

# Ятрогенный химеризм у пациентки с анемией Фанкони и задержкой полового развития

З.Х. Кумыикова, И.А. Киселева, З.К. Батырова, О.А. Буяновская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

✉zai-kumyikova@yandex.ru

## Аннотация

Представлен клинический случай задержки полового развития у 13-летней девочки с анемией Фанкони, направленной в отделение гинекологии детей и подростков ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И. Кулакова» для удаления половых желез в связи с обнаружением при обследовании по месту жительства Y-хромосомы в кариотипе. Персонализированный мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с анемией Фанкони и наличием Y-хромосомы в кариотипе на фоне задержки полового развития позволил выявить ятрогенный химеризм и избежать необоснованной кастрации 13-летней девочки.

**Ключевые слова:** задержка полового развития, анемия Фанкони, ятрогенный химеризм.

**Для цитирования:** Кумыикова З.Х., Киселева И.А., Батырова З.К., Буяновская О.А. Ятрогенный химеризм у пациентки с анемией Фанкони и задержкой полового развития. Гинекология. 2020; 22 (2): e. 35. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200108

Clinical Case

## Iatrogenic chimerism in a patient with Fanconi anemia and delayed puberty

Zaira Kh. Kumyikova, Irina A. Kiseleva, Zalina K. Batyrova, Olga A. Buyanovskaya

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

✉zai-kumyikova@yandex.ru

## Abstract

The article presents a clinical case of delayed puberty in a 13-year-old girl with Fanconi anemia who was sent to the Department of gynecology of children and adolescents for removal of the sexual glands due to the detection of a Y-chromosome in the karyotype at the place of residence. A personalized multidisciplinary approach to the management of a patient with Fanconi anemia with the presence of the Y-chromosome in the karyotype against the background of delayed puberty allowed to identify iatrogenic chimerism and avoid unjustified castration.

**Key words:** delayed puberty, Fanconi anemia, iatrogenic chimerism.

**For citation:** Kumyikova Z.Kh., Kiseleva I.A., Batyrova Z.K., Buyanovskaya O.A. Iatrogenic chimerism in a patient with Fanconi anemia and delayed puberty. Gynecology. 2020; 22 (2): e. 35. DOI: 10.26442/20795696.2020.2.200108

## Актуальность

Задержка полового развития (ЗПР) наблюдается при различных состояниях, включая нарушения формирования пола, при котором имеет место несоответствие женского фенотипа пациентки имеющемуся у нее мужскому кариотипу. Наиболее опасным осложнением поздней диагностики нарушения формирования пола и отсроченного оперативного лечения является малигнизация половых желез (почти в 50% случаев), находящихся в брюшной полости (гонадобластомы, дисгерминомы, Сертоли–Лейдиг-овые опухоли). В связи со сказанным при обнаружении в крови пациентки с женским фенотипом Y-хромосомы перед назначением заместительной гормональной терапии показана билатеральная гонадэктомия. ЗПР также присуща пациентам с анемией Фанкони – АФ (у 3% девочек и 37% мальчиков).

АФ – наследственное, этнически закрепленное заболевание, обусловленное генетическим дефектом группы белков, отвечающих за репарацию молекул ДНК. Нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки (DNA interstrand crosslink), которые препятствуют работе репликационной вилки. Наличие данного генетического дефекта приводит к повышенной ломкости хромосом, в результате чего у пациентов с возрастом развиваются панцитопения, апластическая анемия и запускаются неопластические процессы [1]. Эти мутации являются этнически закрепленными, в основе их распространения лежит «эффект основателя» – потеря генетической вариабельности в результате формирования популяции небольшим числом предков. Заболевание аутосомно-рецессивное, отличающееся генетической гетерогенностью.

Первые случаи АФ доложены Гвидо Фанкони – швейцарским педиатром, который в 1927 г. описал трех братьев с низкорослостью, физическими аномалиями и анемией. Цитопения, вызванная недостаточностью костного мозга, – наиболее распространенное проявление АФ. Гематологическая манифестация включает апластическую анемию, миелодиспластический синдром и лейкемию. У 79% пациентов выявляется по крайней мере одна аномалия развития. Фенотип у пациенток с АФ существенно различается и может включать поражение множества систем организма. Классические врожденные аномалии включают описанные в VACTERL-H-ассоциации (позвоночника – Vertebral, анальной области – Anal, сердечные – Cardiac, трахеоэзофагеальный свищ – Tracheo-esophageal fistula, атрезия пищевода – Esophageal atresia, почечные – Renal, верхних конечностей – upper Limb и гидроцефалия – Hydrocephalus). От 5 до 30% пациенток с АФ соответствуют критериям VACTERL-H и имеют по крайней мере 3 из 8 характерных признаков. Другие аномалии, характерные для АФ, не входящие в VACTERL-H, недавно сгруппированы в симптомокомплекс PHENOS (пигментация кожи – skin Pigmentation, микроцефалия – small Head, маленькие глаза – small Eyes, патология нервной системы – Nervous system, органа слуха – Otology, низкорослость – Short stature) [2]. По крайней мере 4 из 6 признаков PHENOS более часто встречаются у пациентов с АФ, которые также имеют признаки VACTERL-H-ассоциации. Признаки VACTERL-H-ассоциации ( $\geq 3/8$ ) имеют место у 12%, PHENOS ( $\geq 4/6$ ) – у 9% пациентов и их сочетание – в 4% случаев. Большинство пациентов имеют низкорослость (43%), аномалии верхних конечностей (40%), пигментацию кожи по типу кофейных пятен (37%), пороки развития почек (27%) и микроцефалию (27%). Остальные аномалии пред-

Рис. 1. Внешний вид пациентки при поступлении в стационар.  
Fig. 1. The patient's general appearance at the moment of admission to the hospital.



ставлены менее чем у 20% пациентов; 4% лиц имеют низкорослость в виде изолированного синдрома, и 21% не имеют аномалий развития [1].

У пациентов с АФ отмечен чрезвычайно высокий риск развития онкологических заболеваний в молодом возрасте, наиболее частыми из которых являются острый миелоидный лейкоз и плоскоклеточная карцинома головы, шеи, женских половых органов [2, 3].

Патогенетические варианты по крайней мере 22 генов идентифицированы у пациентов с АФ [4]. Все они ауто-сомно-рецессивные, за исключением FANCB, который является X-сцепленным, и FANCR – ауто-сомно-доминантный.

Дебют заболевания наблюдается в возрасте 6–7 лет, как правило, после респираторно-вирусных заболеваний, профилактических прививок, перенесенных гепатитов. Прогноз заболевания без лечения неблагоприятный, средний срок жизни пациентов не превышает 40 лет.

Единственным действенным методом восстановления кроветворения считается трансплантация донорского костного мозга. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) считается потенциально излечивающим методом при различных гематологических заболеваниях. При трансплантации костного мозга учитывается только степень совместимости по генам HLA-системы между донором и реципиентом. При этом совместимость донора и реципиента по антигенам АВО, резус-фактору и полу не является обязательной. Собственное кроветворение больного (клетки костного мозга) уничтожают специальными препаратами или облучением, и на их место вводят донорские кроветворные клетки. Происходит установление донорского кроветворения, и пациент превращается в «химеру» с тканевым мозаицизмом, у которого пересаженные клетки работают вместо хозяйских.

Термин «химера» происходит из древнегреческой мифологии, где обозначает чудовище с головой и шеей льва, туловищем козы и хвостом дракона, порождение Тифона и Ехидны. В медицине понятие химеризма используется для характеристики организма, содержащего клеточные популяции другого индивидуума того же или другого вида [5]. Спонтанный химеризм возникает у dizygотных близнецов вследствие обмена гемопоэтическими клетками в эмбриональный период [6]. В 1956 г. К. Фордом и соавт. термин «химера» впервые использован в трансплантологии при опи-

Рис. 2. Внешний вид пациентки спустя 1 и 2 мес после выписки из стационара (пубертатный спурт).  
Fig. 2. The patient's general appearance in 1 and 2 months after discharge from the hospital (pubertal spurt).



сании мышей, которым после облучения введены гемопоэтические клетки другого животного. Термин «смешанный химеризм» (СХ) используется для описания ситуаций после аллоТГСК, когда обнаруживаются клетки реципиента и донора одновременно. СХ впервые описан у человека в 1972 г. по результатам цитогенетического исследования у больных острыми лейкозами. Развитие донорского химеризма является важным прогностическим показателем, позволяющим оценить эффективность проведенной аллоТГСК и адекватно планировать дальнейшее лечение пациентов в посттрансплантационный период [7]. Стабильный длительный полный химеризм и отсутствие изменений кариотипа, которые зафиксированы в начале заболевания, коррелируют с полной гематологической ремиссией. СХ обычно сочетается с рецидивом заболевания или недостаточностью трансплантата.

В последние годы разработано множество методов для изучения химеризма у больных после аллоТГСК. Одним из первых методов, используемых для верификации химеризма после аллоТГСК, был цитогенетический. Однако он не обладает достаточной чувствительностью и может быть использован только в тех ситуациях, когда между донором и реципиентом есть различия по полу или другие индивидуальные особенности хромосом. Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) имеет ряд преимуществ перед стандартной цитогенетикой, поскольку нет необходимости в культивировании клеток. Однако оба этих метода могут применяться для определения химеризма только в тех ситуациях, когда донор и реципиент разного пола. Для этих целей может быть использован также высокочувствительный метод определения химеризма по Y-хромосоме, основанный на количественной полимеразной цепной реакции.

### Клиническое наблюдение

Приводится клиническое наблюдение девочки 13 лет, направленной в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для удаления половых желез в связи с обнаружением Y-хромосомы в кариотипе при обследовании по месту жительства. Перед публикацией данного клинического случая получено информированное согласие законного представителя (матери) пациентки.

При обследовании пациентки по месту жительства по поводу отсутствия полового развития и менструаций, низкого роста и задержки физического развития обнаружены кариотип 46,XY, гипоплазия матки и половых желез, тип

строения которых определить не удалось как по данным эхографического, так и по данным магнитно-резонансного исследований. Направлена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с диагнозом «нарушение формирования пола» для оперативного лечения в объеме билатеральной гонадэктомии.

Из семейного анамнеза обращало на себя внимание то, что родители пациентки принадлежали к узкой этнической группе и имели общих родственников. Первая беременность у матери закончилась индуцированными преждевременными родами на 32-й неделе гестации в связи с пороками развития плода, несовместимыми с жизнью (гипоплазия костей черепа). Вторая беременность завершилась рождением здорового мальчика. Наблюдаемая пациентка рождена от 3-й беременности и родов, протекавших без особенностей.

В возрасте 5 лет девочка перенесла оперативное вмешательство по поводу дивертикула мочеочника, после чего у нее развилась склонность к кровоизлияниям на коже. В 6 лет после массивного носового кровотечения детально обследована, диагностирована АФ. В возрасте 7 лет ребенку произведена аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-совместимого неродственного донора мужского пола из международного регистра.

При физикальном осмотре в отделении обращали на себя внимание признаки задержки как полового, так и физического развития ребенка. Девочка низкого роста, субтильного телосложения: масса тела – 30 кг, рост – 136 см (рис. 1).

В крови определялся повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (23,9 МЕ/л) на фоне относительной гипостроении (105 пмоль/л), биологический возраст отставал от календарного лишь на 2 года. При жидкостной вагиноскопии установлено наличие длинного узкого влагалища протяженностью около 10 см с тонкой гипостроенной слизистой и шейки матки маленького размера. Эхографически матка гипопластична, левый яичник в виде тяжа с анэхогенным включением, правый не визуализируется. Магнитно-резонансная томография органов малого таза выявила МР-картину гипоплазии матки, в связи с плохой визуализацией достоверно оценить строение гонад не представлялось возможным.

Принимая во внимание отсутствие четких клинических данных, свидетельствующих о первичном гонадальном дисгенезе, при имеющемся у пациентки мужском кариотипе, а также анамнез пациентки, основной диагностический акцент сделан на генетические методы обследования. Для определения дальнейшей тактики ведения – удаления половых желез или консервативного лечения – назначено генетическое консультирование с целью уточнения истинного, тканевого кариотипа пациентки и принадлежности Y-хромосомы: донорская или принадлежащая непосредственно пациентке.

Последнее выявило тканевый мозаицизм. Кариотип по

лимфоцитам периферической крови 46,XY, в то время как FISH в 100 клетках буккального эпителия обнаружил по 2 сигнала, соответствующих X-хромосоме, что подтвердило истинный кариотип девочки – 46,XX.

В течение месяца пациентке проводилась неспецифическая общеукрепляющая терапия. При контрольном осмотре спустя месяц после выписки из стационара у девочки отмечен пубертатный спурт: увеличение массо-ростовых показателей (масса тела – 31 кг, рост – 141 см), старт развития вторичных половых признаков (рост молочных желез, появление полового оволосения), подтвержденный данными ультразвукового исследования (железистая ткань в виде зачатков стромы в позадиареолярной области размером справа – 7×4 мм и слева – 8×4 мм, размер матки – 46×10×20 мм, объем половых желез – по 0,5 см<sup>3</sup>); рис. 2. Спустя еще 1 мес по данным динамического ультразвукового исследования отмечено дальнейшее развитие молочных желез и органов малого таза: структура молочных желез представлена железистой тканью размером 40×11 мм с обеих сторон, размер матки – 49×12×22 мм, объем половых желез – по 1,5 см<sup>3</sup>, в их структуре визуализируются мелкие гипеохогенные включения – фолликулы. В последующем у девочки установился регулярный менструальный цикл.

Таким образом, персонализированный мультидисциплинарный подход к ведению пациентки с АФ и наличием Y-хромосомы в кариотипе на фоне ЗПР позволил установить правильный диагноз и избежать необоснованной кастрации 13-летней девочки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Literature/References

1. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ et al. Genotype/phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. *Blood Rev* 2019; 37. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100589>
2. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev* 2010; 24 (3): 101–22.
3. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica* 2018; 103 (1): 30–9.
4. Rodriguez A, D'Andrea A. Fanconi anemia pathway. *Curr Biol* 2017; 27 (18): R986–r8.
5. McCann S, Lawler M. Mixed chimerism; detection and significance following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 91–4.
6. Tippet P. Blood group chimeras: A review. *Vox Sang* 1983; 44: 333–59.
7. Bader P, Niethammer D, Willasch A et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (2): 107–19.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кумыикова Заира Хасановна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: zai-kumyikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

**Киселева Ирина Анатольевна** – канд. мед. наук, зав. по клинической работе 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ikiseleva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-090X>

**Батырова Залина Кимовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

**Буяновская Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения клинической генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o\_buyanovskaya@oparina4.ru

**Zaira Kh. Kumyikova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: zai-kumyikova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>

**Irina A. Kiseleva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ikiseleva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2493-090X>

**Zalina K. Batyrova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: linadoctor@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4997-6090>

**Olga A. Buyanovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o\_buyanovskaya@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.04.2020