

ДИЗИГОТНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВЫНАШИВАНИЯ ПЛОДА С БИАЛЛЕЛЬНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ CYP11A1: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ



© Н.Ю. Калинин*, Ю.В. Касьянова, А.Н. Тюльпаков

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Одним из вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников является дефицит фермента P450_{scc}, катализирующего первый этап стероидогенеза. Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, классическими проявлениями которого являются первичная надпочечниковая недостаточность с дефицитом глюко- и минералокортикоидов и нарушение синтеза половых стероидов, приводящее, как правило, к полному отсутствию маскулинизации у пациентов с кариотипом 46,XY и гипергонадотропному гипогонадизму у лиц обоих полов. Ранее высказывалось мнение, что недостаточность P450_{scc} несовместима с нормальным течением беременности, так как фермент экспрессируется в плаценте, где он необходим для синтеза прогестерона, основного гормона беременности, и, следовательно, рождение ребенка с дефицитом P450_{scc} невозможно. Однако в литературе описаны клинические случаи дефицита P450_{scc} с частично сохраненной функцией фермента, что и объясняет нормальное течение беременности. Тогда как случаи подтвержденного дефицита P450_{scc} с нулевой активностью фермента являются уникальными, не находящими объяснения до настоящего времени. Нами представлено описание тяжелого дефицита P450_{scc} у ребенка, рожденного от беременности дизиготной двойней, в которой второй сибс был здоров. Возможно, что сохраненная гормональная функция второй плаценты и (или) лечение препаратами аналогов прогестерона во время гестации способствовали вынашиванию беременности при этой редкой форме нарушения стероидогенеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нарушение формирования пола; кариотип 46,XY; первичная хроническая надпочечниковая недостаточность; дефицит P40_{scc}; врожденная дисфункция коры надпочечников; прогестерон.

DIZYGOTIC PREGNANCY AS A POSSIBLE MECHANISM OF FETAL GESTATION WITH A BIALLEL MUTATION IN THE CYP11A1 GENE: CLINICAL CASE DESCRIPTION

© Natalia Yu. Kalinchenko*, Yulia V. Kasyanova, Anatoliy N. Tiulpakov

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

One of the variants of congenital dysfunction of the adrenal cortex is a deficiency of the enzyme P450_{scc}, which catalyzes the first stage of steroidogenesis. This is a rare autosomal recessive disease, the classic manifestation of which is primary adrenal insufficiency with a deficiency of gluco- and mineralocorticoids and a violation of the synthesis of sex steroids, which usually leads to a complete lack of masculinization in patients with karyotype 46, XY and hypergonadotropic hypogonadism in both sexes. Previously, it was suggested that p450_{scc} deficiency is incompatible with the normal course of pregnancy, since the enzyme is expressed in the placenta, where it is necessary for the synthesis of progesterone, the main pregnancy hormone, and, consequently, the birth of a child with a p450_{scc} deficiency is impossible. However, the literature describes clinical cases of p450_{scc} deficiency with partially preserved enzyme function, which explains the normal course of pregnancy. Whereas cases of confirmed p450_{scc} deficiency with zero enzyme activity are unique, not being explained until now. We present a description of severe p450_{scc} deficiency in a child born from a dizygotic twin pregnancy in which the second sib was healthy. It is possible that the preserved hormonal function of the second placenta and (or) treatment with progesterone analogs during gestation contributed to gestation in this rare form of steroidogenesis disorder.

KEYWORDS: cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450_{scc}); disorders of sex development 46,XY; primary adrenal insufficiency; congenital adrenal cortical hyperplasia; progesterone.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит нарушение одного из этапов биосинтеза кортизола в коре надпочечников. В настоящее время выделяют 7 форм заболевания, среди которых наиболее часто встречается дефицит 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы, составляя до 95–98% всех форм ВДКН, тогда как дефицит P450_{scc} является крайне редкой диагностиру-

емой формой ВДКН [1]. Фермент P450_{scc} располагается на внутренней мембране митохондрии и катализирует первый этап стероидогенеза, отщепление боковой цепи холестерина (scc — side-chain cleavage) с образованием прегненолона, предшественника всех групп стероидных гормонов [2]. Следовательно, классический вариант дефицита P450_{scc} будет приводить к нарушению синтеза всех групп стероидных гормонов, сопровождающаяся клинической картиной тяжелой надпочечниковой недостаточности с первых дней жизни и женским фенотипом при кариотипе 46,XY. Высказывалось мнение,

что нарушения функции P450 α 11 β несовместимы с нормальным течением беременности, т.к. фермент участвует в синтезе прогестерона (ПР) в плаценте [3]. Однако в литературе имеются клинические описания ВДКН, обусловленные дефицитом P450 α 11 β . Редкость таких состояний делает каждый случай уникальным, требующим его изучения, анализа. Ниже мы приводим описание клинического случая дефицита P450 α 11 β у ребенка с нарушением формирования пола (НФП) 46,XY и надпочечниковой недостаточностью, развившейся с первых дней жизни, а также краткий обзор литературы по данному заболеванию.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка П. поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые в возрасте 7 мес с жалобами на срыгивания, задержку физического и психомоторного развития.

Родители — этнические якуты, близкородственный брак отрицают, наследственность не отягощена. Ребенок от 5-й беременности путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (1 яйцеклетка материнская, 1 донорская), первый из двойни, второй ребенок из двойни девочка, здорова. 1-я беременность — выкидыш, далее 4 беременности на фоне ЭКО (причина бесплодия не установлена), предыдущие попытки ЭКО: 1, 2 и 4-я — отторжение перенесенных эмбрионов, 3-я — предимплантационные нарушения развития эмбрионов, последняя беременность пробандом на фоне терапии препаратами прогестерона в/м и per os ежедневно до 33-й недели беременности включительно. Роды на сроке 35,5 нед путем экстренного кесарева сечения в связи с гипоксией плода. При рождении состояние тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой. С рождения отмечались отсутствие прибавки в весе, выраженная смуглость кожных покровов, к 14-му дню жизни развились

обильные срыгивания. При обследовании выявлено снижение кортизола (ниже предела чувствительности метода), повышение адренкортикотропного гормона (АКТГ) (809,1 пг/мл, норма 10–60) и ренина (335 пг/мл, норма до 100). Диагностирована хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (ХПНН), назначена заместительная терапия глюко- (ГК) и минералокортикоидами (МК) (кортеф 15 мг/м²/сут и кортинефф 37,5 мкг/сут). Несмотря на лечение, до 3 мес сохранялись срыгивания.

В возрасте 7 мес ребенок впервые госпитализирован в НМИЦ эндокринологии на фоне терапии кортефом 10,7 мг/м²/сут и кортинеффом 25 мкг/сут. При осмотре отмечались выраженное отставание в росте (61,7 см, -2,5 SD), задержка моторного развития (не переворачивалась), смуглость кожных покровов, снижение тургора, мышечная гипотония, правильное женское строение наружных половых органов.

По результатам обследования: на фоне значительно повышенного АКТГ (908,6 пг/мл при норме 7,2–63,3) и гипогликемии (глюкоза 2,86 ммоль/л) отмечено снижение всех измеряемых метаболитов стероидных гормонов по данным тандемной хромато-масс-спектрометрии (мультистероидный анализ) (табл. 1), что подтверждало наличие ХПНН и позволило исключить некоторые формы ВДКН. Несмотря на проводимую терапию флудрокортизоном, выявлено снижение натрия до 126 ммоль/л (135–145) при незначительной гиперкалиемии (5,6 ммоль/л, норма 3,3–5,5), повышение ренина (более 500 мЕд/л, норма 2,8–39,9), что свидетельствовало о недостаточной дозе МК. Учитывая, что дефицит МК у детей грудного возраста влияет на физиологическое развитие, декомпенсация по МК, вероятнее всего, являлась причиной сохраняющегося отставания в физическом и моторном развитии ребенка. При инструментальном обследовании по данным УЗИ малого таза матка, яичники не визуализировались, по УЗИ надпочечников гиперплазии надпочечников не выявлено.

Таблица 1. Исследование спектра стероидных гормонов с использованием тандемной хромато-масс-спектрометрии (мультистероидный анализ).

Показатель	Рез-т	Ед. измерения	Нормы
Прогестерон (MS)	0,1	нмоль/л	0–1
17-Гидроксипрегненолон (MS)	1,8	нмоль/л	0–20
Дегидроэпиандростерон (MS)	0,3	нмоль/л	0–13
17-ОН прогестерон (MS)	<0,01	нмоль/л	0,2–7
Альдостерон (MS)	<10	пмоль/л	71–980
11-дезоксикортизол (MS)	0,01	нмоль/л	0–10
21-дезоксикортизол (MS)	0,01	нмоль/л	0–1,2
Дезоксикортикостерон (MS)	<0,01	нмоль/л	0,21–1,5
Кортизон (MS)	80	нмоль/л	20–150
Прегненолон (MS)	0,3	нмоль/л	0–7
Андростендион (МС)	0,01	нмоль/л	0–2,4
Кортикостерон (MS)	<0,01	нмоль/л	1–50
Тестостерон (MS)	0,01	нмоль/л	0–0,5
Кортизол (кровь), утро (MS)	380	нмоль/л	140–630

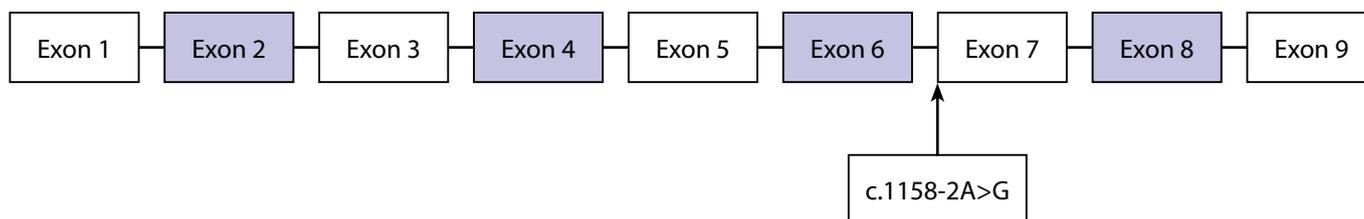


Рисунок 1. Молекулярно-генетическое исследование гена *CYP11A1*, гомозиготная мутация c.1158-2A>G.

С целью уточнения генеза ХПНН было проведено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования (IonTorrent) с использованием разработанной в ФГБУ НМИЦ эндокринологии авторской панели «Надпочечниковая недостаточность, электролитные нарушения», выявлена гомозиготная мутация c.1158-2A>G в гене *CYP11A1* (референсная последовательность: NM_000781.2), нарушающая сайт сплайсинга (рис. 1). Аналогичная мутация описана ранее при когортном обследовании пациентов с ХПНН у пациента из Турции [4].

Учитывая молекулярно-генетическую верификацию дефицита P450_{ssc}, при котором у пациентов с кариотипом 46,XY отмечается правильное женское строение наружных половых органов (НПО) и отсутствие визуализации матки и яичников по данным УЗИ малого таза, у нашей пациентки было проведено секвенирование гена *SRY* как маркера Y хромосомы. Обнаружена нормальная последовательность гена *SRY*, что позволило установить мужской хромосомный и гонадный пол у пациента с правильным женским фенотипом. Позже полученный результат подтвержден кариотипированием 46,XY.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточность фермента P450_{ssc} — это тяжелое редкое нарушение стероидогенеза. В 1951 г. Stone и Hechter предположили, а позже и доказали, что первым этапом, определяющим скорость синтеза всех стероидных гормонов, является превращение холестерина в прегненолон, происходящее при участии митохондриального фермента P450_{ssc} [5, 6]. Авторами была предложена клиническая картина заболевания, развивающаяся при дефиците фермента, включающая дефицит ГК и МК, половых стероидов и, следовательно, инверсию фенотипического пола у пациентов с кариотипом 46,XY. В подтверждение предполагаемых проявлений в 1955 г. Prader и Gurtner опубликовали описание клинического случая сочетания надпочечниковой недостаточности с женским фенотипом у пациента с кариотипом 46,XY, предположив дефицит P450_{ssc} как причину заболевания [7]. В 1986 г. Nuaffa и соавт. провели анализ всех ранее опубликованных 32 случаев ХПНН, предположительно вследствие дефицита P450_{ssc}, отметив остаточную сохранность стероидогенеза у некоторых пациентов [8]. Однако после клонирования гена *CYP11A1*Lin и соавт. в 1991 г. просеквенировали ген *CYP11A1* у всех ранее диагностированных 33 пациентов, включая случай, опубликованный Prader [7], но ни в одном случае мутаций в *CYP11A1* выявлено не было [9]. Эти данные способствовали, с одной стороны, поиску гена-кандидата, приводящего к данному состоянию, которым позже оказался

STAR, с другой — пересмотру концепции роли P450_{ssc} в возникновении ВДКН. Так, одним из веских аргументов несовместимости нарушения функции P450_{ssc} с жизнью, а следовательно, отсутствия данной патологии у живорожденных детей стало то, что, начиная со II триместра беременности, источником ПР становится плацента, где его синтез осуществляется при участии фермента P450_{ssc} [3]. Между тем в 2001 г. впервые Tajima и соавт. описали гетерозиготную мутацию в гене *CYP11A1* у пациента с НФП 46,XY и поздней формой ХПНН, аргументируя ее значимость доминантно-негативным эффектом [10]. Позже было опубликовано около 40 случаев ВДКН, обусловленных дефицитом P450_{ssc}, все — вследствие гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций [4, 8, 11–14]. Однако в большинстве случаев функциональная активность фермента была частично сохранена [4, 13, 14]. До настоящего времени случаев рождения детей с полной утратой функциональной активности P450_{ssc} описано не более 7 [4, 14, 15]. В некоторых из этих семей до рождения пробанда [11, 12] отмечались спонтанные аборт, возможно, вследствие дефицита P450_{ssc} у плода. Окончательного объяснения механизма вынашивания беременности при нулевой активности фермента к настоящему времени нет. Рядом зарубежных авторов высказывается предположение о персистенции желтого тела как компенсаторного механизма при отсутствии P450_{ssc} в плаценте [14]. В нашем случае возможными факторами, способствовавшими сохранению беременности, могло быть наличие здорового единоутробного сибса, плацента которого продуцировала ПР, а также введение ПР в течение всей беременности извне. В описаниях зарубежных авторов отсутствуют данные о применении ПР во время беременности, в связи с чем нашу теорию сложно подтвердить или опровергнуть. При анализе возможных механизмов нормального течения беременности и рождения детей с данной патологией важно учитывать степень сохранности активности фермента при той или иной мутации. Так, Nauffa и соавт. провели анализ 8 описанных случаев дефицита P450_{ssc} [16]. Клиническая картина значительно варьировала от неонатальной надпочечниковой недостаточности до поздней субклинической формы ХПНН. Авторы отметили наличие корреляции между степенью активности фермента и выраженностью как надпочечниковой недостаточности, так и функциональной состоятельности клеток Лейдига у пациентов с кариотипом 46,XY. Так, у пациентов с нулевой активностью фермента отмечались тяжелая ХПНН с первых дней жизни и женский фенотип у пациентов с кариотипом 46,XY, тогда как при частично сохраненной функции белка (до 38%, по данным *in vitro*) отмечалось наличие изолированной гипоспадии и позднее развитие ХПНН [13, 16].

В описанном нами случае клиническая картина надпочечниковой недостаточности проявилась с первых дней жизни, женский фенотип не вызывал сомнений в принадлежности к женскому полу, что свидетельствует о полном отсутствии активности фермента. В пользу этого свидетельствует также патогенный характер выявленной гомозиготной мутации в гене *CYP11A1*, затрагивающей высококонсервативную позицию в акцепторном сайте сплайсинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкость данной формы ВДКН, правильный женский фенотип у детей с кариотипом 46 XY, ХПНН с первых дней жизни, нерешенный вопрос о механизмах вынашивания беременности при дефиците ПР делает каждый диагностированный случай дефицита P450_{sc} важным для подробного анализа. Приведенный нами клинический случай демонстрирует важность уточняющей диагностики хромосомного пола ребенка в каждом случае ХПНН, развившейся с первых дней жизни. Уникальность наше-

го клинического случая также заключается в возможном объяснении одного из механизмов сохранения беременности: наличие единого здорового сибса и/или применение ПР в течение всего периода беременности. Однако данная теория требует дальнейшего набора клинического материала и углубленного изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка статьи проведена на личные средства авторского коллектива.

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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Miller WL. Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(3):R125–R141. doi: 10.1530/EJE-18-0279.
- Chung B, Matteson KJ, Voutilainen R, et al. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{sc}: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(23):8962–8966. doi: 10.1073/pnas.83.23.8962.
- Miller WL. Why nobody has P450_{sc} (20,22-desmolase) deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1399–1400. doi: 10.1210/jcem.83.4.4734-7.
- Maharaj A, Buonocore F, Meimaridou E, et al. Predicted benign and synonymous variants in *Cyp11a1* cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc*. 2019;3(1):201–221. doi: 10.1210/je.2018-00130.
- Stone D, Hechter O. Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals: aspects of progesterone as an intermediary in corticosteroidogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 1955;54(1):121–128. doi: 10.1016/0003-9861(55)90014-x.
- Shikita M, Hall PF. Cytochrome P-450 from bovine adrenocortical mitochondria: an enzyme for the side chain cleavage of cholesterol. II. Subunit structure. *J Biol Chem*. 1973;248(16):5605–5609.
- Prader A, Gurtner HP. [The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens (adrenal male pseudohermaphroditism). (In German)]. *Helv Paediatr Acta*. 1955;10(4):397–412.
- Hauffa BP, Miller WL, Grumbach MM, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to deficient cholesterol side-chain cleavage activity (20,22-desmolase) in a patient treated for 18 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;23(5):481–493. doi: 10.1111/j.1365-2265.1985.tb01107.x.
- Lin D, Gitelman SE, Saenger P, Miller WL. Normal genes for the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450_{sc}, in congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1955–1962. doi: 10.1172/JCI115520.
- Tajima T, Fujieda K, Kouda N, et al. Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450_{sc}) gene in a patient with 46,XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3820–3825. doi: 10.1210/jcem.86.8.7748.
- Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, et al. Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A*) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3808–3813. doi: 10.1210/jcem.87.8.8763.
- Kandari H, Katsumata N, Alexander S, Rasoul MA. Homozygous mutation of P450 side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A1*) in 46,XY patient with adrenal insufficiency, complete sex reversal, and agenesis of corpus callosum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2005-2230.
- Rubtsov P, Karmanov M, Sverdlava P, et al. A novel homozygous mutation in *CYP11A1* gene is associated with late-onset adrenal insufficiency and hypospadias in a 46,XY patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):936–939. doi: 10.1210/jc.2008-1118.
- Miller WL. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):18–37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.009.
- Al Kandari H, Katsumata N, Alexander S, Rasoul MA. Homozygous mutation of P450 side-chain cleavage enzyme gene (*CYP11A1*) in 46,XY patient with adrenal insufficiency, complete sex reversal, and agenesis of corpus callosum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2821–2826. doi: 10.1210/jc.2005-2230.
- Hauffa B, Hiort O. P450 side-chain cleavage deficiency – a rare cause of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2011;20:54–62. doi: 10.1159/000321215.

Рукопись получена: 28.06.2020. Одобрена к публикации: 22.07.2020. Опубликовано online: 01.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 DmUlyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Касьянова Юлия Вадимовна [Yulia V. Kasyanova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2974-667X>;
eLibrary SPIN: 9335-9841; e-mail: yulia839@yandex.ru

Тюльпачев Анатолий Николаевич, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID:
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 5898-2088; e-mail: ant@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Калинченко Н.Ю., Касьянова Ю.В., Тюльпаков А.Н. Дизиготная беременность как возможный механизм вынашивания плода с биаллельной мутацией в гене *CYP11A1*: описание клинического случая // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 45–49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12512>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinchenko NY, Kasyanova YV, Tiulpakov AN. Dizygotic pregnancy as a possible mechanism of fetal gestation with a biallel mutation in the *CYP11A1* gene: clinical case description. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):45–49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12512>