

СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА ЯКОБСЕН С РАННЕ НЕОПИСАННЫМИ ЭНДОКРИННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ У ДЕВУШКИ 15 ЛЕТ

И.Ю. Артемьева, Т.М. Первунина, И.Л. Никитина

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Артемьева Ирина Юрьевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии; *Первунина Татьяна Михайловна* — заведующая отделением педиатрии; *Никитина Ирина Леоровна* — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: kabani007@mail.ru (Артемьева Ирина Юрьевна).

Резюме

В статье представлен клинический случай ранее не описанных эндокринных нарушений: синдрома гиперандрогении с нарушением менструального цикла у девочки 15 лет с подтвержденной цитогенетически редкой хромосомной мутацией: делецией длинного плеча 11 хромосомы (кариотип 46, XX, del (11)(q23)) — синдромом Якобсен.

Описаны клинические проявления, особенности течения заболевания у данного пациента, входящие в структуру синдрома Якобсен, а также алгоритм дифференциальной диагностики выявленной эндокринной патологии, тактика ведения и лечения, динамика состояния пациентки на фоне терапии за 2-х летний период наблюдения.

Ключевые слова: синдром Якобсен, гиперандрогения, нарушение менструального цикла.

COMBINATION OF JACOBSEN SYNDROME WITH UNDESCRIBED EARLY ENDOCRINE PATHOLOGY IN 15TH YEAR OLD GIRL

I.Yu. Artemyeva, T.M. Pervunina, I.L. Nikitina

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding authors: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: kabani007@mail.ru (Irina Y. Artem'eva — researcher of the Institute of Endocrinology).

Abstract

Authors represent a clinical case of endocrine disruptions: syndrome of hyperandrogenism accompanied disorder of a menstrual cycle in a 15 year-old-girl with proven cytogenetically rare chromosome mutation: deletion of a long arm 11 chromosome (karyotype 46, XX, del(11)(q23)) called Jacobsen syndrome. These endocrinological disorders were not described early in scientific literature.

Key words: Jacobsen syndrome, hyperandrogenism, disorder of a menstrual cycle.

Статья поступила в редакцию: 11.01.14, принята к печати 20.01.14.

Синдром Якобсена (СЯ) относится к группе генетических синдромов, характеризующихся множественными врожденными аномалиями в сочетании с задержкой умственного развития (multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR)). Причиной СЯ является частичная делеция длинного плеча 11 хромосомы (11q23).

Якобсен в 1973 году впервые описал несколько членов одной семьи, которые унаследовали несбалансированную 11;21 транслокацию от родителя — носителя сбалансированной транслокации [1, 2]. В настоящее время в мировой литературе описано около 200 клинических случаев, распространенность синдрома оценивается, как 1: 100 000 новорожденных, соотношение девочек/мальчиков — 2:1. [1, 2].

Клиническая диагностика синдрома основывается на констатации наиболее типичных клинических признаков, таких как дефицит интеллекта, характерные дизморфичные черты и тромбоцитопения; для подтверждения диагноза производится цитогенетический анализ.

Наиболее типичны для СЯ внутренние делеции в центромерном регионе 11q, который и дает характерный клинический фенотип. Размер делеции колеблется в пределах 7–20 Mb, с проксимальной точкой разрыва теломеры до 11q23.3. Большие терминальные делеции, возникшие проксимальней 11q23.3, вероятно, приводят к эмбриональной летальности [3]. Большая терминальная делеция с разрывом, возникшем в бэнде 11q21, была описана при мозаичной форме у пациента с тяжелым фенотипическим комплексом с голопрозэнцефалией и циклопией [4]. Неполный фенотип СЯ наблюдался у трех родственных пациентов с очень небольшими, исключительно терминальными делециями (del (11)(q24.3)) [5]. Неполный фенотип также наблюдается при интерстициальных делециях, часто затрагивающих СЯ регион (11q24–25) [6, 7].

В 85 % случаев, описанных в литературе, делеция появилась de novo [8], а 15 % — как результат несбалансированной сегрегации при семейной сбалансированной транслокации или других формах хромосомных перестроек. Описаны мозаичные формы делеции хромосомы 11q: частичная делеция длинного плеча хромосомы 11 сегмент q23 → qter. Иногда точка разрыва может располагаться в ломком сайте FRA11B. В возникновении делеции играет роль наследования фолат-чувствительного фрагильного участка в пределах 11q23.3 — FRA11B. При расположении точки разрыва более дистально, делеция происходит в участках CCG, в таких случаях возможно рождение ребенка с СЯ (при носительстве сбалан-

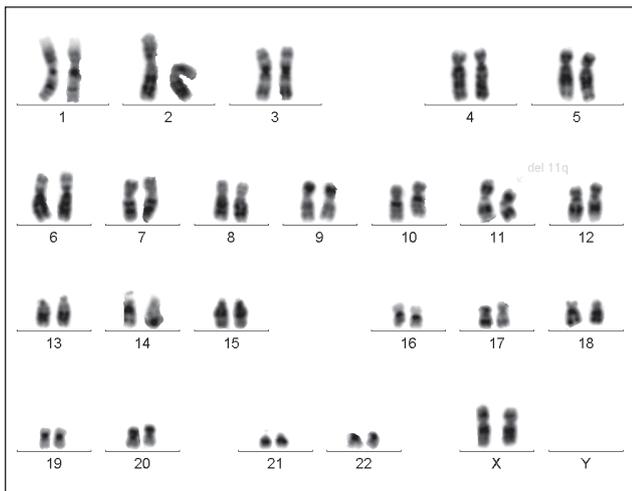
сированной транслокации с участием хромосомы 11 одним из родителей). Только небольшое число случаев СЯ (10 %) связано с увеличенным числом триплетов CCG в фолат-чувствительном ломком сайте FRA11B, пациенты с FRA11B редко имеют детей с СЯ. С другой стороны, небольшие делеции, вероятно, происходят по другому механизму. Делетированная хромосома у пациентов с СЯ, вероятно, имеет материнское происхождение при точках разрыва проксимальней D11S924 (band 11q23.3), в то время как при более дистальной точке разрыва — отцовское. Характерно вовлечение механизма импринтинга в экспансирование и метилирование (CCG)_n [2, 9].

Характерные признаки СЯ включают: пре- и постнатальную задержку физического развития, задержку психомоторного развития и характерные лицевые особенности (деформация черепа, гипертелоризм, птоз, колобома, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, широкая переносица, короткий нос, V-образный рот, маленькие низко расположенные, ротированные уши). У новорожденных обычно отмечают нарушения функции тромбоцитов, тромбоцитопения или панцитопения. Пациенты, как правило, имеют пороки развития сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, гениталий, центральной нервной системы, скелета. Могут также присутствовать нарушения зрения, слуха, иммунологические и гормональные проблемы. Хотя больные со значительными делециями обычно обладают более тяжелыми клиническими проявлениями и выраженной когнитивной задержкой, иногда фенотип имеет неполную пенетрантность и высокую вариабельность фенотипа среди пациентов [1, 2, 9].

Таким образом, степень выраженности клинических и фенотипических особенностей весьма разнообразна. Описаны различные случаи сочетания нарушений физического и психомоторного развития с патологией развития внутренних органов [10].

Следует отметить, что сочетание СЯ с нарушениями функции эндокринных органов встречается весьма редко. В описанных ранее случаях есть указания на следующие эндокринные нарушения: дефицит гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, тиреотропного гормона, крипторхизм. Рост ниже 10-го перцентиля отмечался в 75 % случаев и нормальный — в 25 % [10]. Также описаны случаи: сочетания у ребёнка двух генетических синдромов (синдром Якобсена и синдром Клайнфельтера) [12], и больной с СЯ (q23q25), имеющий тяжелую аномалию глаз, дефицита гормона роста, и гипотиреоз [13]. Среди описанных в доступной литературе клинических

Рисунок 1. Кариограмма пациентки с синдромом Якобсен



случаев нарушений функционирования репродуктивной системы у пациентов с СЯ авторами найдено не было.

В настоящей публикации мы представляем собственное клиническое наблюдение — пациентку 17 лет с СЯ, у которой в возрасте старта пубертата имели место ранее неописанные эндокринные нарушения — синдром гиперандрогении с выраженными проявлениями гирсутизма, нарушениями менструального цикла.

Пациентка П., 17 лет с диагностированным СЯ (в возрасте 8 лет выявлено: хромосомная абберация — делеция длинного плеча 11 хромосомы. Кариотип 46, XX, del (11)(q23)), наблюдается в клинике Федерального Центра в течение 2 лет. Впервые обратилась в клинику возрасте 15 лет с жалобами на нарушение менструального цикла по типу полименореи, гирсутизм, для уточнения генеза патологии, определения дальнейшей тактики ведения, лечения.

Фенотип пациентки был представлен следующими, характерными для СЯ, синдромальными проявлениями: дизартрия, задержка психического развития, нарушение осанки-кифосколиоз в грудном отделе позвоночника, множественные стигмы дисэмбриогенеза (гипертелоризм, брахидактилия пальцев рук, глубокий прикус, короткая шея, клинодактилия 5 пальцев рук, асимметрия лица в виде сглаженности лица справа, брахидактилия пальцев стоп, маленькие стопы, большой рот, вальгусная деформация нижних конечностей, низкий рос: SDS роста — 1,5, при опережении костного возраста, который соответствовал 18 годам). Также имели место анемия гипохромная, железодефицитная, постгеморрагическая, тромбоцитопатия вторичная (нарушение реакции высвобождения).

Из анамнеза известно, что в возрасте 1,5 мес была оперирована по поводу пилоростеноза. Половое развитие по Таннер: А 3; Р 5; Ма 5; Ме (+); Menarche с 11 лет; длительность цикла 35–40 дней; полименорея, маточные кровотечения значимые, сопровождавшиеся анемическим синдромом.

Клинически были выражены проявления гиперандрогении: гирсутизм диффузный с ростом стержневых длинных волос в андрогензависимых зонах (области туловища, бедер, лица), оценен на 20 баллов по шкале Фарримена-Галлвея.

При обследовании клинические признаки гиперандрогении были подтверждены лабораторно: тестостерон — 2,15 нмоль/л (0,29 — 1,67); глобулин, связывающий половые пептиды — 19,95 нмоль/л (26,1–110,0); индекс свободных андрогенов — 10,53 % (0,3–5,62); андростендион — 5,69 нг/мл (0,91–3,0); дигидротестостерон — 455,56 пг/мл (10,0–386,0); дегидроэпиандростерон-сульфат — 562,2 мг/дл (65,1–386,0); эстрадиол — 86,4 пг/мл (64,0–327,0); 17-ОН-Прогестерон — 3,27 нг/мл (1,0–4,51); пролактин — 19, 23 нг/мл (4,79–23,3); ФСГ — 1,8 мМЕ/мл (лютеиновая фаза: 1,7–7,7), ЛГ — 5,8 мМЕ/мл (лютеиновая фаза: 1,0–11,4); прогестерон — 11,89 нг/мл (лютеиновая фаза: 1,7–27); кортизол (утро) — 671,5 нмоль/л (171,0–536,0); кортизол (вечер) — 65,79 нмоль/л (64,0–327,0).

По данным проведенного цитогенетического исследования подтверждена хромосомная мутация: 46,XX,del(11)(q23) — делеция длинного плеча 11 хромосомы.

Тиреоидный статус-эутиреоз. Нарушений липидного обмена не выявлено. По данным скрининга углеводного обмена — нарушений не выявлено, однако имела место инсулинорезистентность (индекс НОМА 3,3).

Таким образом, на данном этапе обследования клинические признаки гиперандрогении подтверждены лабораторно, что явилось показанием для продолжения более углубленного обследования в данном направлении с целью уточнения генеза имеющегося синдрома гиперандрогении.

Следующим этапом выполнено обследование в рамках дифференциальной диагностики синдрома гиперандрогении.

Проведена проба с Синактеном-депо, по результатам которой: фоновый уровень гормонов: андростендион — 4,00 нг/мл; 17-ОН-Прогестерон — 3,72 нг/мл; дегидроэпиандростерон-сульфат — 562,2 мг/дл; кортизол — 538,2 нмоль/л. Уровень гормонов через 24 часа после введения Синактена-депо: андростендион — 6,08 нг/мл; 17-ОН-Прогестерон — 6,35 нг/мл; дегидроэпиандростерон-сульфат — 955,5 мг/дл; кортизол — 1693 нмоль/л.

Рисунок 2. Фотография пациентки 15 лет с синдромом Якобсен до старта терапии



Далее выполнена проба с дексаметазоном. Фоновый уровень гормонов крови: кортизол — 453,6 нмоль/л; дегидроэпиандростерон-сульфат — 475,4 мг/дл; тестостерон — 1,99 нмоль/л. На фоне пробы получено: кортизол — 19,89 нмоль/л; дегидроэпиандростерон-сульфат — 156 мг/дл; тестостерон — 0,49 нмоль/л. Таким образом, результаты обеих проб отрицательные.

С учетом клинической картины заболевания больной проведено исследование всех кодирующих экзонов гена CYP21 методом прямого двунаправленного секвенирования после выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. В исследуемом образце ДНК не обнаружено ни одной патогенной мутации, ассоциированной с развитием CYP21-связанного синдрома врожденной гиперплазии коры надпочечников.

По совокупности данных проведенного обследования был исключен надпочечниковый генез синдрома гиперандрогении.

На следующем этапе обследования была выполнена визуализация органов брюшной полости. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства — объемных образований не выявлено, надпочечники без патологии.

При визуализации органов малого таза методом ультразвуковой диагностики выявлена аномалия развития матки «седловидная матка». Правый яичник с адекватным содержанием гранулезно-жидкостных образований по периферии, диаметром до 1 см, гиперплазия эндометрия, не соответствующая дню менструального цикла.

При осмотре гинекологом наружных половых органов была описана гиперплазия больших половых губ, относительная гипоплазия малых половых губ, «высокая задняя спайка».

Таким образом, по совокупности результатов проведенного обследования было сделано заключение о наличии у пациентки с СЯ ранее не описанных нарушений эндокринной системы — синдрома гиперандрогении вненадпочечникового происхождения, а также нормогонадотропная, нормопролактинемическая дисфункция яичников.

Пациентке была назначена терапия двуфазным эстроген-гестагеновым препаратом (Ярина, содержание этинилэстрадиола 30 мкг, дроспиренона 3 мг). На фоне терапии в течение 9 мес. была отмечена позитивная динамика — купировались маточные кровотечения, менструальный цикл был строго отрегулирован, а также наметилась стойкая тенденция к уменьшению проявлений гирсутизма. Впоследствии пациентка была переведена на более низкодозный препарат данной группы (Джес — этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг), который продолжает использоваться до настоящего времени, клинико-лабораторные тенденции имеют предсказуемо позитивный характер.

В заключение следует отметить, что в структуре редкого генетического синдрома — синдрома Якобсен — помимо многочисленных классических синдромальных проявлений, может встречаться овариальная недостаточность, вероятнее всего, связанная с дизэмбриогенезом яичников, которая может расширить спектр фенотипических особенностей отдельных пациентов за счет присоединения выраженной гиперандрогении и синдрома ановуляции. Также в генезе клинически значимого гирсутизма может иметь значение повышение рецепторной чувствительности к андрогенам, относящейся к периферическим вариантам гиперандрогении. Пролонгированная терапия эстроген-гестагенными препаратами оказывает значимое позитивное влияние на коррекцию вышеописанных нарушений.

Литература

1. *Jacobsen P., Hauge M., Henningsen K., Hobolth N., Mikkelsen M., Philip J.*: An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study // *Hum Hered.* — 1973. — Vol. 23. — P. 568–585.
2. *Mattina T., Perrotta C.S., Grossfeld P.* Jacobsen syndrome // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* — 2009. — Vol. 4. — P. 9.
3. *Schinzel A., Aufde Maur P., Moser H.* Partial deletion of long arm of chromosome 11 del 11q23: Jacobsen syndrome // *J. Med. Genet.* — 1977. — Vol. 14. — P. 438–444.
4. *Helmuth R.A., Weaver D.D., Wills E.R.* Holoprosencephaly, ear abnormalities, congenital heart defect and microphallus in a patient with 11q- mosaicism // *Am. J. Med. Genetic.* — 1989. — Vol. 32. — P. 178–181.
5. *Bernaciak J., Szczatuba K., Derwińska K., Wiśniowiecka-Kowalnik B., Bocian E. et al.* Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an approximately 5 Mb deletion del(11)(q24.3) // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2008. — Vol. 146A, № 19. — P. 2449–2454.
6. *Wenger S.L., Grossfeld P.D., Siu B.L. et al.* Molecular characterization of an 11q interstitial deletion in a patient with the clinical features of Jacobsen syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 140, № 7. — P. 704–708.
7. *Tyson C., Qiao Y., Harvard C., Liu X., Bernier F.P. et al.* Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH // *Mol. Cytogenet.* — 2008. — Vol. 1, № 1. — P. 23.
8. *Böhm D., Hoffmann K., Laccone F., Wilken B., Dechent P. et al.* Association of Jacobsen syndrome and bipolar affective disorder in a patient with a de novo 11q terminal deletion // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2006. — Vol. 76. — P. 24.
9. *Wenger S.L., Grossfeld P.D., Siu B.L., Coad J.E., Keller F.G., Hummel M.* Molecular characterization of an 11q interstitial deletion in a patient with the clinical features of Jacobsen syndrome // *Am. J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 140, № 7. — P. 704–708.
10. *Penny L.A., Dell'Aquila M., Jones M.C., Bergoffen J., Cunniff C. et al.* Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions // *Am. J. Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 14. — P. 32.
11. *Haghi M., Dewan A., Jones K.L., Reitz R., Jones C., Grossfeld P.* Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q-) syndrome // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2004. — Vol. 129, № 1. — P. 62–63.
12. *Matheisel A., Babinska M., Wierzbza J., Wozniak A., Nedoszytko B. et al.* A case with 47, XXXY, del(11)(q23) karyotype-coexistence of Jacobsen and Klinefelter syndromes // *Genetic counseling.* — Vol. 2000. — P. 345.
13. *Pivnick E.K., Velagaleti G.V., Wilroy R.S., Smith M.E., Rose M.E. et al.* Jacobsen Syndrome. Report of a patient with severe eye anomalies, growth hormone deficiency, and hypothyroidism associated with deletion 11 (q23q25) and review of 52 cases // *J. Med. Genet.* — 1996. — Vol. 33. — P. 772–778.