УДК 616-055.1:611.63:575.181
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2019-2-77

Синдром персистенції мюллерових каналів: огляд літератури та власні дані

Є. В. Глоба [1], Н. Б. Зелінська [1], І. Ю. Шевченко [1], Н. Г. Сірик [2]

[1] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ
[2] Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня

ВСТУП

Синдром персистенції мюллерових каналів (СПМК, OMIM 261550) є рідкісним синдромом, що характеризується відсутністю регресії дериватів мюллерових каналів (а саме матки і фаллопієвих труб) у осіб чоловічої статі та успадковується за аутосомно-рецесивним типом [1]. На сьогодні у світі повідомляють про майже 200 випадків СПМК [2, 3].

За регресію мюллерових каналів відповідає антимюллерів гормон (АМГ), який секретують клітини Сертолі. За вірилізацію чоловічих внутрішніх та зовнішніх статевих органів, забезпечення підтримки та диференціювання вольфових каналів у чоловіків і морфогенез чоловічого зовнішнього статевого фенотипу відповідає тестостерон, який секретують клітини Лейдіга, починаючи з 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку плода. За відсутності дії АМГ відбувається розвиток мюллерових каналів в матку, маткові труби і верхню третину піхви. Звідси випливає, що генетичні аномалії АМГ або його рецепторів перешкоджають лише процесу регресії мюллерових каналів, водночас як внутрішні і зовнішні статеві органи під впливом тестостерону формуються нормально.

Чоловіки з цим синдромом мають такі клінічні прояви, як одно- або двобічний крипторхізм, пахові грижі, порушення репродуктивної функції за правильної будови зовнішніх статевих органів за чоловічим типом (з нормально сформованими статевим членом і мошонкою) [4]. При цьому під час видалення грижі в грижовому мішку виявляють гіпоплазовану матку з матковими трубами (деривати мюллерових каналів).

Жінки, які є гомозиготними носіями мутацій гена АМН (Anti-Mullerian Hormone), мають нормально розвинені зовнішні і внутрішні статеві органи, і репродуктивна функція у них не порушена. Ймовірно, що у жінок мутації гена АМН не відіграють важливої ролі у процесі диференціювання яєчників і розвитку статевих органів [5, 6].

Виділяють три клініко-морфологічні форми СПМК. Перша форма зустрічається найчастіше (60—70 % випадків) і характеризується розташуванням яєчок у місці яєчників, у широкій зв'язці матки. Рідше трапляється друга форма СПМК (20—30 %), за якої спостерігається крипторхізм з одного боку і пахова грижа з протилежного. За третьої форми (10—20 %) обидва яєчка містяться в одному піхвовому відростку (поперечна ектопія яєчка) [5, 6]. У будь-якому разі мюллерові деривати тісно пов'язані з яєчками.

Ризик злоякісності в ектопічному яєчку у разі СПМК становить до 15—33 %, і він вищий, ніж у чоловіків зі звичайним крипторхізмом [5, 7]. При цьому ризик малігнізації вищий у разі локалізації яєчок у черевній порожнині, ніж у пахових каналах. Також повідомляють про випадки ембріональної карциноми, семіноми, хореокарциноми, гонадо-

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології, 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68. E-mail: znb@ukr.net. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9000-8940. Researcher ID: O-9213-2016; Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н, провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globa@i.ua. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7885-8195; Шевченко Ірина Юріївна, к. мед. н., старший науковий спіробітник відділу дитячої ендокринологі. E-mail: ish31@i.ua;
Сірик Ніна Геннадіївна, лікар дитячий ендокринолог.

бластоми та тератоми у хворих із СПМК [8—9], хоча пухлини похідних мюллерових каналів спостерігаються нечасто (від 3,1 до 8,4 % випадків) [2, 3, 5, 10—12].

Часто у хворих із СПМК розвивається безпліддя, причиною якого є запізніла корекція крипторхізму з розвитком вторинної атрофії сім'яних канальців, а також порушення сполучення анатомічних структур придатка яєчка і сім'явиносних протоків внаслідок наявності наявність дериватів мюллерових каналів [10]. Перекрут яєчка також є частою причиною тестикулярної дегенерації у пацієнтів із СПМК [13]. Поодинокі випадки збереженої репродуктивної функції описано у пацієнтів із СПМК за наявності розташування хоча б одного яєчка в мошонці та інтактних сім'явиносних протоках [5, 14].

Крім того, описано такі екстрагенітальні прояви, як хвороба Гіршпрунга, підковоподібна нирка, полікістоз нирок, гідронефроз, глухота, ментальний дефіцит, ліподистрофії, аденокарцинома товстої кишки, рак щитоподібної залози тощо [5, 15].

У чоловіків до розвитку СПМК можуть призводити різні порушення біологічної функції АМГ під час ембріогенезу, а саме: відсутність або знижена секреція АМГ клітинами Сертолі, низька активність АМГ, відсутність АМГ-рецептора, його знижена активність, а також дефекти наступних етапів АМГ-сигнального шляху [1].

За етіологією виділяють два типи СПМК: 1-й пов'язаний із гетерозиготними мутаціями гена АМГ, що розташований на короткому плечі 19-ї хромосоми (AMH; 19p13.3), і 2-й тип, що пов'язаний з мутаціями гена рецептора типу 2 АМГ (AMHR2; 12q13). Наявність мутацій AMH та AMHR підтверджено у 88 % пацієнтів із СПМК, з них найчастішим є 1-й тип (60 %) [5]. За фенотипом пацієнти з мутаціями AMH чи AMHR2 не відрізняються, і тільки рівень АМГ у сироватці крові є відмінною рисою: у пацієнтів із мутацією гена AMH дуже низький рівень АМГ у період препубертату. Фізіологічно низький рівень АМГ виявляють у хлопчиків у неонатальний період і в постпубертаті, тому у ці вікові періоди визначення рівня АМГ має низьку діагностичну цінність [5]. Натомість у пацієнтів із мутаціями AMHR рівень АМГ перебуває в межах норми [5].

Лікувальна тактика у разі СПМК спрямована на збереження фертильності пацієнта та запобігання злоякісному переродженню статевих залоз. Метою операції є спроба низведення яєчок у мошонку [7]. Тотальна гістеректомія часто підвищує ризик пошкодження vas deferens, з іншого боку, збереження матки зазвичай робить неможливою орхідопексію. Рутинну орхідопексію рекомендують проводити до дворічного віку для запобігання дегенерації яєчок [3], хоча і вона не забезпечує 100 % захисту від малігнізації статевих залоз у майбутньому [16—17]. За неможливості провести орхідопексію в крайньому разі рекомендують орхідектомію задля запобігання малігнізації яєчок [5].

З огляду на рідкісність, труднощі діагностики та вибору тактики лікування СПМК становить значний інтерес для дитячих ендокринологів, генетиків та урологів.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Наводимо клінічний випадок пацієнта, 2008 р. народження, якого тривалий час спостерігав ендокринолог з приводу двостороннього крипторхізму.

Із анамнезу відомо, що від народження у хлопчика з нормально сформованими зовнішніми статевими органами, але з гіпоспадією, визначали відсутність яєчок. У рік дитині проведено ревізію правого пахового каналу з приводу правосторонньої пахової грижі та крипторхізму. Під час додаткового обстеження діагностовано нормальний чоловічий каріотип (46, XY), за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого тазу виявлено матку та яєчка. Лікування хоріонічним гонадотропіном не супроводжувалося опущенням яєчок у мошонку. За даними сімейного анамнезу, у старшого брата хлопчика також були крипторхізм і гіпоспадія. Дитину у віці 9 років 7 місяців скеровано до дитячого ендокринолога Центру, де проведено комплексне обстеження.

Об'єктивно: будова тіла пропорційна, зріст 143,4 см (+1,2 SD), маса тіла 39 кг, ІМТ = 19,1 кг/м^2 (> 85-го перцентиля). Статевий розвиток відповідає 2-й стадії, за Таннером (1969): F1Ax1P2ДП6, яєчок у мошонці немає, головчаста гіпоспадія.

Проведено лабораторне обстеження, не виявлено патологічних змін у загальних аналізах крові і сечі, рівні гормонів щитоподібної залози (ТТГ, вТ4). Гормональне дослідження: ФСГ — 0,82 мкМО/мл (норма 0,3-1,6), ЛГ — 0,13 мкМО/мл (норма 0,01—0,78), естрадіол — < 37 пмоль/л (норма < 69), 17-ОНР — 0,47 нг/мл (норма 0,01—1,7), АМГ — 192,7 нг/мл (норма 3,8—159,8), вільний тестостерон — 0,7 пг/мл (норма 0,1—3,1). Після триденної проби з хоріонічним гонадотропіном (по 1500 МО/

добу) рівень вільного тестостерону підвищився до 2,05 пг/мл (проба позитивна).

За допомогою УЗД органів малого тазу підтверджено наявність матки розмірами 19*15*9 мм, М-ехо (+), праве яєчко 21 х 10 х 12 мм, ліве 18 х 17 х 10 мм. Обидва яєчка розташовані високо в черевній порожнині.

На підставі даних клінічного і лабораторного досліджень запідозрено СПМК. Дитині проведено молекулярно-генетичне обстеження за допомогою повного екзомного секвенування, яке підтвердило компаундну мутацію гена AMHR2 p. R463H/p.R471H. Під час генетичного обстеження у брата з крипторхізмом і гіпоспадією підтверджено таку саму мутацію. Варіант AMHR2 p.R471H успадковано від матері, а AMHR2 p. R463H — від батька.

Через розташування яєчок у черевній порожнині дитину скеровано на хірургічне лікування до уролога, де спочатку була проведена діагностична лапароскопія обох яєчок. Виявлено їхню незрілість з поганим морфологічним диференціюванням та наявність фетальних сім'яних канатиків. З огляду на високий ризик малігнізації яєчок, що містяться в черевній порожнині, хірург здійснив спробу низведення яєчок в мошонку, але їх вдалося зафіксувати лише в пахових каналах.

ОБГОВОРЕННЯ

Для запобігання розвитку пухлин яєчок або дегенеративних змін у них пацієнтам із СПМК рекомендовано проводити корекцію крипторхізму якомога раніше. Проте, попри раннє проведення орхідопексії, залишається підвищений ризик розвитку злоякісних пухлин [16, 17], що вимагає постійного нагляду уролога або онколога. Вищий ризик злоякісної трансформації яєчок у таких пацієнтів пов'язують не тільки з крипторхізмом, а й з впливом мутацій генів AMH та AMHR2, зокрема, на супресію інгібіну та дисбаланс WT1/β-катеніну [5]. На жаль, пацієнтові орхідопексію не проведено в ранньому віці, і тривале розташування яєчок у черевній порожнині призвело до дегенеративних змін у них. Подальша тактика ведення такого пацієнта надзвичайно складна й потребує залучення мультидисциплінарної команди. З одного боку, гормональне дослідження засвідчило відсутність первинного гіпогонадизму та функціональну активність яєчок, а з іншого, патогістологічний висновок підтвердив незрілість яєчок, що зумовлює високий ризик їхньої малігнізації, особливо за неможливості низведення їх у мошонку. Гіпоспадія є також нетиповою для СПМК і, ймовірно, є окремою патологією, хоча в описаному випадку вона була у обох братів. Стосовно подальшої тактики ведення пацієнта прийнято рішення, що гормонально активні яєчка будуть залишені в пахових каналах для формування фізіологічного пубертату. Пацієнту рекомендовано регулярний огляд уролога та ендокринолога з проведенням УЗД пахових каналів, оцінкою гормональної функції яєчок та онкомаркерів (β-хоріонічного гонадотропіну і α-фетопротеїну). Рекомендовано проведення пункції яєчок після формування пубертату з метою кріоконсервування та в перспективі — застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Отже, пацієнтам із СПМК на етапі встановлення діагнозу рекомендують рутинні гормональні та інструментальні методи. Генетична діагностика є вкрай важливою для виключення інших форм гонадального дизгенезу. У разі хірургічного лікування слід надавати перевагу лапароскопічній орхідопексії з подальшим видаленням матки та збереженням інтактних сім'явиносних протоків. Позаяк більшість пухлин яєчка розвивається після пубертату, таким пацієнтам рекомендують постійне довічне спостереження [17—18].

Подяка. *Автори статті висловлюють подяку за генетичні дослідження Kenneth McElreavey, Інститут генетики людини імені Пастера, Франція.*

Гонорар: *не задекларовано.*

Конфлікт інтересів: *конфлікту інтересів під час написання статті не було.*

Участь авторів: *обстеження, аналіз, інтерпретація та написання — Є. В. Глоба; ідея, дизайн, написання, затвердження фінальної версії до публікації — Н. Б. Зелінська; збір та обробка даних, написання — І. Ю. Шевченко; збір та обробка даних, аналіз та інтерпретація — Н. Г. Сірик.*

Етичні аспекти. *Усі процедури з залученням пацієнтів відповідали етичним стандартам установ з клінічної практики та Гельсінській декларації 1964 року, з поправками. Пацієнти підписали форму інформованої згоди, в якій погодилися на лікування та всі належні діагностичні процедури.*

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belville C, Josso N, Picard J.-Y. Persistence of Mullerian Derivates in Males. Am J Med Genet (Semin Med Genet). 1999; 89:218-223.

2. Prakash N, Khurana A, Narula B. Persistent Mullerian duct syndrome. Indian J Pathol Microbiol. 2009;52: 546-548.
3. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. Reconstructive and Paediatric Urology. 2012; https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x.
4. Knebelmann B, Boussin L., Guerrier D, Legeai L Kahn A, Josso N, Picard J.-Y. Anti-mullerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent mullerian duct syndrome. Proc Nat Acad Sci. 1991;88: 3767-3771.
5. Picard JY, Cate RL, Racine C, Josso N. The Persistent Müllerian Duct Syndrome: An Update Based Upon a Personal Experience of 157 Cases. Sex Dev. 2017;11: 109-125.
6. Rajesh A, Farooq M. A rare case of male pseudohermaphroditism-persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia–Case report and review of literature. International Journal of Surgery, Case Reports. 2017;37:72-75.
7. Gujar N, Choudhari R, Choudhari G, Bagali N, Mane H, Awati J, Balachandran V. Male form of persistent Mullerian duct syndrome type I (hernia uteri inguinalis) presenting as an obstructed inguinal hernia: a case report. Journal of Medical Case Reports. 2011; 5:586.
8. Nishioka T, Kadowaki T, Miki T, Hanai J. Persistent Mullerian duct syndrome. Hinyokika Kiyo. 1992;38:89-92.
9. Imbeaud S, Belville C, Messika-Zeitoun L, Rey R, di Clemente N, Josso N, Picard J.Y. A 27 base-pair deletion of the anti-Mullerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Mullerian duct syndrome. Hum Mol Genet. 1996; 5:1269-1279.
10. Renu D, Rao BG, Ranganath K, Namitha: Persistent Mullerian duct syndrome. Indian J Radiol Imaging. 2010; 20:72-74.
11. Thiel DD, Erhard MJ. Uterine adenosarcoma in a boy with persistent mullerian duct syndrome: first reported case. J Pediatr Surg. 2005;40:e29-e31.
12. Romero FR, Fucs M, Castro MG, Garcia CR, Fernandes RC, Perez MD: Adenocarcinoma of persistent mullerian duct remnants: case report and differential diagnosis. Urology. 2005;66:194-195.
13. Imbeaud S, Rey R, Berta P, Chaussam J.L, Wit J.M, Lustig R.H, De Vroede M.A.M, Picard J.Y, Josso N. Progressive testicular degeneration in the persistent Mullerian duct syndrome. Eur J Pediat. 1995;154:187-190.
14. Agrawal AS, Kataria R. Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS): a rare anomaly the general surgeon must now about. Indian J Surg. 2015;77:217-221.
15. Snow B.W, Rowland R.G, Seal G.M, Williams S.D. Testicular tumor in patient with persistent Mullerian duct syndrome. Urology. 1985;26:495-497.
16. Melman A, Leiter E, Perez JM, Driscoll D, Palmer C. The influence of neonatal orchiopexy upon the testis in persistent Mullerian duct syndrome. J Urol. 1981; 125:856-858.
17. Manassero F, Cuttano MG, Morelli G, Salinitri G, Spurio M, Selli C. Mixed germ cell tumor after bilateral orchidopexy in persistent Mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia. Urol Int. 2004; 73: 81-83.
17. Parelkar S, Gupta R, Oak S. et al. Surgical management of persistent müllerian duct syndrome. Urology 2003; 49: e1-e3.

РЕЗЮМЕ

Синдром персистенції мюллерових каналів: огляд літератури та власні дані

Є. В. Глоба [1], Н. Б. Зелінська [1], І. Ю. Шевченко [1], Н. Г. Сірик [2]

[1] Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

[2] Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня

Синдром персистенції мюллерових каналів є рідкісним клінічним синдромом, що характеризується відсутністю регресії дериватів мюллерових каналів (а саме матки і фаллопієвих труб) у осіб чоловічої статі та успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Чоловіки з цим синдромом мають такі клінічні прояви, як одно- або двобічний крипторхізм, пахові грижі, порушення репродуктивної функції за правильної будови зовнішніх статевих органів за чоловічим типом. Причиною розвитку синдрому вважають мутації в генахAMH або AMHR2. Необхідність проведення генетичної діагностики та хірургічної корекції зумовлює складність завдання, яке постає перед ендокринологом та урологом.

У статті описаний випадок спостереження хлопчика з синдромом персистенції мюллерових каналів, якого тривалий час спостерігав ендокринолог

з приводу двостороннього крипторхізму. Проведене обстеження пацієнта виявило наявність матки та яєчок у фенотипового хлопчика з нормальним чоловічим каріотипом. На підставі даних клінічного і лабораторного обстеження запідозрено СПМК. Дитині проведено молекулярно-генетичне обстеження за допомогою повного екзомного-секвенування, яке підтвердило компаундну мутацію в генах AMHR2 p.R463H/p.R471H. Враховуючи високий ризик малігнізації гонад, що знаходяться у черевній порожнині, хірург спробував низвести яєчка в калитку, але їх вдалося зафіксувати тільки в паховому каналі. Після цього пацієнту рекомендовано проходити регулярне обстеження урологом та ендокринологом з ультразвуковим дослідженням пахових каналів, а також з оцінкою гормональної функції яєчок і визначенням онкомаркерів (β-хоріонічногогонадотропіну та α-фетопротеїну). Подальша тактика ведення цього пацієнта є надзвичайно складною і вимагає залучення мультидисциплінарної команди.

Ключові слова: синдром персистенції мюллерових каналів, крипторхізм, генетична діагностика.

РЕЗЮМЕ

Синдром персистенции мюллеровых каналов: обзор литературы и собственные данные

Е. В. Глоба [1], Н. Б. Зелинская [1], И. Ю. Шевченко [1], Н. Г. Сирык [2]

[1] Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

[2] Херсонская обласная детская клиническая больница

Синдром персистенции мюллеровых каналов является редким клиническим синдромом, характеризующимся отсутствием регрессии дериватов мюллеровых каналов (а именно матки и фаллопиевых труб) у лиц мужского пола, который наследуется аутосомно-рецессивно. Мужчины с данным синдромом имеют такие клинические проявления, как одно- или двусторонний крипторхизм, паховые грыжи, нарушения репродуктивной функции при правильном строении наружных половых органов по мужскому типу. Причиной развития данного синдрома считают мутации в генах AMH или AMHR2. Необходимость проведения генетической диагностики и хирургической коррекции обусловливает сложность задачи, поставленной перед эндокринологом и урологом.

В статье описан случай наблюдения ребенка с синдромом персистенции мюллеровых каналов, который длительное время наблюдался эндокринологом по поводу двустороннего крипторхизма. Проведенное обследование выявило наличие матки и яичек у фенотипического мальчика с нормальным мужским кариотипом. На основании данных клинического и лабораторного обследования заподозрен СПМК. Ребенку проведено молекулярно-генетическое обследование с помощью полного екзомного секвенирования, которое подтвердило компаундную мутацию гена AMHR2 p.R463H/p.R471H. Учитывая высокий риск малигнизации гонад, находящихся в брюшной полости, хирургом проведена попытка по низведению яичек в мошонку, но их удалось зафиксировать лишь в паховом канале. После этого пациенту было рекомендовано проходить регулярное обследование урологом и эндокринологом с ультразвуковым исследованием паховых каналов, а также оценкой гормональной функции яичек и определением онкомаркеров (β-ХГ и α-фетопротеина). Дальнейшая тактика ведения этого пациента является чрезвычайно сложной и требует привлечения мультидисциплинарной команды.

Ключевые слова: синдром персистенции мюллеровых каналов, крипторхизм, генетическая диагностика.

SUMMARY

Persistent müllerian duct syndrome: literature review and own data

E. V. Globa [1], N. B. Zelinska [1], I. Yu. Schevchenko [1], N. H. Siryk [2]

[1] Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues Health Ministry of Ukraine, Kyiv

[2] Kherson Regional Children's Clinical Hospital

The Persistent Müllerian duct syndrome (PMDS) is a rareclinical syndrome characterized by the absence of regression of the derivatives of Müller channels (namely, the uterus and fallopian tubes) in males. PMDS typically is due to an autosomal recessive congenital disorder. Men with this syndrome have such clinical manifestations assingleorbilateral cryptorchidism, inguinalhernias, reproductive disorders with normal malegenitalia. Mutationsin the AMH or AMHR 2 genes are consideredas primary cause of PMDS. The needin genetic diagnosis and surgical correctionis a complex taskin the practice of an endocrinologist and urologist.

The article describes the case of PMDS in a boy, ho for a long time was observed by the endocrinologist with complaints on bilateral cryptorchidism. The examination revealed the presence of uterus and testiclesin boy with normal male caryotype. Based on clinical and laboratory data, PMDS was assumed. The genetic investigation using the whole exomesequencing confirmed the compound mutationin the AMHR2 gene p.R463H/p.R471H. Taking in toaccount the risk of malignancy of the testiclesin abdominal cavity, the surgeon tried torelocate the testiclesto the scrotum, but it was only possible to fix them in the inguinalcanals. Then the patient received recommended to undergo regular examination by the urologistand endocrinologist with ultrasonography of inguinalcanals, aswell as evaluation of the hormonal function of testiclesand oncological markers (e.g. β-chorionic gonadotropin and α-fetoprotein). Furthermanagement of this patient is extremely complex and requires involvement of a multidisciplinary team.

Key words: Persistent Müllerian duct syndrome, cryptorchidism, genetic diagnostics.

Дата надходження до редакції 03.06.2019 р.