

© Коллектив авторов, 2020
УДК: 577.224.23:616.43-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68

Синдром Свайера

Г.Р. Газизова¹, Ф.В. Валеева¹, М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Э.И. Акбирова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

²Детская клиническая республиканская больница, Казань, Россия

Представлено клиническое наблюдение больной с синдромом Свайера. В статье приведены данные анамнеза, фенотипические признаки, клинические симптомы и объективные данные пациентки, результаты инструментальных и гормональных исследований, на основании которых врачи разных специальностей могут заподозрить нарушение формирования пола с XY дисгенезией гонад.

Ключевые слова: синдром Свайера, нарушение формирования пола, женский фенотип с кариотипом 46 XY.

Для цитирования: Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р., Акбирова Э.И. Синдром Свайера. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):65-68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68.

Контактное лицо: Гульназ Рашидовна Газизова, Gulnaz-med@yandex.ru.

Swyer Syndrome

G.R. Gazizova¹, F.V. Valeeva¹, M.R. Shaydullina^{1,2}, E.I. Akbirova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Children's clinical Republican hospital, Kazan, Russia

A clinical observation of a patient with Swyer's syndrome is presented. The article presents anamnesis data, phenotypic signs, clinical symptoms and objective data of the patient, the results of instrumental and hormonal studies, on the basis of which doctors of different specialties may suspect a violation of sex formation with XY gonadal dysgenesis.

Keywords: Swyer syndrome, violation of gender formation, female phenotype with karyotype 46 XY.

For citation: Gazizova G.R., Valeeva F.V., Shaydullina M.R., Akbirova E.I. Swyer Syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):65-68. DOI 10.21886/2219-8075-2020-3-65-68.

Corresponding author: Gulnaz R. Gazizova, Gulnaz-med@yandex.ru.

Введение

Синдром Свайера (англ. *Swyer syndrome*), XY дисгенезия гонад, женская гонадальная дисгенезия (англ. *XY female gonadal dysgenesis*) — генетическое нарушение, вариант гипогонадизма с кариотипом 46 XY. При синдроме Свайера наблюдается полная или «чистая» дисгенезия тестикул, формируется женский фенотип при мужском генотипе. Это врожденное заболевание, связанное с Y-хромосомой.

Причиной дисгенезии гонад являются мутации генов, ответственных за дифференцировку яичка (WT1, SF1, SRY, SOX9, DHH, ATRX, ARX), или чрезмерная экспрессия факторов, которые в избыточном количестве препятствуют нормальной дифференцировке яичка (DAX1, SOX9). В случае полной агенезии гонад формируется правильное женское строение наружных и внутренних гениталий, заболевание выявляется в период пубертата при отсутствии полового развития [1]. Синдром Свайера, как правило, связывают с генетическим вариантом дисгенезии тестикул, связанный с мутациями гена SRY (локус Yp11.3). Ген SRY, локализованный на коротком плече

Y-хромосомы, обычно экспрессируется к 7 – 8-й неделе эмбриогенеза. Активация этого гена ведет к целому ряду сигналов, запускающих дифференцировку клеток Сертоли, герминативного эпителия семенных канальцев и, чуть позже, клеток Лейдига (8 – 10-я неделя). При физиологическом эмбриогенезе в клетках Сертоли выделяется АМГ (антимюллеровый гормон), приводящий к регрессу мюллеровых протоков, а в клетках Лейдига, стимулированных плацентарным хорионическим гонадотропином (ХГ), а затем и собственным лютеинизирующим гормоном (ЛГ), секретированное нарастающее количество тестостерона [1]. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. В условиях отсутствия полноценного генетического материала (в частности экспрессии гена SRY) невозможно формирование функционально активной тестикулярной ткани. Отсутствие секреции антимюллерового гормона приводит к развитию мюллеровых протоков, из которых формируется матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы [1]. Соответственно, отсутствие тестостерона при синдроме Свайера приводит к редукции вольфовых про-

токов. В результате отсутствия образования дигидротестостерона наружные половые гениталии развиваются по женскому типу. При синдроме Свайера половой бугорок формируется как клитор, половые складки — как половые губы [1,2]. Таким образом, несмотря на мужской кариотип 46 XY, наружные и внутренние половые органы плода формируются женскими.

Клиническая картина

До периода полового созревания, симптомы синдрома Свайера практически не выражены. Заболевание в основном диагностируется у девочек в 14 – 16 лет. Это связано с тем, что они приходят к гинекологу с жалобами на задержку полового развития, появления первой менструации (менархе). У пациенток выявляются следующие особенности:

- слаборазвитые грудные железы;
- недостаточный рост волос в подмышечных впадинах и на лобковой области;
- инфантилизм матки, реже — гипоплазия влагалища;
- интерсексуальное или евнухоподобное телосложение;
- атрофия слизистой оболочки в половых органах;
- недоразвитие клитора и половых губ.

Постановка диагноза базируется на данных осмотра, УЗИ органов малого таза, гормональное исследование уровня половых гормонов (эстрадиол, тестостерон), 17-ОП (17-оксипрогестерон), ДГЭА-с (дегидроэпиандростерон-сульфата), ЛГ и ФСГ (фолликулостимулирующего гормона), пролактина, исследование кариотипа, лапароскопия. Более ранняя диагностика возможна при обнаружении малигнизированных дисгенетических гонад [3].

Лечение

Пациенткам с синдромом Свайера рекомендовано проведение овариоэктомии. Удаление яичников производится с целью предотвращения малигнизации дисгенетических гонад (первичная профилактика). После операции назначают гормональные препараты в качестве заместительной терапии. Это помогает развиваться вторичным половым признакам, а также не дает возникнуть остеопорозу. Если удаление женских половых желез было произведено в детстве, то гормоны начинают давать только в подростковом возрасте.

Прогноз

При своевременном обнаружении и лечении прогноз благоприятен. Инициацией заместительной терапии достигается развитие вторичных половых признаков, адаптация пациенток среди сверстников, улучшение качества и продолжительности жизни. При синдроме Свайера пациентки не имеют своих яйцеклеток, и в прошлом это означало, что они никогда не смогут родить детей. Однако при достаточно развитой матке беременность может быть достигнута при использовании экстракорпорального оплодотворения с введением донорских ооцитов в полость матки пациентки.

Клинический случай

Пациентка М., 17 лет, в феврале 2020 г. поступила в отделение детской эндокринологии ДРКБ с жалобами на отсутствие менструаций, отсутствие роста молочных желез. Впервые к эндокринологу обратилась в 2018 г. с жалобами на отсутствие месячных, диагноз не был выставлен, лечение по поводу заболевания не получала.

Анамнез жизни. Девочка родилась от 1-й беременности, 1-х родов. Беременность протекала без особенностей. Рост при рождении — 52 см, масса — 3148 г. Росла и развивалась нормально. В возрасте 15 лет стала замечать, что не увеличиваются молочные железы, отсутствуют месячные.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Сознание ясное, речь адекватная. Рост — 171 см (75 – 90 перцентиль), вес — 56 кг (50 – 75 перцентиль). ИМТ — 19,15 кг/м². Плечи широкие, хорошо развита мускулатура. Половая формула по Таннеру: Ма 1, Ах 3, Р 3, Ме 1. Молочные железы препубертатные. Половые органы сформированы правильно, по женскому типу, оволосение в подмышечных и лобковой областях снижено, по женскому типу (рис. 1). Кожные покровы розовые, нормальной влажности. Щитовидная железа не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная при пальпации. Дыхание везикулярное. ЧД — 20 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 110/60 мм рт.ст., ЧСС — 86 в минуту, t — 36,5 С. Язык физиологической окраски, не обложен. Живот не увеличен. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез не нарушены.



Рисунок 1. Пациентка М., 17 лет. Фенотипические особенности при синдроме Свайера.
Figure 1. Patient M, 17 years old. Phenotypic features in Swyer syndrome.

Результаты лабораторных исследований

Рутинные анализы общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимические обследования крови не выявили каких-либо клинически значимых отклонений.

Обследование гормонального профиля продемонстрировало гипергонадотропный гипогонадизм: ФСГ —

80,07 мМЕ/мл (2,76 – 5,69 мМЕ/мл), ЛГ — 27,3 мМЕ/мл (1 – 6,43 мМЕ/мл), эстрадиол — менее 5 пг/мл (5,99 – 27 пг/мл), тестостерон — 0,43 нг/мл (0,084 – 0,481 нг/мл), ДГЭА-с — 413,3 мкг/дл (65,1 – 367,6 мкг/дл — для женщин, 70,3 – 493,1 мкг/дл — для мужчин), 17-ОН прогестерон — 1,68 нг/мл (0,41 – 2,35 нг/мл), пролактин — 924,8 мкМЕ/мл (44,5 – 390,1 мкМЕ/мл), пролактин мономер — 383,9 мкМЕ/мл (74 – 390 мкМЕ/мл).

Данные инструментальных исследований. УЗИ органов малого таза (ОМТ) показало следующую картину: матка представлена в виде мышечного тяжа, размерами 36,3×8,3×13,7 мм. Эндометрий четко не дифференцируется. Расположение матки типичное. Эхоструктура однородная. Угол между шейкой и телом матки не просматривается. Яичники в типичном месте не визуализируются. Было представлено следующее заключение: инфантильная матка. Агенезия яичников. Согласно классификации Н.С. Мартыша, размеры внутренних гениталий в пубертатный период, в возрасте 17 – 19 лет, должны соответствовать следующим параметрам [3]: длина тела матки — 48 мм, ширина тела матки — 41 мм, толщина тела матки — 33 мм, длина шейки — 27 мм, объем яичника — 8,8 см³.

Пациентке было проведено исследование кариотипа: в 100 % проанализированных интерфазных ядер обнаружен нормальный мужской кариотип (46 XY).

Проведена лапароскопия с гонадэктомией (рис. 2) Заключение гистологического материала: с обеих сторон визуализируются маточные трубы. Гонады достоверно не определяются, представлена фиброзная ткань с единичными железистыми структурами. Левая гонада размером 3 мм, правая гонада — 4 мм (рис. 3).

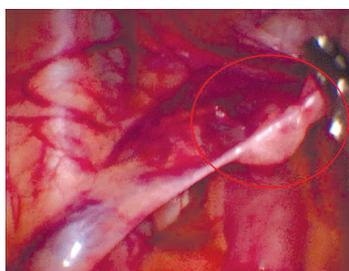
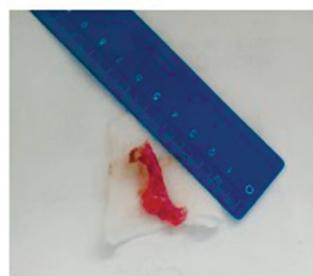


Рисунок 2. Пациентка М., 17 лет. Фотография гонады при проведении лапароскопии.

Figure 2. Patient M., 17 years old. Photo of the gonad during laparoscopy.



Левая гонада



Правая гонада

Рисунок 3. Пациентка М., 17 лет. Извлеченные левая и правая гонады при проведении лапароскопии.

Figure 3. Patient M., 17 years old. Extracted left and right gonads during laparoscopy.

Обсуждение

По результатам анамнеза (наличие жалоб на первичную аменорею, отсутствие роста молочных желез), объективных данных (половая формула по Таннеру: Ma1, Ax3, P 3, Me1, оволосение по женскому типу) и результатов лабораторно-инструментальных исследований (кариотип 46 XY, повышенные уровни ЛГ, ФСГ, наличие матки, представленной в виде мышечного тяжа, извлеченные гонады, представленные фиброзной тканью с единичными железистыми структурами) выставлен следующий клинический диагноз — нарушение формирования пола 46 XY, Синдром Свайера. В дальнейшем пациентке рекомендована заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов и прогестерона с целью стимуляции полового созревания и соответствующего развития женских вторичных половых признаков, а также профилактики остеопороза.

Как было сказано выше, синдром Свайера чаще всего ассоциируют с мутациями гена SRY. Но данный симптомокомплекс (дисгенетичные яички, женские наружные гениталии, возможное наличие матки, кариотип 46 XY) характерен и для других генетических aberrаций. Среди таких патологий: мутация гена WT1 (локус 11p13) — синдром Фрайзера (наличие в клинике дополнительно клинического синдрома в виде нефротического) или синдром Дениса-Драша (развитие опухоли Вильмса); мутация гена SF1 (локус 9q33), что часто ассоциировано в клинике с первичной надпочечниковой недостаточностью; мутация гена SOX9 (локус 17q24.3-q25.1) с проявлениями кампомелической дисплазии; мутация гена ATRX (локус Xp22.13) — развитие α -талассемии и задержки физического развития наряду с нарушением формирования пола. Однако значимые соматические патологии, сопровождающие данные заболевания, у пациентки выявлены не были. Так как результаты подробного генетического тестирования не повлияли бы на выбор тактики лечения и не были существенны как для самого подростка, так и для его семьи, от молекулярно-генетической верификации диагноза на данном этапе было принято решение воздержаться.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический случай подтверждает необходимость более тщательного ком-