



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ИЗБЫТКА АРОМАТАЗЫ, СВЯЗАННЫЙ С ДУПЛИКАЦИЕЙ 15q21.2

© Ю.В. Касьянова<sup>1\*</sup>, И.Ю. Черняк<sup>2</sup>, И.К. Воронина<sup>2</sup>, Н.Ю. Калинченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия

Синдром избытка ароматазы (СИА) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное повышенной внегланулярной конверсией андрогенов в эстрогены. Особенностью данного синдрома является развитие ранней гонадотропиннезависимой гиперэстрогемии, клинически проявляющейся допубертатной гинекомастией у мальчиков и преждевременным изосексуальным развитием у девочек. В постпубертатном периоде у всех пациентов отмечается низкорослость вследствие раннего закрытия зон роста под влиянием эстрогенов, у женщин наблюдаются макромастия, гиперпластические процессы эндометрия и позднее наступление менопаузы. У мужчин нередко отмечается умеренное снижение уровня гонадотропинов, приводящее к вторичному гипогонадизму. СИА у детей можно заподозрить на основании сочетания клинической картины, характерной для избытка эстрогенов и повышенного уровня эстрогенов при низких уровнях гонадотропинов после исключения эстрогенпродуцирующей опухоли. Окончательная верификация диагноза требует проведения молекулярно-генетического исследования. Частота встречаемости СИА до настоящего времени не установлена в связи с редкостью заболевания и сложностью его молекулярно-генетической верификации. Однако своевременная диагностика и начало терапии данного состояния могут влиять на становление репродуктивных функций, психосоциальную адаптацию, конечный рост и гормональный статус во взрослом периоде.

В данной статье нами описан клинический случай 10-летнего пациента с поздней диагностикой синдрома избыточной активности ароматазы, вызванного микроудупликацией 15q21.2 гена *CYP19A1*, и проведен краткий обзор литературы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром избытка ароматазы; семейная гинекомастия; препубертатная гинекомастия; гиперэстрогемия; P450-ароматаза; ген *CYP19A1*; дупликация 15q21.2; клинический случай.

## A CLINICAL CASE OF AROMATASE EXCESS SYNDROME ASSOCIATED WITH 15q21.2 DUPLICATION

© Yulia V. Kasyanova<sup>1\*</sup>, Irina Yu. Chernyak<sup>2</sup>, Inobatchon K. Voronina<sup>2</sup>, Natalia Yu. Kalinchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Krasnodar Regional Child Hospital, Krasnodar, Russia

Aromatase excess syndrome (SIA) is a rare autosomal dominant disease caused by increased extraglandular conversion of androgens to estrogens. SIA is characterized by early gonadotropin-independent hyperestrogenemia, causing prepubertal gynecomastia in boys and premature isosexual development in girls. Adults patients have short stature, due to the early closure of epiphyses because of hyperestrogenemia. Women usually have macromastia, endometrial hyperplastic processes and the late onset of menopause. In men, there is a moderate decrease of gonadotropins, leading to secondary hypogonadism. SIA in children can be suspected on a combination of the clinical picture of an excess of estrogens, increased levels of estrogens with low levels of gonadotropins after the exclusion of an estrogen-producing tumor. The frequency of occurrence of SIA is unknown, due to the rarity of the disease and the complexity of its molecular and genetic verification. In this article, we describe a clinical case of a 10-year-old patient with a late diagnosis of aromatase overactivity syndrome caused by a 15q21.2 microduplication of the *CYP19A1* gene, and conduct a brief review of the literature.

**KEYWORDS:** aromatase excess syndrome; prepubertal gynecomastia; P450-aromatase; *CYP19A1* gene; 15q21.2 duplication; case report.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром избытка ароматазы (СИА) (Aromatase excess syndrome, AEXS, OMIM no. 139300), ранее известный как семейная гинекомастия, — это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное избыточной экспрессией гена *CYP19A1*.

Ген *CYP19A1* кодирует фермент ароматазу-P450, который осуществляет конверсию C19 стероидов — андростендиона и тестостерона (Т) в C18 стероиды — эстрон (Е1) и эстрадиол (Е2) соответственно (рис. 1). Клиниче-

ские проявления избытка активности ароматазы зависят от пола пациента. У лиц мужского пола будут отмечаться развитие препубертатной гинекомастии, высокорослости в детстве и низкий конечный рост. В старшем возрасте избыток эстрогенов у мужчин будет приводить к развитию парциального гипогонадотропного гипогонадизма. У лиц женского пола в детстве будут отмечаться изосексуальное преждевременное гонадотропиннезависимое половое созревание, макромастия, в старшем возрасте — обильные менструации, нерегулярный цикл, гиперпластические процессы эндометрия, поздняя менопауза [1].



Таблица 1. Гормональный профиль пациента до и на фоне терапии блокатором ароматазы.

|                                     | Эстрадиол,<br>пмоль/л | Эстрон,<br>пмоль/л | Андростендион,<br>нмоль/л | Тестостерон,<br>нмоль/л | ЛГ, Ед/л | ФСГ, Ед/л |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|----------|-----------|
| Базальный уровень гормонов          | 633,71                | 1140               | 0,5                       | 1,19                    | 0,745    | 0,66      |
| Через 3 месяца терапии <sup>1</sup> | 174,3                 |                    |                           | 15,4                    | 3,05     | 1,4       |
| Референсные значения                | 50–120**              | 0–40               | 0,3–8*                    | 1,5–12*                 | 0,3–4,4  | 0,44–6,0  |

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

<sup>1</sup>Пациент получил 2,5 мг летрозола в день, перорально.

\* – значения для стадии Таннер 2–3.

\*\* – для взрослых мужчин.

дегидроэпиандростерон — 9,4 нмоль/л (0,5–20), Э2 (иммуноферментный анализ) — 633,71 пмоль/л (50–120) (табл. 1).

При исследовании стероидных гормонов с использованием тандемной хроматомасс-спектрометрии выявлена выраженная гиперэстрогения, главным образом за счет эстронов — 1140 пмоль/л (0–40) при уровне эстрадиола 274 пмоль/л (0–41).

По УЗИ брюшной полости, надпочечников, мошонки объемных образований не выявлено. Костный возраст соответствовал 17 годам, прогнозируемый конечный рост — 156,6 см (SDS — -2,73).

Учитывая отягощенный наследственный анамнез по развитию гинекомастии до начала полового созревания, наличие в допубертатном периоде прогрессирующей истинной гинекомастии, кариотип 46XY, гиперэстрогению и отсутствие инструментальных данных за наличие объемных образований, у пациента предположен диагноз СИА. Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило микроудупликацию длинного плеча (q) 15 хромосомы с позиции 51009255 до позиции 51608987, захватывающую регион 15q21.2, 6–19 экзоны гена *CYP19A1*(*CYP19A1arr[hg19] 15q21.2 (51009255\_51608987) x3*)), подтвердившие диагноз (рис. 2).

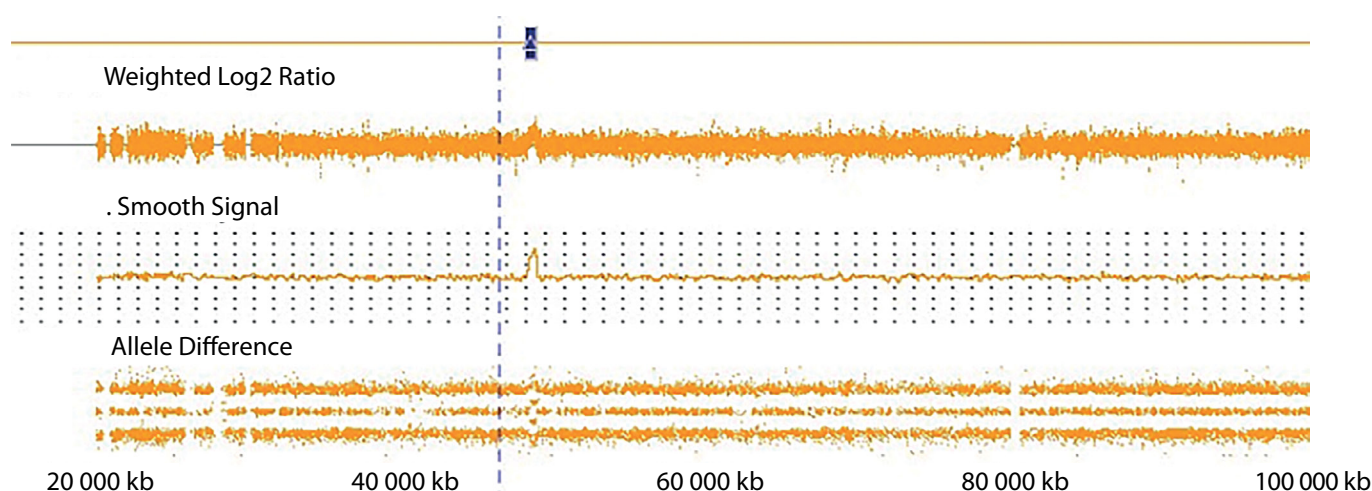
Пациенту была проведена двусторонняя мастэктомия с редукционной пластикой ареол. После проведения врачебного консилиума и с разрешения врачебной комиссии по использованию препаратов «off-label», назначена терапия блокаторами ароматазы 3-го поколения — Летрозол 2,5 мг/сут, перорально. После 3-месячного

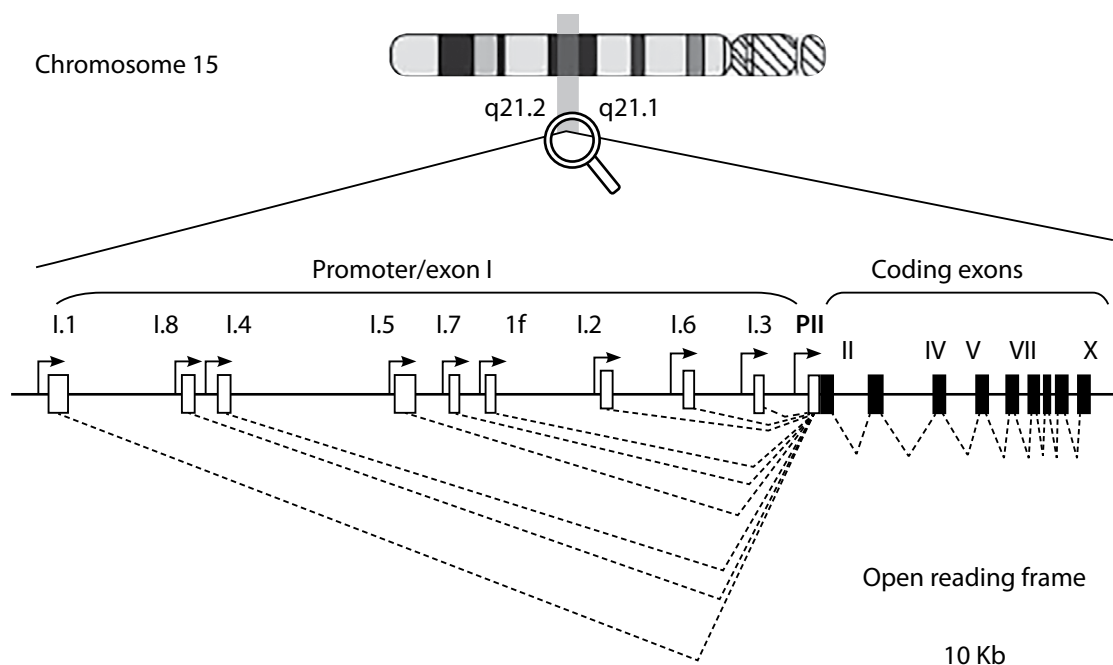
лечения отмечено снижение уровня эстрадиола на фоне повышения уровня тестостерона и подъема уровня гонадотропинов (см. табл. 1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

СИА — патологическое состояние, обусловленное повышением активности ароматазы во внегонадных тканях. Ароматаза — высококонсервативный белок, присутствующий у всех позвоночных, у человека кодируется геном *CYP19A1*, расположенным на длинном плече 15-й хромосомы (локус 15q21) [1, 12], состоящим из 9 кодирующих экзонов (II–X) и некодирующих 11 альтернативных 1 экзонов, содержащих альтернативные промоторы, обеспечивающие тканеспецифичную экспрессию ароматазы [13–17] (рис. 3). В норме *CYP19A1* активно экспрессируется в плаценте, гонадах и в минимальном количестве в других тканях, включая кожу, жировую ткань, кости, матку, молочные железы, сосуды и гипоталамус [17, 18].

При СИА возникают перестройки в области расположения *CYP19A1*[1], приводящие к активации экспрессии ароматазы в тканях организма, где она в норме не экспрессируется или экспрессируется в минимальном количестве. К настоящему времени описано три типа перестроек, ассоциированных с повышением экспрессии *CYP19A1*: дупликация, делеция и инверсия. При дупликации *CYP19A1* происходит увеличение числа физиологических промоторов, в связи с чем степень выраженности клинических проявлений достаточно мягкая.

Рисунок 2. Молекулярно-цитогенетическое исследование гена *CYP19A1*.



**Рисунок 3.** Структура *CYP19A1*.

Открытые прямоугольники обозначают экзоны I $\alpha$  ароматазы I, а L-образные стрелки перед прямоугольниками обозначают соответствующие промоторы. Закрытые прямоугольники представляют экзоны ароматазы II–X, кодирующие открытую рамку считывания. Пунктирные линии представляют шаблоны сплайсинга [10].

При делеции или инверсии участков хромосомы, где располагается *CYP19A1*, происходит образование химерных генов, состоящих из промоторной области конститутивно экспрессируемого гена (ген «домашнего хозяйства», или house-keeping gene) и кодирующих экзонов *CYP19A1*, приводя к экспрессии ароматазы в тех тканях, где она обычно не функционирует. При таких перестройках заболевание начинается в более раннем возрасте и носит быстропрогрессирующий характер.

При СИА первые признаки избытка эстрогенов проявляются с 5–6-летнего возраста, когда в норме происходит дозревание сетчатой зоны надпочечников и повышается уровень андростендиона [8, 9]. В гормональном профиле у пациентов с СИА в допубертатном возрасте, помимо высокого уровня эстрогенов, будут отмечаться низкие уровни гонадотропинов, указывая на гонадотропиннезависимый генез гиперэстрогемии. В постпубертате, вследствие негативного влияния избытка эстрогенов на гонадотропины, у мужчин может отмечаться парциальный гипогонадотропный гипогонадизм [10]. У женщин репродуктивная функция не нарушена, но возможны развитие гиперпластических процессов эндометрия, макромастия и позднее наступление менопаузы [11].

В связи с отсутствием выраженного патологического течения СИА у женщин большинство работ посвящено диагностике этого заболевания у лиц мужского пола, когда гетеросексуальное половое созревание требует правильной своевременной дифференциальной диагностики и лечения. При развитии гинекомастии у мальчиков в допубертатном периоде в первую очередь необходимо исключать гормонально-активные опухоли. Поэтому алгоритм дифференциальной диагностики причин допубертатной гинекомастии должен обязательно включать: опухоли клеток Лейдига (лейдигома) и Сертоли (сертолиомы как самостоятельное заболевание, так и в составе синдрома Пейтца–Егерса), феминизирующие опухоли коры надпочечников (кортикоэстрома), ХГЧ-секретиру-

ющие опухоли. Гинекомастия может быть связана с приемом лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм стероидов (например, кетоконазол, спиронолактон, митотан), что важно учитывать при сборе анамнеза. Гинекомастия также характерна для пациентов с синдромом Клайнфельтера (СК) и мягкой формой синдрома нечувствительности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Фенотипические особенности СК, такие как евнухоидные пропорции, гипоплазия яичек, позволяют легко исключить данный диагноз. При синдроме Рейфенштейна в гормональном профиле, наряду с гиперэстрогемией, будет выявляться значительное повышение уровня тестостерона на фоне внешних признаков дефицита тестостерона (высокий голос, редкое оволосение на лице). Отличиями юношеской пубертатной гинекомастии от СИА являются ее появление в период пубертата, отсутствие ускорения костного возраста, а профиль половых гормонов соответствует стадии полового созревания.

СИА — это диагноз исключения, который может быть заподозрен после исключения других известных причин гиперэстрогемии в детском и подростковом возрасте.

Учитывая патогенез заболевания, патогномичным представляется лечение СИА блокаторами ароматазы (БА) [7, 19]. Назначение БА как по данным литературы, так и в нашем клиническом примере приводит к снижению уровня эстрогенов, восстановлению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Однако остается открытым вопрос о длительности их применения: возможно, этот период может быть ограничен с момента манифестации заболевания и до окончания пубертата с целью установления правильного гипоталамо-гипофизарно-гонадного взаимодействия. Возможно, во взрослом возрасте их применение может быть ограничено только периодом планирования детей, с целью коррекции супрессивного влияния избыточного количества эстрогенов на выработку гонадотропинов. Все это требует тщательного дальнейшего наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появление препубертатной гинекомастии у мальчиков является не только медицинской, но и социальной, психологической проблемой. В связи с чем основным и радикальным методом лечения до настоящего времени остается мастэктомия, чаще всего проводящаяся без должного дооперационного обследования пациента. Однако учитывая, что в детском возрасте СИА является одной из возможных причин возникновения гинекомастии, своевременная правильная диагностика данного синдрома позволяет не только вовремя назначить лечение, направленное на улучшение ростового прогноза и повышение фертильности у взрослых, но и провести медико-генетическое консультирование семьи, спрогнозировать риски рождения детей с аналогичным заболеванием.

С расширением возможностей молекулярно-генетической верификации диагноза, ее большей доступности

нельзя исключить, что частота выявления СИА окажется намного выше, чем предполагалось ранее. А наличие патогенетического лечения позволит улучшить качество жизни пациентов с данным синдромом.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в журнале «Проблемы эндокринологии» в обезличенной форме.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в подготовку рукописи, прочли и одобрили финальный вариант.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Tiulpakov A, Kalintchenko N, Semitcheva T, et al. A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4184–4190. doi: 10.1210/jc.2004-2176.
2. Nowakowski H, Lenz W. Genetic aspects in male hypogonadism. *Recent Prog Horm Res.* 1961;17:53–95.
3. Wallach EE, Garcia CR. Familial gynecomastia without hypogonadism: a report of three cases in one family. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:1201–1206. doi: 10.1210/jcem-22-12-1201.
4. Berkovitz GD, Guerami A, Brown TR, et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon-19-steroids. *J Clin Invest.* 1985;75(6):1763–1769. doi: 10.1172/JCI111888.
5. Hemsell DL, Edman CD, Marks JF, et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of a prepubertal boy. *J Clin Invest.* 1977;60(2):455–464. doi: 10.1172/JCI108796.
6. Shozu M, Sebastian S, Takayama K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1855–1865. doi: 10.1056/NEJMoa021559.
7. Tan X, Wu X, Chen J, et al. Aromatase excess syndrome in a Chinese boy due to a novel duplication at 15q21.2. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(1):85–88. doi: 10.1515/jpem-2018-0266.
8. Belgorosky A, Baquedano MS, Guercio G, Rivarola MA. Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res.* 2008;70(5):257–267. doi: 10.1159/000157871.
9. Ballerini MG, Gaido V, Rodríguez ME, et al. Prospective and descriptive study on serum androstenedione concentration in healthy children from birth until 18 years of age and its associated factors. *Dis Markers.* 2017;2017:9238304. doi: 10.1155/2017/9238304.
10. Shozu M, Fukami M, Ogata T. Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(4):397–409. doi: 10.1586/17446651.2014.926810.
11. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, et al. Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):314–316. doi: 10.1111/cen.12329.
12. Demura M, Martin RM, Shozu M, et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet.* 2007;16(21):2529–2541. doi: 10.1093/hmg/ddm145.
13. Sebastian S, Bulun SE. A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the Human Genome Project. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4600–4602. doi: 10.1210/jcem.86.10.7947.
14. Bulun SE, Takayama K, Suzuki T, et al. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):5–9. doi: 10.1055/s-2004-823022.
15. Demura M, Reierstad S, Innes JE, Bulun SE. Novel promoter I.8 and promoter usage in the CYP19 (aromatase) gene. *Reprod Sci.* 2008;15(10):1044–1053. doi: 10.1177/1933719108322441.
16. Harada N, Utsumi T, Takagi Y. Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissue-specific exons 1 in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(23):11312–11316. doi: 10.1073/pnas.90.23.11312.
17. Simpson ER. Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):11–23. doi: 10.1055/s-2004-823023.
18. Fukami M, Shozu M, Soneda S, et al. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E1035–E1043. doi: 10.1210/jc.2011-0145.
19. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(3):135–147. doi: 10.1038/nrendo.2011.161.

Рукопись получена: 23.05.2020. Одобрена к публикации: 18.07.2020. Опубликовано online: 03.08.2020.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Касьянова Юлия Вадимовна** [Yulia V. Kasyanova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>; eLibrary SPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

**Черняк Ирина Юрьевна**, к.м.н. [Irina Yu. Chernyak, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0180-904X>; SPIN: 4623-3330; e-mail: ipsen@mail.ru

**Воронина Инобатхон Кадыровна** [Inobatchon K. Voronina, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5321-5580>; SPIN: 2067-4669; e-mail: inna.voronina.1961@mail.ru

**Калинченко Наталья Юрьевна**, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

**ЦИТИРОВАТЬ**

Касьянова Ю.В., Черняк И.Ю., Воронина И.К., Калинин Н.Ю. Клинический случай синдрома избытка ароматазы, связанный с дупликацией 15q21.2 // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т.66. — №2. — С. 79–84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>

**FOR CITATION**

Kasyanova YV, Chernyak IY, Voronina IK, Kalinchenko NY. A clinical case of aromatase excess syndrome associated with 15q21.2 duplication. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):79–84. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12446>