Поздняя диагностика сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников у взрослого пациента

© Л.Я. Рожинская*, Н.Ю. Калинин, Ж.Е. Белая, Т.С. Зенкова, А.С. Луценко, А.А. Биттирова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Представлен уникальный случай диагностики сольтеряющей формы дефицита 21-гидроксилазы у пациента 32 лет, ведущей жалобой которого до установления точного диагноза являлось бесплодие. В детском возрасте пациент отставал в развитии, часто болел, много потреблял соли, часто были рвоты, остановился в росте в 12 лет. В подростковом периоде физическое состояние улучшилось. В дальнейшем пациент женился, но оказался бесплодным. При обследовании в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России методом тандемной хроматографии-масс-спектрометрии выявлено значительное повышение уровней 17-ОПГ и 21-дезоксикортизола при низких концентрациях кортизола и общего тестостерона, что позволило диагностировать ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием с выявлением мутации в гене *CYP21* — I2 splice в гомо(геми)зиготном состоянии, что характерно для сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников. Также были выявлены вторичная аденома надпочечника на фоне длительной гиперстимуляции АКТГ и вторичный гипогонадизм, связанный с избыточной продукцией андрогенов адреналового происхождения, приводящей к образованию избыточного количества эстрогенов, подавляющих продукцию ЛГ и ФСГ. Назначение пациенту глюко- и минералокортикоидов, а затем андрогенов улучшило его клиническое состояние и гормональные показатели.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, надпочечники, 21-гидроксилаза, мужское бесплодие.

Late-diagnosed salt-wasting congenital adrenal hyperplasia in adult patient

© Liudmila Ya. Rozhinskaya*, Natalia Yu. Kalinchenko, Zhanna E. Belaya, Tatiana S. Zenkova, Alexander S. Lutsenko, Asiyat A. Bittirova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We describe a unique case of diagnosing salt-wasting congenital adrenal hyperplasia (CAH) caused by 21-hydroxylase deficiency in a 32-year-old male patient. Before establishing the diagnosis, the main patient complaint was infertility. In childhood, the patient suffered from developmental delay, often illness, overconsumption of salt, and often vomiting; he stopped growing at the age of 12 years. In the adolescent period, his physical condition improved. Later, the patient got married, but was infertile. Plasma steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) revealed markedly increased levels of 17-hydroxyprogesterone and 21-deoxycortisol and a decreased cortisol level, which enabled the diagnosis of CAH and 21-hydroxylase deficiency. The diagnosis was confirmed by a molecular genetic study that detected a *CYP21* gene mutation — I2 splice in the homo(hemi)zygotic state, which was characteristic of the salt-wasting form of CAH. Also, the patient had secondary adrenal cortical adenoma caused by prolonged ACTH hyperstimulation and secondary hypogonadism associated with excessive production of adrenal androgens, which led to elevated levels of estrogens inhibiting production of LH and FSH. Treatment of the patient with glucocorticoids and mineralocorticoids and then with androgens improved his clinical condition and hormonal parameters.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; adrenal gland; 21-hydroxylase; male infertility.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола.

Наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев, обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы, участвующего в превращении 17-гидроксипрегненалона в 17-гидроксипрогестерон и дезоксикортизола в кортикостерон. В зависимости от степени потери активности фермента ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы подразделяется на неклассическую и классические (виральная и сольтеряющая) формы [1]. В мире распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:8000 до 1:20 000 новорожденных. В РФ, по данным неонатального скрининга, этот показатель равен 1:9500 [2].

Наиболее тяжелым вариантом дефицита 21-гидроксилазы является сольтеряющая форма, харак-

теризующаяся сочетанным дефицитом глюко- и минералокортикоидов [1–4]. В отсутствие своевременного диагноза и правильного лечения дети с этой формой заболевания умирают в течение 1-го месяца жизни, вследствие выраженной гипонатриемии и гиперкалиемии. Известны отдельные случаи поздней постановки диагноза сольтеряющей формы ВДКН у детей в возрасте 3–6 мес; при этом состоянии пациентов расценивалось как крайне тяжелое. Мы не обнаружили в литературе описаний случаев диагностики сольтеряющей формы ВДКН у взрослых пациентов, никогда не получавших лечения глюко- и минералокортикоидами.

Описание случая

Мужчина О., 32 года, впервые обратился в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на бесплодие. При более подробном анализе жалоб выяснилось, что у пациента отмечаются снижение артериального давления (АД)

до 80/60 мм рт.ст., периодически судороги в икроножных мышцах, тяга к соленому.

Из анамнеза известно, что родители состоят в родственном браке (мать замужем за своим племянником), два родных брата умерли в младенчестве на фоне респираторных заболеваний, причина смерти точно не установлена.

С раннего возраста у пациента отмечались плохая прибавка массы тела и отставание в росте, частые заболевания, сопровождавшиеся выраженной слабостью, рвотами, повышенная тяга к соленой пище, употребление большого количества соли. Однако с 7—8 лет состояние постепенно улучшалось; пациент стал реже болеть, отмечалось ускорение темпов роста и появление признаков полового созревания. В 12—13 лет линейный рост остановился. С 2009 г. состоит в браке; несмотря на регулярность половой жизни, диагностировано бесплодие, женский фактор исключен. При обследовании по месту жительства выявлена гипоплазия яичек, снижение объема эякулята, азооспермия и низкий уровень тестостерона — 7,4 нмоль/л (норма 12—33 нмоль/л). Курсы лечения хорионическим гонадотропином, кломифеном, тамоксифеном — без эффекта. В 2012 г. при КТ было выявлено образование в левом надпочечнике размером 3,9×3,5×4,5 см. Результаты МРТ головного мозга вызвали подозрение на микроаденому гипофиза. Дообследования не проводилось. В анализах крови в 2016 г. определяли повышенный уровень АКТГ (до 108 пг/мл) и кортизола (до 659 нмоль/л). От предложенного хирургического лечения по поводу опухоли надпочечника отказался. Направлен в ФГБУ ЭНЦ для исключения гиперкортицизма и установления причин гипогонадизма.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре на момент первого обращения (рис. 1): рост 160 см, масса тела 73 кг, ИМТ 28,9 кг/м², кожа умеренно смуглая с землистым оттенком и умеренной гиперпигментацией ореол и локтей, подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена по абдоминальному типу, тургор снижен, АД 80/55 мм рт.ст., оволосение по мужскому типу, скудное, яички в мошонке, дряблые, объем 4 мл. Уровень ТТГ, тиреоидных гормонов, пролактина в норме. Малая проба с дексаметазоном отрицательная (кортизол 341 нмоль/л).

При МРТ головного мозга данных за патологию, в том числе гипофиза, не получено. При МСКТ брюшной полости у пациента была выявлена аденома правого надпочечника размером 48×35×43 мм на фоне двустороннего утолщения надпочечников (рис. 2).

При УЗИ тестикул: правое яичко — объем 3,9 мл, структура однородная, в головке придатка определяется аваскулярное анэхогенное образование с чет-

кими контурами диаметром 0,6 см. Левое яичко: объем — 3 мл, однородной структуры, без объемных образований. Ширина вен семенного канатика с обеих сторон 0,2 см.

В связи с необычным сочетанием у взрослого человека высокого уровня АКТГ, высокого уровня ренина в плазме при нормальных значениях кортизола, повышенного содержания 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ) был проведен мультитестероидный анализ, по данным которого выявлено повышение уровня 17-ОПГ до 337 нмоль/л (норма 1,5—7,2), 21-дезоксикортизола до 204 нмоль/л (0—1,24) при низкой концентрации кортизола — 8,5 нмоль/л (150—650), общего тестостерона — 3,69 нмоль/л (13—33), что позволило диагностировать ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы. Наличие в раннем возрасте обильных рвот, срыгиваний, плохой прибавки массы тела, младенческая смертность двух sibсов, высокий уровень ренина в крови и выраженная тяга к соленой пище указывали на сольтерную форму дефицита 21-гидроксилазы. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетически: выявлена мутация в гене *CYP21* — 12 splice в гомо(геми)зиготном состоянии, характерная для сольтерной формы ВДКН [3, 4].

Длительная декомпенсация ВДКН, сопровождающаяся значительным повышением уровня АКТГ, объясняет развитие двусторонней гиперплазии надпочечников и аденомы правого надпочечника. В связи с высоким уровнем андрогенов адrenaльного происхождения у пациента развился гипогонадотропный гипогонадизм, сопровождающийся гипоплазией яичек, азооспермией.

Лечение

Пациенту инициировано лечение глюко- и минералокортикоидами: преднизолон 5 мг 2 раза в день, флудрокортизон 0,05 мг 2 раза в день. В стационаре была достигнута стабилизация АД до 120/80 мм рт.ст.; субъективно: уменьшение общей слабости, повышение физической активности.

В течение 3 мес после выписки из стационара отмечалось улучшение общего состояния пациента, стабилизация гемодинамических показателей, уменьшение общей слабости. Однако затем вновь появились жалобы на выраженную слабость, апатию, сонливость, прибавку массы тела на 6 кг; доза преднизолона была уменьшена до 5 мг 1 раз в день, флудрокортизона — до 0,05 мг 1 раз в день.

Исход и результаты последующего наблюдения

При повторной госпитализации в ФГБУ ЭНЦ, несмотря на предъявляемые жалобы, отмечено улучшение гормональных показателей (таблица); при МСКТ надпочечников: данных за отрицательную динамику по сравнению с маем 2016 г. не получено.

Обращало на себя внимание резкое снижение уровня тестостерона (до 1,3 нмоль/л) по сравнению

Рис. 1. Внешний вид пациента О. на момент обращения в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

с 10,7 нмоль/л до начала лечения при нормализации уровня гонадотропинов [ЛГ 4,3 ед/л (2,5—11,0), ФСГ 8,9 ед/л (1,6—9,7)], что указывало, с одной стороны, на эффективность терапии глюкокортикоидами, а с другой — на наличие гипогонадизма. Учитывая прогрессирующие жалобы пациента на снижение либидо и эректильную дисфункцию после назначения глюкокортикоидов, к терапии добавлен тестостерон (смесь эфиров) — 1 мл внутримышечно 1 раз в 3 недели, на фоне чего самочувствие пациента значительно улучшилось.

Обсуждение

Сольтеряющая форма ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы является наиболее тяжелым вариантом дефицита *CYP21* [1, 3]. У ребенка с сольтеряющей формой синдром потери соли проявляется в течение первых 2—3 нед жизни ребенка. Это жизнеугрожающее состояние, биохимически характеризуется гипонатриемией и гиперкалиемией, приводит к дегидратации организма, нарушению работы сердца, головного мозга, почек и желудочно-кишечного тракта. В отсутствие своевременной помощи летальность при этом состоянии достигает 100% [1, 5, 6]. Уникальностью приведенного случая является то, что, несмотря на наличие у пациента сольтеряющей формы дефицита *CYP21*, типичными клиническими проявлениями которой в раннем

возрасте являлись обильные рвоты, плохая прибавка массы тела, частые заболевания, сопровождавшиеся рвотами, выраженной слабостью, пациент достиг зрелого возраста без какой-либо терапии. Ранняя смерть в семье двух младенцев указывает на то, что они, вероятнее всего, имели ту же форму заболевания, оставшуюся нераспознанной.

Одним из компенсаторных механизмов при ВДКН вследствие дефицита *CYP21* является гиперпродукция андрогенов адреналового происхождения, клиническим проявлением которой у нашего пациента было раннее появление признаков вторичного полового созревания, приведшее к изначальному ускорению темпов роста с последующим преждевременным закрытием ростовых зон и ранней остановкой роста в 12-летнем возрасте.

Описанный случай интересен и тем, что, несмотря на наличие признаков вторичного полового развития, роста волос по мужскому типу, у пациента выявлен вторичный гипогонадизм. Объяснением данному феномену является избыточная продукция андрогенов адреналового (АА) происхождения, достаточная для умеренной андрогенизации организма. Более того, АА ароматизируются с образованием эстрогенов, являющихся основным регулятором гонадотропинов. Таким образом, при отсутствии лечения избыточная продукция АА приводит к повышению уровня эстрогенов, подавляющих секрецию ЛГ и ФСГ, что в нашем случае обусловило развитие

Рис. 2. МСКТ брюшной полости пациента О.

Определяется аденома правого надпочечника, двустороннее утолщение надпочечников.

Данные лабораторного обследования исходно и на фоне лечения

Показатель	Диагностика, май 2016 г.	На фоне лечения, ноябрь 2016 г.	Референсный диапазон
АКТГ, пг/мл	627/117 (у/в)	17,7 (у)	7—66
Кортизол, нмоль/л	346/270	—	60—413
Альдостерон, пмоль/л	1670	163	54,5—570
Ренин (прямой), мкМЕ/мл	599	348,5	2,8—39,9
17-ОПГ, нмоль/л	48,5	16,8	0,84—9,8
ЛГ, Ед/л	0,2	4,3	2,5—11
ФСГ, Ед/л	0,66	8,9	1,6—9,7
Тестостерон, нмоль/л	10,7	1,3	11—33,5
Калий, ммоль/л	4,3	5,1	3,5—5,1
Натрий, ммоль/л	138	140	136—145

вторичного гипогонадизма. Заподозрить снижение тестикулярных андрогенов возможно лишь методом тандемной хроматографии-масс-спектрометрии (ТХМС), так как при определении тестостерона методом ИФА перекрестно измеряются и метаболиты АА. Поэтому у нашего пациента при измерении тестостерона методом ИФА его уровень составил 11,7 нмоль/л, тогда как при проведении ТХМС — 3,69 нмоль/л [8]. Аналогично объясняется и значительная разница в измерении уровня кортизола методами ИФА (309,6 нмоль/л) и ТХМС (8,5 нмоль/л).

Одним из частых осложнений при поздней диагностике ВДКН или его длительной недостаточной компенсации являются вторичные образования в надпочечниках [9, 10], которые были выявлены и у нашего пациента. Так как появление аденом связано с длительной массивной гиперстимуляцией надпочечников АКТГ, то в большинстве случаев они подвергаются регрессии на фоне адекватной стероидной терапии. Хирургическое лечение применяется в исключительных случаях, при появлении признаков функциональной автономии образования. В нашем случае значительное снижение АА и 17-ОПГ на фоне терапии указывало на хорошую чувствительность аденом к стероидам.

Ухудшение общего состояния через 2—3 мес после начала терапии объясняется нормализацией продукции АА, на фоне сохраняющегося вторично-

го гипогонадизма. Однако уже через 6 мес уровень гонадотропинов значительно повысился, что свидетельствует о постепенном восстановлении функции гипофизарно-гонадной системы [1, 11].

Заключение

В статье представлен уникальный случай диагностики сольтеряющей формы дефицита 21-гидроксилазы у взрослого пациента, ведущей жалобой которого до установления точного диагноза являлось бесплодие. При обследовании по месту жительства было выявлено образование надпочечника при повышенном уровне АКТГ, что послужило поводом для направления пациента в Федеральный центр для исключения гиперкортицизма. Данный случай указывает на важность исключения ВДКН как причины бесплодия среди пациентов, особенно с отягощенным анамнезом по нарушению полового созревания в подростковом возрасте и у пациентов с новообразованиями надпочечников неясного генеза.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

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

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocr Rev.* 2000;21(3):245-291. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398
2. Карева М.А., Чугунов И.С. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте // *Проблемы эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — № 2. — С. 42-50. [Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(2):42-50. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460242-50
3. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest.* 1992;90(2):584-595. doi: 10.1172/JCI115897
4. Morel Y, Miller WL. Clinical and molecular genetics of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Adv Hum Genet.* 1991;20:1-68. doi: 10.1007/978-1-4684-5958-6_1
5. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776-788. doi: 10.1056/NEJMra021561
6. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30(1):15-30. doi: 10.1016/S0889-8529(08)70017-3
7. Mussig K, Kaltenbach S, Maser-Gluth C, et al. Late diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(4):208-214. doi: 10.1055/s-2006-924072
8. Ионова Т.А., Калинин Н.Ю., Тюльпаков А.Н., Ничник А.Н. Сравнительный анализ эффективности методов иммуноанализа и тандемной масс-спектрометрии при ретестировании детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников // *Проблемы эндокринологии.* — 2013. — Т. 59. — № 2. — С. 12-18. [Ionova TA, Kalinchenko NI, Tiul'pakov AN, Nizhnik AN. The comparative assessment of the effectiveness of immunoanalysis and tandem mass spectrometry applied for re-testing the children with suspected congenital adrenal cortical hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2013;59(2):12-18. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359212-18
9. Norris AM, O'Driscoll JB, Mamtara H. Macronodular congenital adrenal hyperplasia in an adult with female pseudohermaphroditism. *Eur Radiol.* 1996;6(4):470-472. doi: 10.1007/BF00182473
10. Mokshagundam S, Surks MI. Congenital adrenal hyperplasia diagnosed in a man during workup for bilateral adrenal masses. *Arch Intern Med.* 1993;153(11):1389-1391. doi: 10.1001/archinte.1993.00410110083013
11. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1978;299(25):1392-1396. doi: 10.1056/NEJM197812212992505

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Рожинская Людмила Яковлевна** — д.м.н., проф. [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, professor]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: rozhinskaya@rambler.ru

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

Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

Зенкова Татьяна Станиславовна — к.м.н. [Tatiana S. Zenkova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7724-1617>; eLibrary SPIN: 2154-5837; e-mail: tatianazenkova@rambler.ru

Луценко Александр Сергеевич [Alexander S. Lutsenko]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru;

Биттирова Асият Анатольевна [Asiyat A. Bittirova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2254-2228>; eLibrary SPIN: 3383-0420; e-mail: asia00793@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 11.07.17. Одобрена к публикации: 21.07.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рожинская Л.Я., Калинченко Н.Ю., Белая Ж.Е., Зенкова Т.С., Луценко А.С., Биттирова А.А. Поздняя диагностика сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников у взрослого пациента // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 2. — С.105-110. doi: 10.14341/probl8813

TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhinskaya LY, Kalinchenko NYu, Belaya ZE, Zenkova TS, Lutsenko AS, Bittirova AA. Late-diagnosed salt-wasting congenital adrenal hyperplasia in adult patient. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):105-110. doi: 10.14341/probl8813