

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.681-008.64-06:616.214.8-008.14]-008.6-055.2

М. Б. Бабарина, А. В. Секинаева, Е. Н. Гиниятуллина, Л. Я. Рожинская

СЛУЧАЙ ОЛЬФАКТОГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ (СИНДРОМ КАЛЛМАНА) У ЖЕНЩИНЫ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В 1944 г. F. J. Kallman в работе "Генетические аспекты первичного евнухоидизма" впервые описал синдром, характеризующийся задержкой или отсутствием полового развития и аносмией, впоследствии получивший название синдрома Каллмана (ольфактогенитальная дисплазия) [3, 4].

Данный синдром развивается вследствие нарушения миграции нейрональных ГнРГ (гонадотропин-рилизинг-гормон)-продуцирующих клеток из медиальной ольфакторной зоны головного мозга в преоптические ядра гипоталамуса. В настоящее время доказана связь развития ольфактогенитальной дисплазии с мутацией гена, локализуемого в регионе р.22.3 X-хромосомы. Обнаружено, что указанный регион длиной 67 т. п. о. существенно уменьшен у лиц с синдромом Каллмана и впоследствии он был назван ADMLX (adhesion molecule-like from X-chromosome) [1]. В дальнейшем была выделена комплементарная ДНК для этой области и ген идентифицирован как KALIG-1 (Kallman syndrome interval gene 1) [2]. Анализ предполагаемой аминокислотной последовательности белка выявил гомологичность с молекулами адгезии нервных клеток, которые играют важную роль в регуляции развития и морфогенеза нервной ткани. Предполагается, что KALIG-1 может кодировать новый тип нейрогенного миграционного фактора. Заболевание имеет три варианта наследования: X-сцепленный, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный [5, 6].

Клинически ольфактогенитальная дисплазия у женщин проявляется первичной аменореей и как следствие — первичным бесплодием. При осмотре может быть выявлено телосложение евнухоидного типа, редко наблюдается умеренное развитие молочных желез. У мужчин — гипоплазированные яички, к подростковому возрасту формируется евнухоидная внешность (высокий рост, яички препубертатного размера, инфантильный половой член, полное отсутствие вторичных половых признаков).

Гипоосмия или аносмия — сопутствующий симптом заболевания, вследствие частичной или полной агенезии обонятельных луковиц и ольфакторного тракта. Нейроны, секретирующие ГнРГ, так же как и ольфакторные нейроны, в период эмбриогенеза формируются в зоне ольфакторной пластины, а затем совместно мигрируют, пересекая этмоидальную пластину, в различные отделы мозга. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. ГнРГ-нейроны мигрируют, проходя более значительное расстояние, достигая

преоптических ядер гипоталамуса [11, 13]. Исследования, проводимые у эмбрионов с синдромом Каллмана, показали, что и ГнРГ-секретирующие нейроны, и аксоны ольфакторного тракта формируются нормально, но миграция их заканчивается преждевременно, в пределах оболочек мозга, и нейроны не достигают их нормальной конечной локализации [14].

Клинические проявления синдрома Каллмана могут быть достаточно вариabельными. Даже больные в одной семье могут иметь разные клинические проявления: от легкой аносмии, выявляемой только с помощью специальных тестов, и нормального полового развития до выраженной аносмии и глубокого гипогонадизма. В редких случаях гипогонадизм и аносмия могут сочетаться с другими генетическими аномалиями: спастические параличи, глухота, горизонтальный нистагм, нарушения цветового зрения, незаращение неба и верхней губы, задержка умственного развития. Многие из этих аномалий связаны с пороком развития миндалевидного тракта, что предполагает связь заболевания с пороком развития этой области. Возможны также симптомы, связанные с пороком развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм у мужчин [10, 15].

При гормональном исследовании выявляют низкое содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола у женщин и тестостерона у мужчин, нормальный уровень пролактина в крови.

По данным различных авторов, заболевание встречается преимущественно у мужчин, частота встречаемости в популяции, по данным разных авторов: у мужчин 1:10 000, у женщин от 1:50 000 до 1:80 000. В связи с редкой встречаемостью этой патологии у женщин приводим описание клинического случая.

В отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН 14 марта 2005 г. госпитализирована пациентка А., 33 лет, жительница Санкт-Петербурга, с диагнозом: "первичная аменорея". При поступлении предъявляла жалобы на отсутствие менструаций, бесплодие.

Из анамнеза установлено, что самостоятельных менструаций никогда не было, по поводу чего неоднократно обращалась к гинекологу. С 21 года нерегулярно получала заместительную гормональную терапию мерсилоном с менструальноподобной реакцией. Необходимо отметить, что активно пациентка на аносмию не жаловалась. При целенаправ-

ленном расспросе, когда по данным предварительного обследования было очевидно, что у пациентки имеет место гипогонадотропный гипогонадизм, нами выявлена анозмия (например, пациентка не отличает запах жареной картошки от бензина). Также при активном расспросе выявлено, что имеется анозмия у бабушки по материнской линии, первичная аменорея у сестры. При обследовании в 2003 г. по месту жительства на 5-й день индуцированного менструального цикла: ФСГ 1,84 ЕД/л (1,9–11,6), ЛГ 0,12 ЕД/л (2,5–12), пролактин 48,2 мЕ/л (90–540), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза — признаки гипоплазии матки. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных о наличии аденомы не получено. Кариотипирование: кариотип 46 XX.

Объективно: Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное. Рост 169 см, масса 67 кг, индекс массы тела (ИМТ) 23 кг/м². Особенности объективного статуса: анозмия, телосложение нормостеническое, определяется высокая талия, слабая пигментация ореола молочных желез, недостаточное оволосение подмышечной и лобковой областей. Артериальное давление 115/70 мм. рт. ст., ЧСС 70 в 1 мин. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, плотностластической консистенции, однородной структуры, безболезненная.

Клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови — без патологии.

Гормональное исследование на 5-й день индуцированного менструального цикла: ЛГ < 0,1 (норма 1,1–11,6), ФСГ < 0,1 (норма 2,8–11,3) мМЕД/мл, эстрадиол < 0,07 (норма 0,11–0,73) нмоль/л, пролактин — 110 (норма 40–530) мМЕД/л.

УЗИ органов малого таза: матка в ante flexio 3,9 × 2,7 × 3,7 см. Длина шейки матки 2,8 см. Эндометрий 0,1–0,2 см, "линейный". Яичники не визуализируются. Заключение: гипоплазия матки и яичников.

Осмотр гинеколога: оволосение по женскому типу. Молочные железы мягкие, выделений нет. Status genitalis: наружные половые органы развиты правильно. Клитор нормальных размеров. "Симптома зрачка" нет. Выделения слизистые. Шейка матки обычной консистенции. Тело матки в ante flexio. Матка небольшая. Придатки отдельно не пальпируются.

МРТ головного мозга: неоднородность структуры аденогипофиза. Данных о наличии аденомы гипофиза нет. Прицельное исследование состояния обонятельных луковиц не проводили ввиду значительной продолжительности МРТ (несколько часов) и низкой информативности, что связано с малыми размерами bulbis olphactorius.

По данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии на аппарате "Prodigy" костной денситометрии, умеренный остеопороз поясничного отдела позвоночника в целом (Т-критерий max = -3,1). Остеопения проксимального отдела бедренной кости (Т-критерий в шейке бедренной кости равен -2,4).

На основании данных анамнеза, наследственных факторов и гормональных исследований установлен диагноз: синдром Каллмана; гипогонадотропный гипогонадизм; аменорея I; анозмия; гипогонадальный остеопороз с преимущественным поражением поясничного отдела позвоночника.

Пациентке рекомендованы препараты кальция и витамина D₃, заместительная терапия эстрогенами. Ввиду того что основной целью обращения пациентки было выяснение причин бесплодия, дальнейшее обследование с целью определения генетических маркеров, ответной реакции яичников на экзогенную гонадотропную стимуляцию пациентке будут проводить по месту жительства с последующим наблюдением гинеколога-эндокринолога.

В схеме лечения бесплодия таким пациентам показаны гонадотропные гормоны: хорионический гонадотропин и менотропин или гонадолиберин в импульсном режиме [7, 8]. Человеческий хорионический гонадотропин вначале назначают по 1000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю, затем дозу постепенно увеличивают до 2000–3000 ЕД 2 раза в неделю и вводят на протяжении 2–3 лет. В течение 2-го и 3-го года лечения хорионическим гонадотропином подключают менотропин (менопаузальный гонадотропин; экстракт из мочи женщин в постменопаузе, содержащий ЛГ и ФСГ) в дозе 75 ЕД внутримышечно 3 раза в неделю. Комбинированное лечение продолжают 12–15 мес. Стимуляцию овуляции проводят гонадолиберин (гонадорелина ацетат) в импульсном режиме: каждые 90 мин подкожно вводят 5 мкг препарата внутривенно или с помощью программируемого носимого дозатора на протяжении 7 сут. Интервал между курсами 3 нед [9, 12]. Благоприятный прогноз наступления беременности возможен в 70% случаев. В клинической практике есть наблюдения рождения двух детей в одной семье при адекватной заместительной гормональной терапии [16].

Особенностью данного случая является развитие остеопороза поясничного отдела позвоночника, подлежащего соответствующей коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семичева Т. В., Баканова Т. Д. // Пробл. эндокринол. — 2004. — № 3. — С. 21–24.
2. Baird D. T. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 275–279.
3. Bick D., Franco B., Sherins R. J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 1752–1755.
4. De Roux N., Young J., Misrahi M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1597–1602.
5. Dissaneveate P., Warne G. L., Zacharin M. R. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 11, N 5. — P. 631–638.
6. Fox K. M., Swan L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 72. — P. 808–813.
7. Fuerer F., Carlier R., Iffenecker C. et al. // J. Neuroradiol. — 1996. — Vol. 23, N 4. — P. 223–230.
8. Ghai K., Cara J. F., Rosenfield R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2980–2986.
9. Handelin J. P., Levilliers J., del Castillo I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1992. — Vol. 89. — P. 8190–8194.
10. Handelin J. P., Levilliers J., Young J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 76. — P. 827–831.
11. Layman L. C., Cohen D. P., Jin M. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 14–15.
12. Lieblich J. M., Rogol A. D., White B. J., Rosen S. W. // Am. J. Med. — 1982. — Vol. 73. — P. 506–519.
13. Meitinger T., Heye B., Petit C. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1990. — Vol. 47. — P. 664–669.
14. Nakayama Y., Wondisford F. E., Lash R. W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 1233–1238.
15. Silvera L., Tanriverdi F., Maccoll G. et al. // 12-th International Congress of Endocrinology. — Lisbon, Aug.–Sep., 2004.
16. Weiss J., Crowley W. F., Jameson J. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 69. — P. 299–303.

Поступила 17.06.05