

# Гормонорезистентный нефротический синдром у ребенка с женским фенотипом при «46, XY»-кариотипе

**Ф.Д.Цаликова, О.В. Шатохина, А.К. Берешева, И.Н. Лиманцева,  
В.В. Невструева, В.В. Длин, М.С. Игнатова**  
МНИИ педиатрии и ДХ МЗ РФ

## Steroid-resistant nephrotic syndrome in a female-phenotype infant with «46, XY»-cariotype

**F.D. Tsalikova, O.V. Shatokhina, A.K. Beresheva, I.N. Limantseva,  
V.V. Nevstrueva, V.V. Dlin, M.S. Ignatova**

*Ключевые слова: нефротический синдром, гормонорезистентный; мужской псевдогермафродитизм; 11 хромосома; 46, XY; Denys-Drash синдром; Frasier синдром; WT1 ген.*

**Frasier синдром характеризуется ранним дебютом нефротического синдрома и фокально-сегментарным гломерулосклерозом у детей с мужским псевдогермафродитизмом и мутацией в гене WT1 (ген опухоли Вильмса). У большинства пациентов приходит к хронической почечной недостаточности. За одним важным исключением (отсутствие опухоли Вильмса), фенотип при синдроме Frasier почти полностью идентичен фенотипу при синдроме Denys-Drash. Эти «46, XY» индивидуумы имеют нормальные внешние женские гениталии с тяжевидными гонадами, представленными тканью семенников со склонностью к малигнизации. В статье дано описание Frasier синдрома у ребенка 13 лет.**

Среди разнообразия первичных состояний, которые могут проявляться нефротическим синдромом при рождении или в первые годы жизни, наиболее известен врожденный нефротический синдром (НС) финского типа, характеризующийся мутацией гена (NPHS1), расположенного на хромосоме 19q13.1. Его продукт белок нефрин имеет отношение к функции подоцитов. Заболевание, наиболее распространенное в Финляндии, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. НС стероидрезистентен, и причинами смерти больных обычно бывают инфекция или выраженная диарея с электролитным дисбалансом [1]. Другими причинами раннего дебюта НС могут быть гломерулонефрит с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз и мезангио-пролиферативный гломерулонефрит. В части таких случаев НС чувствителен к стероидной терапии [1].

Распространенной причиной раннего дебюта НС является диффузный мезангиальный склероз, который может возникнуть как изолированное состояние или ассоциироваться с мужским псевдогермафродитизмом и опухолью Вильмса (Denys-Drash синдром) [2]. Denys-Drash синдром и Frasier синдром детерминированы разными мутациями одного и того же гена WT1, расположенного на 11p13. Этот ген ответственен за развитие полового бугорка человека, млекопитающих, птиц и рептилий в период антенатального развития [2].

WT1 ген, влияющий на почки и гонады, состоит из 10 экзонов и кодирует белок – регулятор транскрипции и супрессор опухоли. При Denys-Drash синдроме 46, XY дети имеют женский фенотип, тяжевидные гонады и почечное заболевание, развивающееся в раннем детстве и представленное диффузным мезангиальным склерозом с выраженным риском (>50%) развития опухоли Вильмса. Синдром описан в сочетании с разнообразными мутациями в гене WT1 [3,4].

За исключением отсутствия опухоли Вильмса, Frasier синдром почти идентичен синдрому Denys-Drash. 46, XY-пациенты имеют нормальные женские наружные половые органы с дисгенезией гонад, в которых часто развивается гонадобластома. У всех пациентов уже в детстве развивается гормонорезистентный НС, морфологическим субстратом которого является фокально-сегментарный гломерулосклероз, с исходом в хроническую почечную недостаточность в подростковом или даже раннем зрелом возрасте. Даже в четвертой декаде жизни у них не развивается опухоль Вильмса. Frasier синдром часто сочетается с мутациями в интроне гена WT1, функционирующего как активатор амфигулина [3, 4]. В настоящем сообщении мы представляем историю болезни наблюдавшегося нами случая Frasier синдрома.

**Из истории болезни:** больная Аня А., 13 лет; известно, что ее рождению предшествовало 10 беременностей

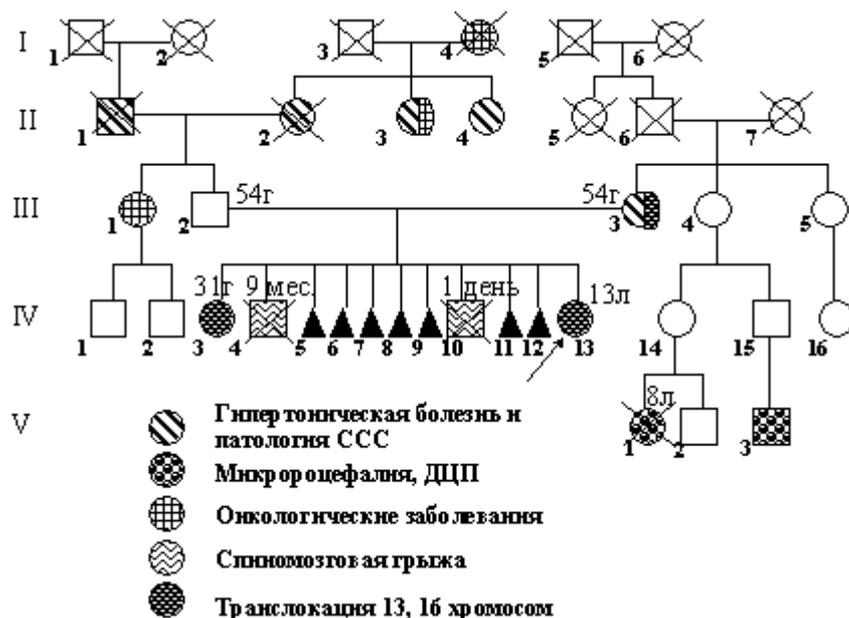


Рис. 1. Фрагмент родословной семьи Ани А.

матери (рис. 1). Все они без исключения протекали с токсикозом на всем протяжении и нефропатией. Первая беременность закончилась родами здоровой доношенной девочки (рис. 1, IV 3). Вторая беременность, следовавшая за 7 годами вторичного бесплодия, по поводу которого мать не лечилась, закончилась родами доношенного мальчика со спинномозговой грыжей и комбинированным пороком сердца. Мальчик умер в возрасте 9 месяцев (рис. 1, IV 4). Исходами последующих пяти беременностей стали спонтанные аборт в первом триместре (рис. 1, IV 5–9). Очередная беременность закончилась родами доношенного мальчика со спинномозговой грыжей, умершего сразу после рождения (рис. 1, IV 10). Две последующие беременности закончились спонтанными абортами в первом триместре (рис. 1, IV 11–12). Настоящая беременность была одиннадцатой по счету. Роды были четвертыми, срочными и физиологическими (рис. 1, IV 13). Вес и рост ребенка при рождении были нормальными. Его пол определен как женский. Раннее развитие протекало без особенностей. В первые два года жизни дважды рассеклись синехии

малых половых губ. В возрасте 2 лет на фоне полного здоровья внезапно повысилась температура тела до фебрильных цифр, появились неоднократная рвота и жидкий стул, отмечена задержка мочи до 12 часов, хотя отеков не было. Выявлены азотемия (мочевина крови 43,2 ммоль/л), протеинурия (2 г/сутки). Диагностирована острая почечная недостаточность, которая разрешилась в течение 2 недель. Однако протеинурия сохраняется в течение всей последующей жизни, не спускаясь ниже 6–8 г в сутки и сопровождаясь гипопроteinемией, гиперлипидемией, гиперхолестеринемией. Отеков никогда не отмечалось. Многократно проводимая глюкокортикоидная терапия в адекватных суточных и курсовых дозах, а также цитостатическая терапия циклофосфаном эффекта не дали. С 10 лет присоединилась стойкая артериальная гипертензия.

Учитывая ранний дебют и нарастающую активность гормонорезистентного нефротического синдрома, в возрасте 11,5 лет была проведена пункционная биопсия почки. Выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз с тотальным гиалинозом единичных гломерул и атрофией канальцевого эпителия (рис. 2, 3). На момент биопсии состояние ребенка было стабильным и оценивалось как средней тяжести по характеру основного заболевания.

Рост и вес соответствовали 10 центиллю. Физическое развитие гармоничное. У ребенка женский фенотип, активна, общительна, поведение адекватно паспортному полу.

Учитывая неблагоприятный акушерский анамнез, раннюю гибель двух братьев с множественными пороками развития, серию ранних выкидышей у матери до настоящей беременности, а также ранний дебют НС у девочки с рецидивирующими синехиями половых губ было проведено кариотипирование пробанда. Молекулярно-цитогенетическая диагностика, а именно

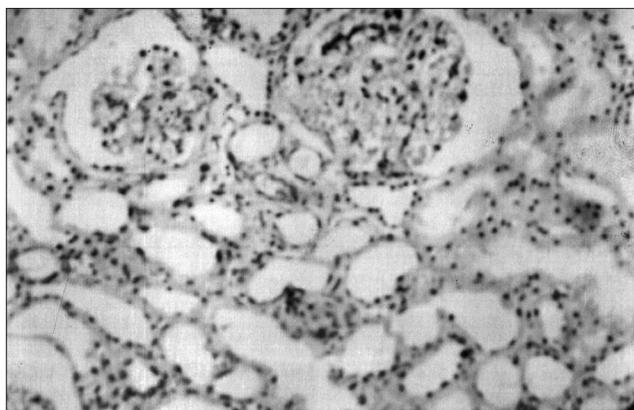


Рис. 2. Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Окраска гематоксилин-эозином. Световая микроскопия нефробиоптата Ани А.



Рис. 3. Гломерулосклероз с исходом в тотальный гиалиноз гломерулы. Окраска по Массону. Световая микроскопия нефробиоптата Ани А.

флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием хромосомспецифичных ДНК-проб из оригинальной коллекции [5] лаборатории цитогенетики Научного центра психического здоровья Российской Академии Медицинских Наук, проводилась классическими методами [6] с последующими модификациями [7]. Анализ метафазных хромосом у девочки выявил кариотип 46, XY со сбалансированной транслокацией хромосом 13 и 16. Для уточнения наличия мозаицизма в культуре было проведено молекулярно-цитогенетическое исследование, которое показало во всех исследованных метафазных клетках и интерфазных ядрах присутствие одного сигнала, маркирующего хромосому X и Y. Цитогенетические методы позволили установить точки разрыва в длинном плече 13 хромосомы в участке 12.3 и точки воссоединения оторвавшихся сегментов с теломерным участком q24.3 длинного плеча негомологичной хромосомы 16. В результате анализа кариотип ребенка определен как 46, XY, t(13;16) (q12.3; q24.3), или подробнее – 46, XY, t(13;16) (13 pter → 13q 12.3; 16 pter → 16q 24.3::13q 12.3 → 13 qter) mat, что отражает протяженность сегментов дериватных хромосом, вовлеченных в транслокацию материнского происхождения. Идентичная транслокация найдена в кариотипе матери (рис. 1, III 3) и старшей сестры (рис. 1, IV 3). Проведенное цитогенетическое исследование позволило установить у ребенка сбалансированную транслокацию с точками разрыва и воссоединения. Результаты молекулярно-цитогенетической диагностики исключили хромосомный мозаицизм и подтвердили правильность цитогенетического диагноза. Семейная сбалансированная транслокация 13–16 хромосом, по-видимому, не имеет отношения к основному заболеванию, но предположительно она явилась причиной хронического невынашивания беременностей у матери и ранней гибели 2 sibсов, родившихся со множественными аномалиями развития, в том числе, с комбинированными пороками сердца и спинномозговыми грыжами.

Ведущим синдромом у пробанда является неполный нефротический синдром без отека, протекающий с экскрецией белка до 13 г в сутки, протекающий с гипопротеемией до 46,33 г/л, диспротеинемией (альбумины 43%,  $\alpha_1$ -глобулины 4%,  $\alpha_2$ -глобулины 24%,  $\beta$ -глобулины 16%,  $\gamma$ -глобулины 13%, коэффициент альбумины/глобулины 0,75), гиперхолестеринемией до 11,64 ммоль/л, гиперлипидемией до 11,6 ммоль/л, гиперфибриногенемией до 6,6 г/л. У ребенка снижены общие Т-лимфоциты ( $3,4 \times 10^9$ /л), Т-хелперы (55,2%) и натуральные киллеры (3,0%), что представляет собой риск будущей малигнизации.

Исследование функционального состояния почек выявило снижение клиренса эндогенного креатинина до 1,0 мл/с, относительной плотности мочи (максимальный показатель 1017) и других тубулярных функций. Титруемая кислотность составила 12 ммоль/сут/станд. Поверхность тела, экскреция аммония – 14 ммоль/сут, экскреция этаноламина с мочой была повышена до 540 мг/сут, определялась выраженная аминокислотурия с преобладанием гистидина, аланина, лизина и оксипролина. Был значительно повышен оксалатно-креатининовый индекс (креатинин и мочевина сыворотки крови в пределах нормы – 0,091 ммоль/л и

5,51 ммоль/л соответственно).

Артериальное давление было повышено до 140/100 мм рт. ст., уровень ренина и ангиотензина – в несколько раз (24,3 нг/мл/ч и 35,9 нг/мл соответственно) по сравнению с возрастной нормой. Уровень альдостерона при этом был нормальным (175,1 пг/мл). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек патологии не выявлено.

Ранний дебют НС требовал дифференциальной диагностики с первичными и вторичными заболеваниями, характеризующимися врожденным или приобретенным НС [8]. Отрицательные результаты лабораторных исследований на сифилис (реакция Вассермана), токсоплазмоз, гепатит В, ВИЧ и краснуху (исследованы методами иммуно-ферментного анализа) позволили исключить из дифференциально-диагностического ряда вторичный НС при этих заболеваниях. Отрицательные результаты исследований сыворотки крови на антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, LE-клетки, как и нетипичность клинико-морфологической картины, позволили исключить вторичный НС при инфантильной системной красной волчанке. На основании результатов морфологического исследования нефробиптата были исключены НС финского типа, идиопатический НС при минимальных изменениях, мембранозная нефропатия и диффузный мезангиальный склероз.

Наличие в родословной двух sibсов со спинномозговыми грыжами, множественными пороками развития и ранний дебют НС у пробанда позволяли предполагать синдром Galloway [9]. Последний представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с ранним дебютом гормонорезистентного НС и диффузным мезангиальным склерозом у детей со спинномозговыми грыжами и другими аномалиями центральной нервной системы. Отсутствие у пробанда аномалий центральной нервной системы и нормальный интеллект не позволили остановиться на этом диагнозе.

Сочетание дисгенезии гонад с женским фенотипом при кариотипе 46, XY и раннего дебюта гормонорезистентного НС встречается при двух синдромах: Denys-Drash и Frasier [1]. Отсутствие опухоли Вильмса не противоречит диагнозу Denys-Drash синдрома в 50% случаев, для синдрома Frasier развитие опухоли Вильмса нехарактерно. Морфологические изменения в почках при Denys-Drash синдроме представлены диффузным мезангиальным склерозом, для синдрома Frasier характерен фокально-сегментарный гломерулосклероз. Отличаются и сроки развития хронической почечной недостаточности: если при Denys-Drash синдроме необходимость в заместительной почечной терапии возникает чаще всего в раннем школьном возрасте, то при Frasier синдроме, напротив, в позднем подростковом периоде или даже на третьей-четвертой декаде жизни. Оба состояния характеризуются повышенным риском развития гонадобластомы и требуют в связи с этим профилактического удаления гонад [2].

На основании вышесказанного клинико-морфологический диагноз Ани А. был сформулирован как Frasier синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз (нефротический синдром, неполный, гормонорезистентный); парциальные нарушения функции почек II-а степени; мужской псевдогермафродитизм с дисгенезией гонад (женский фенотип при кариотипе 46, XY).

Учитывая это, ребенку была отменена стероидная терапия, проводившаяся по месту жительства и не дававшая эффекта. С гипотензивной, противосклеротической и антипротеинурической целью был назначен каптоген (Bristol-Mayers SQUIBB, США) в суточной дозе 50 мг. Для развития вторичных женских половых признаков и индукции менструальной функции назначена заместительная терапия препаратами эстрогенового ряда. В связи с возможностью малигнизации гонад и маточных труб проведено их билатеральное удаление. При гистологическом исследовании выявлено: левая труба имеет несколько истонченную стенку, ангиоматозные структуры в окружности, рудиментарная гонада по строению близка к придатку яичка, ее каналы резко диспластичны; правая труба – обычного строения, рудиментарная гонада представлена соединительной тканью, миеобластами и сосудами.

Прогноз больных с Frasier синдромом благоприятен в случае правильного подбора почечного трансплантата, так как возобновления в нем патологического процесса обычно не наблюдается. При подборе донора трансплантата необходимо учитывать возможность существования мутации в 11 хромосоме у родственников как с кариотипом 46, XY, так и с кариотипом 46, XX.

Синдромы, подобные Frasier и Denys-Drash, делают кариотипирование и раннее нефробиоптическое исследование необходимыми в ведении больных с врожденным или инфантильным НС [1].

Таким образом, клинико-цитогенетические и морфобиоптические данные позволили определить природу гормонорезистентного НС у наблюдавшейся нами пациентки. Следует отметить, что в последние годы в связи с нарастанием неблагоприятных экологических воздействий отмечается увеличение числа больных с

генетически детерминированной патологией, в том числе и почечной. Это делает необходимым в случаях гормонорезистентного НС, во избежание ненужной и подчас даже вредной терапии кортикостероидами и цитостатиками, оценивать все сопутствующие проявления патологии и, используя клинические, цитогенетические, молекулярно-генетические и морфологические данные, своевременно диагностировать генетические синдромы.

### Литература

1. Barrat T, Martin, Ellis D, Avner, William E, Harman. VI. Glomerular disease. 47. Congenital Nephrotic Syndrome. Christer Holmberg, et al. Pediatric Nephrology. 4<sup>th</sup> edition Editors. 765–778.
2. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1<sup>st</sup> year of life. In Pediatr. Nephrol. 1993 Aug. 7.4:347–53.
3. Lee SB, Huang K, Palmer R. The Wilms tumor suppressor WT1 encodes a transcriptional activator of amphiregulin in Cell 98: 663–673.
4. Giovanni Neki and John Opitz. Syndromal (and Nonsyndromal) Forms of male Pseudohermaphroditism in Amer J. of Med. Genetics 1999; 89: 201–209.
5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов-на-Дону, 1999; 191.
6. Hungerford DA. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. Stain Techn 1965; 40: 333–338.
7. ISCN (1995) An international system for human cytogenetic nomenclature. – Cytogenetics and Cell Genetics 1995; 114.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Изд. СОТИС, Санкт-Петербург, 1997. Глава 7. Нефротический синдром у детей. 364–373.
9. Kucbarczuk K, de Giorgi AM, Golden J, Zacharowicz L, van den Hewel LP, Kaplan BS. Additional findings in Galloway-Mowat syndrome in Pediatr Nephrol 2000; 14: 406–409.

## Кризовое течение артериальной гипертензии у ребенка с гломерулонефритом

**С.Г. Мурадов, Л.С. Приходина, В.В. Длин, В.В. Невструева, И.В. Леонтьева, А.И. Клембовский, М.С. Игнатова**  
**Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ**

### Crisis course of arterial hypertension in an infant with glomerulonephritis

**S.G. Muradov, L.S. Prikhodina, V.V. Dlin, V.V. Nevstrueva, I.V. Leontieva, A.I. Klembovsky, M.S. Ignatova**

*Ключевые слова: дети, артериальная гипертензия, гломерулонефрит.*

Представлено редкое клиническое наблюдение кризового течения артериальной гипертензии у ребенка 4 лет с гломерулонефритом. Необычность заключалась в несоответствии выраженности артериальной гипертензии активности почечного процесса и в ее течении с кризами и явлениями эклампсии. Гипертензионные кризы развивались на фоне низкой активности нефрита. Для выявления причин необычного

Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ ПИДХ МЗ РФ, отделение нефрологии  
 Телефон: 483-21-83. Игнатова Майя Сергеевна