p.G35D (de novo) і встановлено діагноз: 46,XY-PPC, тип 3. Нині дитина не отримує замісної гормональної терапії, за гормональними й біохімічними показниками крові вона перебуває у стані лабораторної субкомпенсації. За даними УЗД органів малого таза (5 років 8 місяців) визначається матка (10,2х8,8х5,5 мм) та гонади (праворуч — 8,8х4х9 мм, ліворуч — 5х5х6 мм), але оцінити їх функціональну належність без біопсії неможливо. Передбачити гонадну гормональну активність також складно, на сьогодні рівні гонадотропнів і статевих гормонів перебувають на допубертатному рівні.

Наведений клінічний випадок ставить перед лікарями багато запитань. Коли потрібно видаляти гонади? Як часто слід моніторити показники статевих гормонів, гормонів надниркових залоз? В якому віці виконувати пластику клітора та урогенітального синусу? Мультидисциплінарна команда обрала тактику динамічного спостереження за станом дитини, гонадектомію відтермінували, пластика зовнішніх геніталій планується у віці 9—11 років.

Висновки

Як правило, 46,XY-дизгенезію гонад нескладно діагностувати, враховуючи розходження між хромосомною, гонадною та генітальною статтю. Складність полягає в уточненні типу XY-інверсії статі та можливості підтвердження діагнозу за допомогою моле-

кулярно-генетичних досліджень. Строки проведення хірургічних втручань — гонадектомії та/або пластики геніталій — визначає мультидисциплінарна команда (у складі генетика, ендокринолога, хірурга, дитячого гінеколога, уролога, психолога) в кожному

випадку індивідуально. Сучасні генетичні дослідження дають змогу верифікувати діагноз, а знання щодо хромосомних пошкоджень або патологічних генних мутацій дає можливість здійснити медико-генетичне консультування родини.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. — М.: Медпрактика-М, 2006. — 299 с.
2. Голубева И.В. Гермафродитизм (клиника, диагностика, лечение). — М.: Медицина, 1980. — 157 с.
3. Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н. Новая классификация заболеваний, связанных с нарушением формирования пола. Обсуждение международного консенсуса по пересмотру терминологии и классификации гермафродитизма // Вестник репродуктивного здоровья. — 2008. — № 3. — С. 48–51.
4. Калинин Н.Ю., Аносова Т.А., Иоутси В.А., Тюльпаков А.Н. Дефект стероидогенного фактора 1 (SF1) как причина нарушения формирования пола 46XY (первое описание в отечественной литературе) // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62, № 1. — С. 55–59.
5. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. — 3-е изд.; перераб. и дополн. — М.: Об-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. — 448 с.
6. Курило Л.Ф. Хромосомные заболевания органов половой системы // Клин. и эксперим. морфология. — 2015. — № 1. — С. 48–59.
7. Курило Л.Ф., Андреева М.В., Коломиец О.А. и др. Генетические синдромы с нарушениями развития органов половой системы // Андрол. и гинит. хирургия. — 2013. — № 4. — С. 17–27.
8. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Адамян Л.В. Актуальность медико-генетического обследования и консультирования в репродуктивной медицине // Пробл. репрод. — 2008. — Спец. вып. — С. 25–26.
9. Achermann J.C., Ozisik G., Ito M. et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1829–1833.
10. Barbaro M., Balsamo A., Anderlid B.M. et al. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MPLA // Eur. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 17. — P. 1439–1447.
11. Barbaro M., Cicognani A., Balsamo A. et al. Gene dosage imbalances in patients with 46,XY gonadal DSD detected by an in-house-designed synthetic probe set for multiplex ligation-dependent probe amplification analysis // Clin. Genet. — 2008. — Vol. 73. — P. 453–464.
12. Bennett C.P., Docherty Z., Robb S.A. et al. Deletion 9p and sex reversal // J. Med. Genet. — 1993. — Vol. 30. — P. 518–520.
13. Biason-Lauber A., Konrad D., Meyer M. et al. Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene // Am. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 84. — P. 658–663.
14. Canto P., Soderlund D., Reyes E., Mendez J.P. Mutations in the Desert hedgehog (DHH) gene in patients with 46,XY complete pure gonadal dysgenesis // J. Clin. Endocr. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4480–4483.
15. Dumic M., Lin-Su K., Leibel N.I. et al. Report of fertility in a woman with a predominantly 46,XY karyotype in a family with multiple disorders of sexual development // J. Clin. Endocr. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 182–189.
16. Flejter W.L., Fergestad J., Gorski J. et al. A gene involved in XY sex reversal is located on chromosome 9, distal to marker D9S1779 // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — P. 794–802.
17. Fluck C.E., Meyer-Boni M., Pandey A.V. et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation // Am. J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 89. — P. 201–218.
18. Grumbach M.M., Conte F.A. Disorders of sex differentiation // Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed., J.D. Wilson, D.W. Foster (eds). — Philadelphia, Saunders, 1992. — P. 853–951.
19. Lalli E., Sassone-Corsi P. DAX-1, an unusual orphan receptor at the crossroads of steroidogenic function and sexual differentiation // Mol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 17. — P. 1445–1453.
20. Lee P.A., Houk P., Ahmed F.S. et al. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118, N 2. — P. 488–500.
21. Lin L., Achermann J.C. Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development // Sex. Dev. — 2008. — Vol. 2, N 4–5. — P. 200–209.
22. Lukusa T., Fryns J.P., van den Berghe H. Gonadoblastoma and Y chromosome fluorescence // Clin. Genet. — 1986. — Vol. 29. — P. 311–316.
23. Massanyi E.Z., Dicarolo H.N., Migeon C.J., Gearhart J.P. Review and management of 46,XY disorders of sex development // J. Pediatr. Urol. — 2012. — Vol. 9 (3). — P. 368–379.
24. McElreavey K., Cortes L.S. X-Y translocations and sex differentiation // Semin. Reprod. Med. — 2001. — Vol. 19, N 2. — P. 133–139.
25. Mohnach L., Fechner P.Y., Keegan C.E. Nonsyndromic Disorders of Testicular Development // Gene Reviews. — 2008. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547/>
26. Muroya K., Okuyama T., Goishi K. et al. Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases // J. Clin. Endocr. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3094–3100.
27. Norling A., Hirschberg A.L., Iwarsson E. et al. CBX2 gene analysis in patients with 46,XY and 46,XX gonadal disorders of sex development // Fertil. Steril. — 2013. — Vol. 99. — P. 819–826.
28. Parisi M.A., Ramsdell L.A., Burns M.W. et al. A Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. Available online. 2007. Accessed 7-1-16.
29. Pearlman A., Loke J., Le Caignec C. et al. Mutations in MAP3K1 cause 46,XY disorders of sex development and implicate a common signal transduction pathway in human testis determination // Am. J. Hum. Genet. — 2010. — Vol. 87. — P. 898–904.
30. Phenotypic series 46,XY-sex reversal. — <http://omim.org/phenotypicSeries/PS400044>.
31. Philibert P., Leprieur E., Zenaty D. et al. C. Steroidogenic factor-1 (SF-1) gene mutation as a frequent cause of primary amenorrhea in 46,XY female adolescents with low testosterone concentration // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2010. — Vol. 8. — P. 28–34.
32. Scheys J.O., Heaton J.H., Hammer G.D. Evidence of adrenal failure in aging Dax1-deficient mice // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152. — P. 3430–3439.
33. Suntharalingham J.P., Buonocore F., Duncan A.J., Achermann J.C. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2015. — Vol. 29. — P. 607–619.
34. Swain A., Lovell-Badge R. Mammalian sex determination: a molecular drama // Genes Dev. — 1999. — Vol. 13. — P. 755–767.
35. Veitia R.A., Nunes M., Quintana-Murci L. et al. Swyer syndrome and 46,XY partial gonadal dysgenesis associated with 9p deletions in the absence of monosomy-9p syndrome // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — P. 901–905.

Клиническая презентация 46,XY-нарушений полового развития: дисгенезия гонад

Ю.А. Щербак

Специализированный медико-генетический центр,
Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

46,XY-нарушения полового развития являются результатом микроструктурных перестроек хромосомы Y (в том числе мутаций в гене SRY), а также мутаций, делеций, дупликаций X-сцепленных и аутомсомных генов — NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF1), DHH и других. 46,XY-дисгенезия гонад может быть синдромальной и несиндромальной, по степени нарушения гонадной дифференцировки иметь полную или неполную формы. В зависимости от молекулярного дефекта выделяют 9 типов 46,XY-инверсии пола. Несиндромальные формы 46,XY-дисгенезии гонад могут наследоваться за разным типом — X- или Y-сцепленно, аутомсомно-доминантно или аутомсомно-рецессивно. Пациенты с 46,XY-дисгенезией гонад нуждаются в медицинском сопровождении мультидисциплинарной команды.

Описан клинический случай 46,XY-дисгенезии гонад 3-го типа (мутация в гене NR5A1).

Ключевые слова: 46,XY-нарушение полового развития, дисгенезия гонад, 46,XY-инверсия пола.

Clinical presentation of 46,XY-disorder of sex development: gonadal dysgenesis

Yu.O. Shcherbak

Specialized Center of Medical Genetics, National Children's Specialized Hospital «Ohmatdyt», Kyiv

46,XY-disorders of sex development are the result of microstructural rearrangement of Y chromosome (including mutations in SRY gene), as well as result of mutations, deletions, duplications in X-linked and autosomal genes — NR0B1 (DAX-1), NR5A1 (SF1), DHH and others. 46,XY-gonadal dysgenesis may be syndromic or nonsyndromic and have complete or incomplete forms. Depending on the molecular defect it has been allocated 9 types of 46,XY-sex inversion. Nonsyndromic forms of 46,XY-gonadal dysgenesis can be inherited differently: by X- or Y-coupling, autosomal dominantly or autosomal recessively. Patients with 46,XY-gonadal dysgenesis need a supervision of a multidisciplinary team.

Clinical case of 3rd type of 46,XY-gonadal dysgenesis has been described (mutation in NR5A1 gene).

Key words: 46,XY-disorders of sex development, gonadal dysgenesis, 46,XY-sex inversion.