ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА 11β-ГИДРОКСИЛАЗЫ

© З.Р. Алиметова[1]*, Т.А. Бекмансурова[2]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
[2]БУЗ УР «Городская поликлиника №6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Россия

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) представляет собой вариант наследственных ферментопатий, приводящих к нарушению синтеза кортизола в коре надпочечников. Запоздалая диагностика данной патологии значительно нарушает качество жизни пациентов, а в некоторых случаях может привести к фатальным последствиям. Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом 21-гидроксилазы, ответственной за синтез дезоксикортикостерона и 11-дезоксикортизола. Распространенность данной формы составляет от 1:10 000 до 1:20 000 новорожденных в мире, в России — 1:9500. На втором месте находится дефицит 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН), влияющий на синтез кортизола. Данная форма заболевания встречается примерно у 1:100 000 новорожденных в мире, в России же распространенность данной формы до конца неизвестна [1].
Причина любой формы ВДКН — это мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в синтезе кортизола. 11β-Гидроксилаза синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников и регулируется адренокортикотропным гормоном по механизму отрицательной обратной связи. Дефицит 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН) развивается вследствие мутаций гена *CYP11B*, локализованного на хромосоме 8. Данная мутация блокирует ферментативное превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, а также дезоксикортикостерона (ДОК) в кортикостерон, что приводит к накоплению ДОК, обладающего минералокортикоидной активностью. Именно избыток ДОК является причиной повышения артериального давления (АД) при гипертонической форме ВДКН.
При дефиците 11β-гидроксилазы, вследствие повышения уровня ДОК, дефицита минералокортикоидной активности нет, напротив, на фоне клинических признаков глюкокортикоидной недостаточности может наблюдаться повышение АД. При дефиците 21-гидроксилазы клиническая картина представляет собой первичную надпочечниковую недостаточность (дефицит глюко- и минералокортикоидов). Дефицит глюкокортикоидов проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, гиперпигментацией кожных покровов. Клиническая картина дефицита минералокортикоидов включает в себя синдром потери соли: артериальная гипотензия, тахикардия, адинамия, фибриллярные подергивания мышц, сухость и снижение тургора кожи, цианоз и мраморность кожных покровов. Гиперандрогения характерна для обеих форм ВДКН. Симптомы гиперандрогении у лиц женского пола: вирилизация наружных половых органов, аменорея, выраженная алопеция и гирсутизм. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; 21-гидроксилаза; 11β-гидроксилаза; CYP21; гиперандрогения; дефицит глюкокортикоидов; дефицит минералокортикоидов.

CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX ON THE BACKGROUND OF 11β-HYDROXYLASE DEFICIENCY

© Zulfiia R. Alimetova[1]*, Tatyana A. Bekmansurova[2]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[2]City polyclinic 6 of the Republic of Udmurtia, Izhevsk, Russia

Congenital adrenal dysfunction (CHD) is a variant of hereditary fermentopathies that lead to a violation of the synthesis of cortisol in the adrenal cortex. Late diagnosis of this pathology significantly impairs the quality of life of patients, and in some cases can lead to fatal consequences. The most common form of CHD, occurring in more than 90% of cases, is due to a deficiency of 21-hydroxylase, which is responsible for the synthesis of deoxycorticosterone and 11-deoxycortisol. The prevalence of this form is 1:10,000 to 1:20,000 newborns in the world, in Russia — 1:9500. In second place is the deficiency of 11β-hydroxylase (hypertonic form of HCHD), which affects the synthesis of cortisol. This form of the disease occurs in about 1:100,000 newborns in the world, and in Russia the prevalence of this form is unknown [1].
The cause of any form of CHD is mutations in the genes responsible for the synthesis of enzymes or transport proteins involved in the synthesis of cortisol. 11β-hydroxylase is synthesized in the zona fasciculata of the adrenal cortex and is regulated by adrenocorticotropic hormone by a negative feedback mechanism. 11β-hydroxylase deficiency (hypertonic form of HCHD) develops as a result of mutations in the CYP11B gene located on chromosome 8. This mutation blocks the enzymatic conversion of 11-deoxycortisol to cortisol, as well as deoxycorticosterone (DOC) to corticosterone, leading to the accumulation of DOC, which has mineralocorticoid activity. It is the excess of deoxycorticosterone that causes an increase in blood pressure (BP) in the hypertensive form of CHD.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023

In 21-hydroxylase deficiency, the clinical picture is primary adrenal insufficiency (deficiency of gluco- and mineralocorticoids). The clinical picture of mineralocorticoid deficiency includes salt loss syndrome: arterial hypotension, tachycardia, adynamia, fibrillary muscle twitching, dryness and decreased skin turgor, cyanosis and marbling of the skin. Glucocorticoid deficiency is manifested by muscle weakness, fatigue, hyperpigmentation of the skin. With a deficiency of 11β-hydroxylase, due to an increase in the level of deoxycorticosterone, there is no deficiency of mineralocorticoid activity, on the contrary, against the background of clinical signs of glucocorticoid insufficiency, an increase in blood pressure may be observed. Hyperandrogenism is characteristic of both forms of CHD. Symptoms of hyperandrogenism in females: virilization of the external genitalia, amenorrhea, severe alopecia and hirsutism. In undiagnosed cases of CHD, patients with a female karyotype have a male phenotype.

KEYWORDS: congenital adrenal cortical dysfunctuon; 21-hydroxylase; 11β-hydroxylase; CYP21; hyperandrogenism; glucocorticoid deficiency; mineralocorticoid deficiency.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Учитывая вторую по частоте встречаемости наследственную ферментопатию среди ВДКН, важную клиническую значимость и особенности ведения пациентов, а также отсутствие данных о распространенности в России, описание клинического наблюдения представляется достаточно актуальным.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка О., 18 лет обратилась с жалобами на тошноту в дневное время, не связанную с приемом пищи, потерю веса на 9 кг в течение 3 мес на фоне обычного питания, мышечную слабость, утомляемость.

Из анамнеза известно, что при рождении ребенок был зарегистрирован в мужском поле. Находился на диспансерном учете у хирурга по поводу 2-стороннего крипторхизма, гипоспадии. Учитывая имеющуюся патологию, неоднократно было рекомендовано обследование у уролога и эндокринолога, однако данные рекомендации не были выполнены. В возрасте 3 года 11 мес во время плановой госпитализации в детскую городскую больницу на фоне появления признаков ускоренного физического и полового развития (гиперпигментация кожи мошонки и полового члена, оволосение лобка, угревая сыпь на лице) была вновь рекомендована консультация эндокринолога.

Ребенок осмотрен эндокринологом лишь в возрасте 6,5 года, был направлен в ФГУ ЭНЦ с целью молекулярно-генетического исследования наиболее частых мутаций гена *CYP21*, которые не были обнаружены. Учитывая выраженную вирилизацию (по Прадеру 4: пенисообразный клитор и узкий урогенитальный синус, открывающийся на нижней поверхности клитора; большие половые губы были сращены наподобие мошонки) при относительно невысоких показателях 17-ОНР, а также отсутствие распространенных мутаций в гене *CYP21*, был заподозрен дефицит 11β-гидроксилазы (гипертоническая форма ВДКН), что и было подтверждено молекулярно-генетическим анализом: выявлена компаудная гетерозиготная мутация Q338X и IVS3+12G>A. Была произведена смена мужского паспортного пола на женский.

Одновременно при обследовании в г. Москве было выявлено истинное (центральное) преждевременное половое развитие с помощью стимуляционной пробы с бусерелином, назначена терапия диферелином в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней, которую пациентка получала до 9 лет. Рекомендованное оперативное лечение (феминизирующая пластика гениталий 1 этап) проведено в Российской детской клинической больнице г. Москвы в 7,5 года. В 15 лет проведен 2-й этап феминизирующей пластики. С 6 до 16 лет пациентка получала гидрокортизон в дозе 15–30 мг/сут. В течение последнего года пациентка регулярно принимала гидрокортизон 20 мг/сут (5 мг утром, 5 мг в обед, 10 мг вечером).

Наследственный анамнез: не отягощен.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, регулярные, длительностью по 4 дня, необильные.

При объективном осмотре. Состояние удовлетворительное. Рост 139 см, вес 58 кг. ИМТ 30,0 кг/м^2. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, нормальной влажности. Щитовидная железа визуально не определяется, при пальпации не увеличена, плотно-эластической консистенции, безболезненная. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту, АД 100/70 мм рт.ст. Ортостатическая проба отрицательная. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, мягкий, при пальпации безболезненный. Отеков, пастозности нет. Первичные половые признаки: наружные половые органы развиты правильно. Вторичные половые признаки: тип оволосения женский (оволосение в подмышечных впадинах, в лобковой области). Молочные железы округлой формы, при пальпации безболезненные, мягкой консистенции. Кожный покров над железами не изменен. Соски не втянуты, патологических выделений нет.

Лабораторные данные.

При исследовании гормонального статуса выявлен низкий уровень кортизола: 31,7 нмоль/л (N 185–624 нмоль/л), повышенный уровень тиреотропного гормона: 10,15 мкМЕ/мл (N 0,23–3,4 мкМЕ/мл).

В рутинных методах исследований нарушений не выявлено.

Учитывая жалобы и выявленные клинико-лабораторные изменения, с целью коррекции дефицита глюкокортикоидов доза гидрокортизона увеличена с 20 до 25 мг/сут (7,5 мг утром, 7,5 мг в обед, 10 мг вечером), а также проведена коррекция тиреоидного статуса: левотироксин натрия 25 мкг/сут.

Клинический диагноз.

Основной: ВДКН, дефицит 11β-гидроксилазы, гипертоническая форма (компаудная гетерозиготная мутация (Q338X1IVS3=12G>A) в гене *CYP11B1*). Вирилизация 4-й степени по Прадеру в анамнезе. Состояние после двух этапов феминизирующей пластики гениталий.

Сопутствующие: Ожирение 1-й степени алиментарно-конституционального генеза (ИМТ 30,0 кг/м^2). Субклинический гипотиреоз, впервые выявленный.

Также были даны рекомендации: контроль АД (1 раз в неделю 2 раза в день и при плохом самочувствии), обследование у кардиолога, ведение календаря менструаций, оценка в динамике состояния функции щитовидной железы (тиреотропный гормон через 2 мес), УЗИ щитовидной железы в динамике 1 раз в год, плановая госпитализация в эндокринологическое отделение для контрольного обследования через 1 год или по показаниям, наблюдение у эндокринолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай указывает на значимость проведения неонатального скрининга ВДКН, при этом нормальный уровень 17-ОНР на фоне признаков вирилизации требует продолжения диагностического поиска причин гиперандрогении, возможной причиной которой является дефицит не 21-гидроксилазы, а 11β-гидроксилазы. Не менее важна преемственность оказания медицинской помощи на этапе диагностики и лечения данного заболевания между врачами различных специальностей, а также детскими и взрослыми эндокринологами. Данный клинический случай демонстрирует не только необходимость компенсации глюкокортикоидной недостаточности даже при позднем начале лечения, но и важность динамического наблюдения с целью своевременной коррекции терапии. Это, в свою очередь, способствует компенсации гормональных нарушений, препятствует прогрессированию заболевания, которое в данном случае, на фоне нарастания симптомов надпочечниковой недостаточности и гиперандрогении, в дальнейшем может также проявиться артериальной гипертензией. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний также улучшает прогноз в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что клиническая картина ВДКН может варьировать от бесплодия, нарушений менструального цикла и акне до острой надпочечниковой недостаточности. Общим проявлением для дефицита как 21-гидроксилазы, так и 11β-гидроксилазы является адреногенитальный синдром, который сопровождается избыточной секрецией андрогенов. Это проявляется у детей развитой мускулатурой, ускорением роста (вначале они опережают в росте сверстников, однако после 10 лет, вследствие преждевременного закрытия зон роста, остаются низкорослыми). В препубертатном периоде характерно преждевременное оволосение. У некоторых мальчиков может значительно увеличиваться пенис и появляться эрекция, но при этом тормозится развитие яичек. У девочек наблюдается ложный гермафродитизм. У обоих полов может присутствовать гиперпигментация кожных покровов. В подростковом возрасте у девочек наблюдается телосложение и оволосение по мужскому типу, голос приобретает низкий тембр, менструации не наступают, молочные железы не развиваются. У взрослых при неклассической форме ВДКН при отсутствии ярких клинических признаков и, соответственно, диагностики и лечения ВДКН является причиной женского и мужского бесплодия.

Учитывая возможные последствия для жизни и здоровья пациентов, необходима своевременная диагностика данного нарушения. *Оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. Для гипертонической формы ВДКН основным маркером является определение 11-дезоксикортизола — основного предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком с помощью тандемной масс-спектрометрии. При классическом варианте заболевания он должен превышать норму более чем в 5–10 раз. Также возможно исследование мутаций в гене CYP11B1 [1], однако исследование мутаций в гене CYP11B1 для диагностики гипертонической формы ВДКН в России проводится крайне редко [1].*

Общепринятым методом медикаментозной коррекции ВДКН считается назначение глюкокортикоидов (короткого и длительного действия), при признаках минералокортикоидного дефицита — минералокортикоидов (при необходимости). При гипертонической форме ВДКН с дефицитом 11β-гидроксилазы дефицита в минералокортикоидах нет, и в лечении применяют препараты с глюкокортикоидной активностью. Лечение ВДКН заключается не только в заместительной терапии, но и в первую очередь подавлении синтеза АКТГ, целью которого является снижение стимуляции коры надпочечников и, соответственно, уменьшение продукции андрогенов. Препаратом выбора заместительной терапии у детей с открытыми зонами роста является таблетированный гидрокортизон, так как он в меньшей степени влияет на скорость роста [1]. Если на фоне приема глюкокортикоидов не удается скорректировать артериальную гипертензию, препаратами выбора для снижения АД являются блокаторы кальциевых каналов и калийсберегающие диуретики.

Для гипертонической формы ВДКН на фоне дефицита 11β-гидроксилазы, когда лабораторный критерий для оценки компенсации (уровень 11-ДОК) недоступен в рутинной практике, появление признаков гипокортицизма, гиперандрогении, а также повышение АД являются косвенными критериями необходимости коррекции терапии [1]. Женщины с ВДКН нуждаются в ежегодном наблюдении гинеколога. В случае нарушений менструального цикла и адекватной компенсации заболевания рекомендуется не увеличивать дозу глюкокортикоидов до супрафизиологической, а добавить к терапии комбинированные оральные контрацептивы [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Клинические рекомендации: диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте.* — М.; 2016. 27 с. [Dedov II, Melnichenko GA. *Clinical recommendations: diagnosis and treatment of congenital adrenal cortical dysfunction in patients in adulthood.* Moscow; 2016. 27 p. (In Russ.)].
2. Сазонова А.И., Трошина Е.А., Молашенко И.В. Метаболические нарушения у взрослых пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии.* — 2012. — Т. 58. — №5. — С. 3-9. [Sazonova AI, Troshina EA, Molashenko NV. Metabolic disorders in the adult patients presenting with congenital adrenal hyperpl. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):3-9. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.14341/probl20125853-9

ЦИТИРОВАТЬ:

Алиметова З.Р., Бекмансурова Т.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников на фоне дефицита 11β-гидроксилазы // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — № 3. — С. 30-33. doi: https://doi.org/10.14341/serg12834

TO CITE THIS ABSTRACT:

Alimetova ZR, Bekmansurova TA. Congenital dysfunction of the adrenal cortex on the background of 11β-hydroxylase deficiency. *Endocrine surgery.* 2023;17(3):30-33. doi: https://doi.org/10.14341/serg12834