

ПРИКЛАД ПОВНОЇ ІНВЕРСІЇ СТАТІ ПЛОДА

(з практики лікаря ЖК)

Олег Поліщук

-Жінка 33 років звернулася для постановки на облік у ж/к в терміні 5 тижнів вагітності.

-З анамнезу: 2 пологів шляхом цісарського розтину.

-Шлюб другий.

-Під час вагітності виконано планові УЗД в 12 тижнів, у 21 тиждень та у 32 тижні за показаннями.

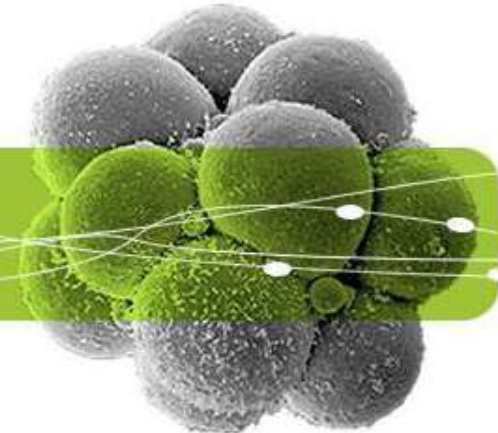
-У терміні 21 тиждень візуалізовані ознаки чоловічих статевих органів.

-Жінка планує після цісарського розтину виконати двобічну тубектомію.

Типове ультразвукове зображення зовнішніх чоловічих статевих органів у профіль



- 16.08.2012 відбулися пологи шляхом цісарського розтину, виконана двобічна тубектомія.
- На 5 добу після дослідження крові дитини фільтрувальним тест-бланком виявлено позитивний результат щодо АГС.
- На 10 добу рівень ДГЕА 538,28, а 17α-гідроксипрогестерону(17-ОНП)-40 нг/мл
- Встановлено діагноз адреногенітальний синдром, вірільна форма.



Клініко-генетичний поліморфізм адреногенітального синдрому - медико-генетичне консультування

Дмитро Микитенко, Валерій Зукін

43-тє засідання КПП 09.11.2012

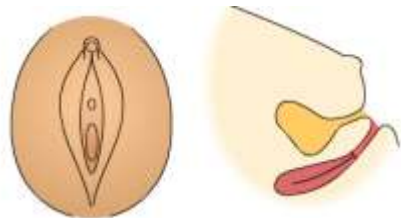
Визначення

- Аденогенітальний синдром – патологічний стан, обумовлений вродженою вірилізуючою дисфункцією кори наднирників, що супроводжується, як правило, недостатчею в організмі глюкокортикоїдів та надлишком андрогенів.
- Клінічні варіанти:
 - Класичні варіанти:
 - Проста вірилізуюча форма
 - Сільвтрачаюча форма
 - Гіпертонічна форма
 - Некласичні варіанти
 - Пізня форма (некласичний вірилізуючий варіант)
 - Латентна форма
- Біохімічні варіанти:
 - Дефіцит 21-гідроксилази (CYP21A2)
 - ...P450-оксидредуктази (POR)
 - ...3-бета-гідроксистероїддегідрогенази (HSD3B2)
 - ...11-бета-гідроксилази (CYP11B1)
 - ...17-альфа-гідроксилази (CYP17A1)
 - ... 20-22 десмолази (CYP11A1)
- Частота – 1:6000 – 1:10 000 – 1:15 000

Некласичні форми: 1:500 —1:1000 (!)

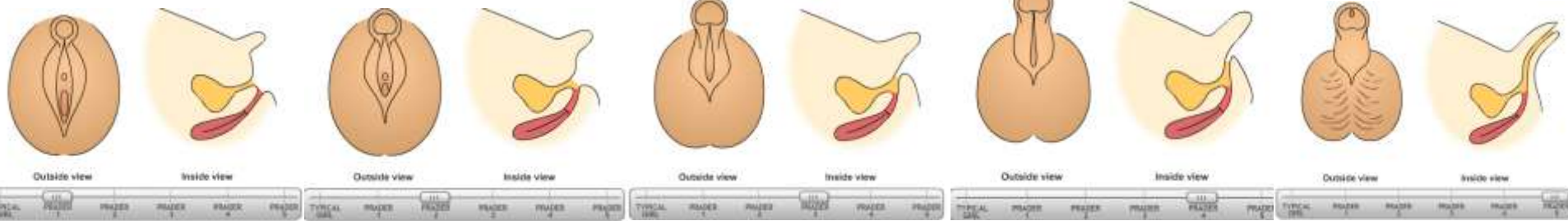
doi:10.1016/j.beem.2008.10.014

Клінічне значення мутацій



Outside view

Inside view



CT 1

2

3

4

5

Завдання медико-генетичного консультування

- Встановити, чи носить патологія спадковий характер?
- визначити повторний ризик народження хворої дитини
- визначити можливі шляхи уникнення патології
(доімплантаційна, пренатальна діагностика)

Що ускладнює медико-генетичне консультування ?

- Клінічний поліморфізм
- Генетичний поліморфізм, полігенні асоціації
- Некласичні форми
- Ефект розташування гена
- Мультифакторний характер
- Спонтанні мутації – 5-10% випадків

Molecular Genetics and Metabolism 93 (2008)
doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.008

Можливі виходи медико-генетичного консультування

- Медичні
 - Постімплантаційна генетична діагностика
 - Доімплантаційна генетична діагностика
 - Донація гамет
- Соціальні
 - Утримання від подальшого дітонародження
 - Розірвання шлюбу
 - Усиновлення

Профілактика

- Медико-генетичне консультування на етапі планування вагітності
 - + Постнатальна діагностика
 - Програма “Генетичне здоров’я” для майбутніх батьків
- Пренатальна діагностика
- Доімплантаційна діагностика

Показання для медико-генетичного консультування вагітної

- Зміни в результатах просівних досліджень, підвищення розрахованих особистих ризиків
- Наявність хворого члена сім'ї
- Наявність патології, знайденої шляхом УЗД

Показання до пренатальної ДНК-діагностики плода

- Наявність хворого члена сім'ї
- Збільшення комірцевого простору → каріотип → ДНК
- Порушення закладки статевих органів, нирок → каріотип → ДНК

Пренатальна діагностика

- Оплідна (амніотична) рідина:
 - 17-кетостероїди
 - Прегрантріол
 - 17-гідроксипрогестерон
- Зразки торочкової оболонки (chorion), оплідної рідини
 - Генетична діагностика (каріотипування, генні мутації)

Неінвазивна пренатальна діагностика

Пряма діагностика мутацій є утрудненою. Наразі можливий тест з визначення генетичної статі плода за кров'ю вагітної (оскільки оптимальний початок пренатального лікування – до 9 тижню вагітності)

Інтерсексуальні стани (бісексуальні геніталії)

Народження дітей з бісексуальними геніталіями або з інтерсексуальним станом (коли при огляді геніталій стать дитини незрозуміла) являє собою тяжку проблему не тільки для медичного персоналу, але й для батьків дитини. Повне діагностичне обстеження повинно бути зробленим якомога раніше після народження дитини з бісексуальними геніталіями.

Нормальна статева детермінація і диференціація

- До 6-7 тижнів вагітності зародки за статевими ознаками не розрізняються
- При наявності Y-хромосоми недиференційована гонада розвивається в яєчко, а при її відсутності - в яєчник. Генетична інформація для цього зберігається в короткому плечі Y-хромосоми (ділянка, що визначає стать або SRY). При відсутності SRY гонада розвивається в яєчник.
- Примітивна гонада розвивається з примордіальних зародкових клітин у ділянці задньої ендодерми жовткового мішка. При наявності Y-хромосоми в центрі гонади розвиваються примітивні півмісяцеві каналці. Плодовий пітуїтарний лютеїнізуючий гормон (ЛГ) і плацентарний хоріонічний гонадотропін (ХГЛ) спонукають розвиток клітин Лейдига та вироблення тестостерону.

За відсутності Y-хромосоми зародкові клітини піддаються мітотичному і мейотичному діленню для утворення ооцитів. Після того, як вони покриваються гранульозними клітинами, їх називають примордіальними фолікулами. До 20-25 тижня вагітності їх кількість досягає близько 7 млн. Під дією плодового пітуїтарного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) з'являються первинні фолікули.

• Дифереціяція генітальних протоків

Для диференціації генітальних протоків по чоловічому типу важливі 2 речовини: тестостерон і антимюллеровський гормон (АМН). Тестостерон індукує перевтілення примордіального протока Вольфа (Wolf) в придаток яєчка, сім'явивідний проток і сім'яні пухирці. Для досягнення цього необхідні високі локальні концентрації тестостерону. В яєчку клітини Сертолі продукують АМН, який подавляє пасивний розвиток Мюллерових протоків (у верхню третину піхви, матки і фалопієві труби). Тестостерон може посилювати дію антимюллерівського гормону. У дівчаток протоки Вольфа зникають і мюллерівські протоки розвиваються в верхню третину піхви, матку і фалопієвої труби. На цей процес впливають андрогени, так само як і відсутність або наявність яєчників.

• Диференціація зовнішніх статевих органів (геніталій)

В перші 7 тижнів вагітності зовнішні геніталії хлопчиків і дівчаток подібні. У хлопчиків, починаючи від 7 тижня активна диференціація в напрямку чоловічого фенотипу управляється тестостероном і його конверсією в дегідротестостерон ферментом 5-а редуктазою (присутня в клітинах зовнішніх геніталій і уrogenітального синуса). Статевий горбик стає головкою прутня. Злиття уретральних складок формує стовбур прутня. Лабіоскротальні складки зливаються і стають калиткою. У дівчаток статевий горбик стає клітором, лабіоскротальні складки – великими соромними губами, уретральні складки стають малими губами. Уrogenітальний синус формує 2/3 піхви. Починаючи від 6 тижня вагітності тестостерон-залежний розвиток залежить від лютеїнізуючого гормону, а з 14 тижня вагітності рівень тестостерону залежить від плацентарного хоріонічного гонадотропіну. Плодовий тестостерон сприяє росту прутня, калитки та бере участь в опусканні яєчок. Мікропеніс і крипторхізм виникають внаслідок браку гонадотропіна.