

# Клинический случай разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у сибсов



**Н.В. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Солнцева<sup>2</sup>,  
Н.М. Кизевич<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Врожденная дисфункция коры надпочечников — это группа заболеваний с аутомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона. До 90–95 % всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников приходится на дефицит 21-гидроксилазы. Известно более 140 мутаций, вызывающих дефицит 21-гидроксилазы, которые обуславливают разную степень нарушения активности фермента и фенотипические особенности пациента. В настоящее время представляется перспективным изучение связи фенотипа и генотипа при врожденной дисфункции коры надпочечников. В статье представлено собственное наблюдение разных форм врожденной дисфункции коры надпочечников у сибсов на фоне идентичных мутаций.

**Ключевые слова:** дети, врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, простая вирильная форма, мутации.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — это группа заболеваний с аутомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов, участвующих в синтезе кортизола и альдостерона [12]. До 90–95 % всех форм ВДКН приходится на дефицит 21-гидроксилазы.

Ген 21-гидроксилазы расположен на коротком плече шестой хромосомы (6p21.3) в составе главного комплекса гистосовместимости HLA (human leucocyte antigen) III класса [4]. Он представлен активным геном CYP21A2 и псевдогеном CYP21A1P, расположенными на расстоянии около 30 кб друг от друга [5]. Лocus HLA также содержит гены четвертого компонента комплемента C4B и C4A, RP1 (кодирует серин-треонин протеинкиназу), TNXB (ген тенасцина X — матрично-го белка), псевдогены RP2 и TNXA [2] (рис. 1).

CYP21A1P на 98 % идентичен CYP21A2, но содержит ряд мутаций, которые делают невозможным процесс считывания информации на

матричную РНК [11]. Рекомбинации между активным и неактивным генами происходят при образовании петель в линейных участках ДНК хромосом. Когда CYP21A2 и CYP21A1P оказываются расположенными друг напротив друга, возможен обмен генетического материала между ними (конверсия) или потеря участков генов на одной хромосоме (делеция) и дубликация на второй. В норме мутации генов в локусе HLA создают многообразие их аллельных форм и определяют полиморфизм антигенов главного комплекса гистосовместимости. CYP21A2 становится пассивным участником этого процесса, так как расположен рядом с локусом HLA. Мутации гена 21-гидроксилазы включают делеции (10 %), микроконверсии (75 %) и макроконверсии (10 %), примерно 5 % мутаций происходят в самом CYP21A2 [4, 17]. Они обуславливают разную степень нарушения активности фермента, клиническую выраженность заболевания и фенотипические особенности пациента (рис. 2). Известно более 140 мутаций, вызывающих

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2017 р.

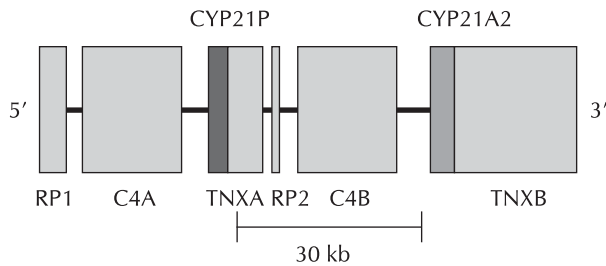


Рис. 1. Схема локуса главного комплекса гистосовместимости III класса в 6p21.3 [7]

дефицит 21-гидроксилазы, с десятью наиболее распространенными из них связаны 95 % случаев заболевания [8, 11].

По результатам масштабного исследования M.I. New и соавт. (2013) установлено, что прямая корреляция между фенотипом и генотипом у 1507 человек с ВДКН наблюдалась при менее чем 50 % выявленных генотипов (21 из 45) [9]. Невысокую предсказуемость тяжести заболевания частично можно объяснить применяемыми методами молекулярной диагностики: наиболее часто используется аллель-специфическая полимеразная цепная реакция для наиболее распространенных мутаций. Это не исключает наличие других генных нарушений, способных влиять на фенотип пациентов. Определение вида мутации позволяет с большей точностью спрогнозировать степень тяжести сольтеряющего синдрома, чем выраженность вирилизации. Это связано с влиянием многочисленных генетических факторов, регулирующих синтез андрогенов и чувствительность к ним [13].

Вероятность рождения больного ребенка в семье, где оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена, составля-

ет 25 %. Большинство пациентов имеют сочетание двух разных мутантных аллелей. Примерно в 1 % случаев мутации возникают *de novo*, то есть у 1 % пробандов только один родитель является носителем дефектного гена [12].

Низкий уровень кортизола у плода по механизму отрицательной обратной связи стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Высокий уровень АКТГ приводит к усилению экспрессии генов стероидпродуцирующих ферментов и накоплению стероидов, синтез которых не зависит от гидроксирования в 21-м положении. В результате образуются предшественники андрогенов дигидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион. Они способны метаболизироваться в периферических тканях в тестостерон и дигидротестостерон [12].

У плодов мужского пола яички продуцируют большое количество андрогенов в ранний и средний периоды гестации. Поэтому их дополнительное образование надпочечниками не оказывает значительного влияния на фенотип. У плодов женского пола повышение уровня надпочечниковых андрогенов вызывает вирилизацию наружных половых органов [14]. При этом девочки имеют нормально развитые яичники, матку, фаллопиевы трубы [12].

В зависимости от степени выраженности дефицита 21-гидроксилазы выделяют сольтеряющую, вирильную и неклассическую ВДКН [5].

Сольтеряющая форма наблюдается при полной потере активности фермента. Для нее характерно сочетание глюкокортикоидной, минералокортикоидной недостаточности и вирильного синдрома. В результате снижения реабсорбции почками ионов натрия и усиления — калия возникает выраженная гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз.

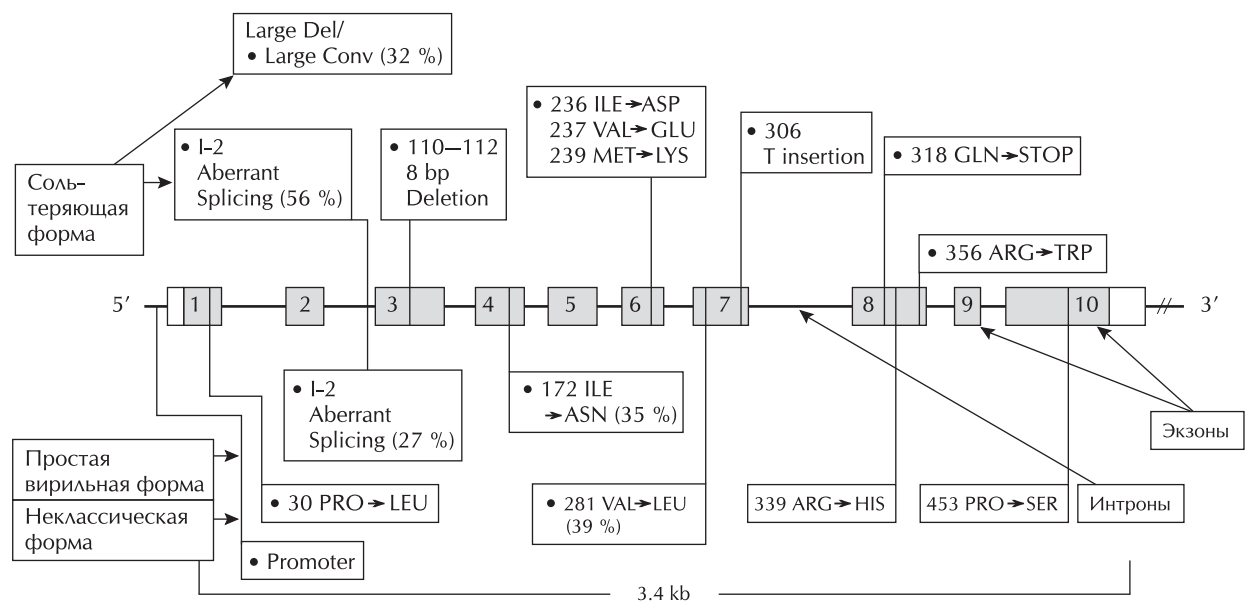


Рис. 2. Основные мутации, приводящие к дефициту 21-гидроксилазы, и характерные для них фенотипы [8]

Это сопровождается гипотензией, шоком, сердечно-сосудистым коллапсом и может приводить к летальному исходу при отсутствии адекватного лечения в период новорожденности. Сольтерияющие кризы развиваются обычно на 2–3 неделях жизни [12].

Простая вирильная форма возникает при менее выраженных нарушениях активности 21-гидроксилазы. Девочки рождаются в бисексуальными гениталиями. Для новорожденных мальчиков характерно увеличение размеров полового члена, пигментация кожи мошонки. К возрасту 3–7 лет у мальчиков отмечается рост волос на лобке, лице, под мышками, акне. Объем яичек остается допубертатным (менее 4 см<sup>3</sup>) [14]. Дети вне зависимости от пола имеют высокие темпы физического развития, но из-за раннего закрытия зон роста конечный рост не достигает генетического [10].

Диагностика ВДКН основывается на амбисексуальном строении наружных гениталий у девочек, сольтерияющих эпизодах у обоих полов, высокой скорости роста и вирилизации у мальчиков. Характерно повышение уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [5]. Для верификации диагноза проводят молекулярно-генетическое исследование [15].

Заместительную терапию при ВДКН в детском возрасте проводят с целью восстановления дефицита кортикостероидов, устранения повышенной секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ и стимуляции ими надпочечников, оптимизации роста пациентов, обеспечения нормального полового развития и потенциальной фертильности. В период новорожденности и раннем детском возрасте препаратом выбора является гидрокортизон. Всем пациентам с сольтерияющей формой ВДКН назначают минералокортикоид — флудрокортизона ацетат [6].

В настоящее время в более чем 30 странах мира внедрены программы неонатального скрининга ВДКН. Он позволяет своевременно диагностировать вирильную форму заболевания у мальчиков, предотвратить ошибки определения паспортного пола у девочек и развитие сольтерияющих кризов у обоих полов [16].

В Беларуси ВДКН не включена в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному неонатальному скринингу. В связи с этим встречаются случаи поздней диагностики заболевания, особенно у мальчиков.

Приводим собственное наблюдение семейного случая ВДКН у брата и сестры.

Девочка А., 1 мес (19.12.2016 г. р.), клинический диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтерияющая форма. Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых родов. Роды в сроке 261 день, без особенностей. Девочка родилась с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов, массой

тела 3290 г, ростом 53 см. Со вторых суток жизни отмечали субиктеричность кожных покровов, проводили фототерапию, инфузионную терапию. На 7-е сутки жизни в связи с сохраняющимся желтушным синдромом для дальнейшего лечения девочка была переведена в Гомельскую областную детскую клиническую больницу.

При поступлении состояние ребенка среднетяжелое за счет желтушного синдрома. При осмотре отмечена гипертрофия клитора. Учитывая фенотипические особенности развития, с целью исключения ВДКН ребенок получил консультации гинеколога, эндокринолога, генетика. При кариотипировании установлен нормальный женский кариотип 46 XX.

При лабораторном исследовании крови отмечены гиперкалиемия (калий 6,1 и 6,55 ммоль/л, норма 3,1–5,1 ммоль/л), гипонатриемия (натрий 131,4 ммоль/л, норма 132–146 ммоль/л), гипербилирубинемия (общий билирубин 146,3 мкмоль/л, норма менее 23 мкмоль/л). Для уточнения диагноза проведено гормональное обследование, по результатам которого выявлено повышение уровней 17-гидроксипрогестерона (более 20 нг/мл, норма до 20 нг/мл) и ДГЭА (989,8 мкмоль/л, норма 8,8–317,3 мкмоль/л); гипокортизолемию (кортизол 69,6 нмоль/л, норма 101–535 нмоль/л). Показатели тиреоидного статуса были в норме: тиреотропный гормон (ТТГ) — 5,5 мМЕ/мл (норма до 7 мМЕ/мл), свободный тироксин (свТ<sub>4</sub>) 14,9 пмоль/л (норма 11–22 пмоль/л).

При изучении профиля артериального давления отмечено, что показатели находились в пределах возрастной нормы.

*Данные инструментального обследования.* УЗИ органов малого таза: матка — 14×15×10 мм, правый яичник — 9×7 мм, левый яичник — 8×5 мм. Заключение: размеры матки, яичников соответствуют возрастной норме. УЗИ почек и надпочечников: правый надпочечник — 7×12 мм, левый не визуализируется. УЗИ органов брюшной полости без патологии.

Учитывая возраст, в котором произошла манифестация заболевания, фенотипические особенности (бисексуальное строение наружных половых органов), данные биохимического и гормонального обследования (гиперкалиемия и гипонатриемия, высокий уровень 17-гидроксипрогестерона, ДГЭА, гипокортизолемию), был выставлен диагноз «врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтерияющая форма».

Девочке была назначена заместительная гормональная терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сут внутривенно и флудрокортизоном в суточной дозе 0,1 мг. На фоне терапии уровни электролитов крови нормализовались.

Для уточнения диагноза и коррекции лечения в возрасте 3 недель ребенок был переведен в Республиканский детский эндокринологический

центр на базе Второй городской детской клинической больницы г. Минска.

При поступлении состояние средней тяжести. Масса тела 3820 г при долженствующей 3890 г. При осмотре наружных половых органов отмечены единое уrogenитальное отверстие, гипертрофия клитора. Степень вирилизации соответствовала III стадии по шкале Прадера.

При проведении гормонального анализа крови выявлено сохранение повышения уровня 17-гидроксипрогестерона (811 нг/мл, норма менее 2 нг/мл).

Девочка была переведена на терапию гидрокортизоном по схеме 5 мг в 8.00, 2,5 мг в 14.00, 2,5 мг в 20.00 (суточная доза 41,7 мг/м<sup>2</sup>), флудрокортизоном по 0,05 мг 2 раза в сутки. Суточная доза гидрокортизона была снижена до 30 мг/м<sup>2</sup>, затем до 24 мг/м<sup>2</sup>. Учитывая сохраняющуюся гиперкалиемию, дозу флудрокортизона постепенно увеличили до 0,15 мг/сут.

На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика показателей биохимического анализа крови (калий 5,8 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л), массы тела (4060 г при долженствующей 4090 г). Общее состояние компенсировано. Для дальнейшего лечения девочка была выписана на амбулаторный этап по месту жительства с рекомендациями снижения суточной дозы гидрокортизона до целевых значений 10–15 мг/м<sup>2</sup> под контролем уровня 17-гидроксипрогестерона.

При уточнении семейного анамнеза мама пациентки указала на особенности физического развития, изменение состояния кожных покровов своего старшего сына А. На момент рождения сестры мальчику было 2 года 8 мес (19.04.2014 г. р.). Родители обращались к педиатру по поводу папулезных высыпаний на лице ребенка с 6-месячного возраста, высоких темпов роста. Пустулезные элементы на коже лица и верхней части спины появились после 2 лет.

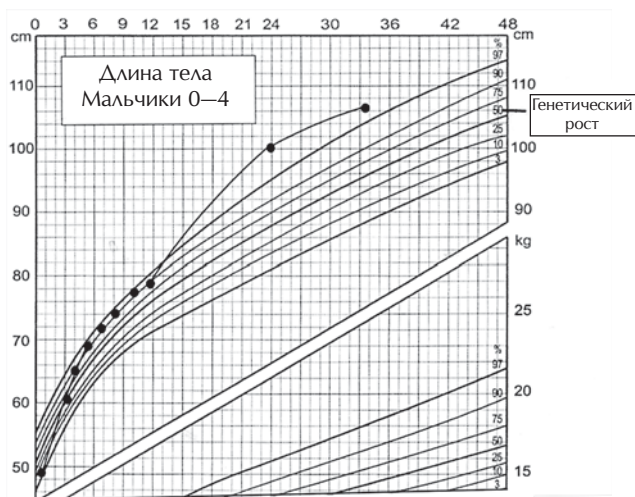


Рис. 3. Показатели динамики роста мальчика А.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первых родов. Родился на 35-й неделе гестации. При рождении рост 50 см (97 перцентиль по центильным таблицам роста недоношенных новорожденных, разработанным Т. Fenton (2013 г.) [3]), масса тела 3050 г. Нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту. Учитывая жалобы родителей, наличие сибса с ВДКН, у мальчика было проведено гормональное обследование крови. По его результатам установлено повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (более 20 нг/мл, норма до 20 нг/мл). Для уточнения диагноза и назначения лечения ребенок был госпитализирован в Республиканский детский эндокринологический центр.

При поступлении состояние средней тяжести. Рост 106 см (больше 97 перцентиля), масса тела 19 кг (больше 97 перцентиля). Индекс массы тела 16,9 кг/м<sup>2</sup>. Физическое развитие очень высокое, гармоничное. Кожные покровы нормальной окраски, на лице, шее, верхней части спины обильная угревая сыпь. Стадия полового развития по Таннеру: Ах<sub>1</sub>Р2<sub>1</sub>, Ма<sub>1</sub>, G<sub>1</sub>, testis<sub>2/мл</sub>. Кожа мошонки пигментирована, длина полового члена 7 см.

Динамика роста с рождения отражена на рис. 3. Костный возраст соответствовал 6 годам 10 месяцам при паспортном 2 года 9 месяцев. Прогнозируемый рост (159 см) был значительно ниже генетического (177 см).

При гормональном обследовании крови выявлены высокие показатели тестостерона (12,6 нмоль/л, норма до 5 нмоль/л) и 17-гидроксипрогестерона (299,8 нг/мл, норма до 2 нг/мл), снижение концентрации кортизола (158,6 нмоль/л, норма 170–720 нмоль/л). Несмотря на высокие темпы роста, показатель инсулиноподобного фактора роста 1 не превышал возрастную норму (132,9 мкг/л, норма 26–280 мкг/л).

В биохимическом анализе крови уровни электролитов были в норме: натрий 143 ммоль/л (норма 132–145 ммоль/л), калий 4,5 ммоль/л (норма 3,1–5,1 ммоль/л).

*Данные инструментального обследования.* УЗИ органов мошонки: правое яичко — длина 14,4 мм, ширина 8 мм, толщина 8 мм; левое яичко — длина 14,4 мм, ширина 6 мм, толщина 9 мм. Кровоток в обоих яичках удовлетворительный, придатки с обеих сторон без особенностей. Заключение: увеличение тестикулярного объема по сравнению с возрастными нормами, соответствует 5–6 годам. УЗИ органов брюшной полости: эхоскопически умеренная гепатомегалия. Желчный пузырь, поджелудочная железа без видимых эхоструктурных изменений. УЗИ надпочечников: эхоскопически область надпочечников без патологии.

На основании клинических проявлений (быстрые темпы роста, появление акне в раннем возрасте, увеличение полового члена на фоне допубертатного объема яичек), опережения костного воз-

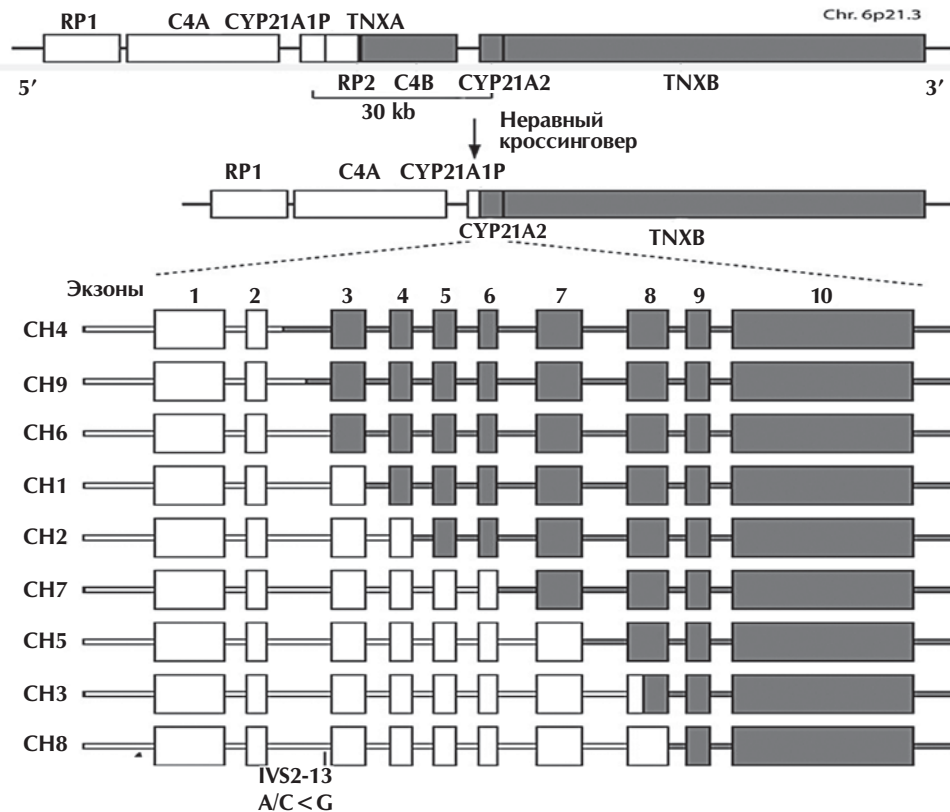


Рис. 4. Схема образования гена CYP21A1P/CYP21A2 при делеции 30 кб гена и виды химерных генов [9]

раста, данных гормонального обследования (повышенные уровни 17-гидроксипрогестерона, тестостерона), лабораторных данных (нормальных показателей уровней электролитов) мальчику был выставлен диагноз «врожденная дисфункция коры надпочечников, вирильная форма».

Ребенку была назначена терапия гидрокортизоном по схеме 5 мг в 8.00, 2,5 мг в 13.00, 2,5 мг в 22.00 (суточная доза 13,3 мг/м<sup>2</sup>). На третий день отмечали улучшение состояния кожи лица: постепенное угасание угревой сыпи, новых элементов не появлялось. Мальчик был выписан для дальнейшего наблюдения и лечения на амбулаторный этап по месту жительства с рекомендациями снижения суточной дозы гидрокортизона до целевых значений 7–10 мг/м<sup>2</sup> под контролем уровня 17-гидроксипрогестерона.

У детей проведено молекулярно-генетическое обследование. Несмотря на различие клинических форм заболевания, у обоих пациентов установлено компаундное гетерозиготное носительство делеции 30 кб гена CYP21A2 и мутации I2G(IVS2-13A/C<G).

Однонуклеотидные варианты мутаций сайта сплайсинга во втором интроне – частые генные нарушения (23–30 %) при классических формах ВДКН [9]. Замена нуклеотида А или С на G в 655 (13) положении приводит к aberrантному сплайсингу интрона, сдвигу рамки считывания матричной РНК и преждевременному окончанию транс-

ляции белка [1]. У 80–90 % пациентов, гомозиготных по мутации во втором интроне, наблюдается сольтеряющая форма заболевания [9, 12]. В остальных случаях возможна простая вирильная форма. Отсутствие четкой связи генотипа и фенотипа при мутации I2G связывают с вариабельностью факторов сплайсинга РНК мутантного гена, возможностью альтернативного сплайсинга и, как следствие, частичным сохранением экспрессии гена [12].

Делеция 30 кб гена составляет 20–30 % мутантных аллелей гена 21-гидроксилазы [12]. Делеция затрагивает 3'-конец CYP21A1P, TNXA, RP2, C4B и 5'-конец CYP21A2, в результате образуется химерный ген CYP21A1P/CYP21A2 (рис. 4). В зависимости от места слияния фрагментов CYP21A2 и CYP21A1P выделяют девять видов химерных генов (CH-1–CH-9) [9]. Нумерация составлена по хронологии их открытия. В семи из них второй интрон целиком принадлежит фрагменту CYP21A1P, следовательно, несет в себе мутацию IVS2-13A/C<G. Эти химерные гены названы «классическими», так как связаны с полной потерей активности 21-гидроксилазы и развитием сольтеряющей формы ВДКН. В CH-4 и CH-9 слияние фрагментов гена и псевдогена происходит проксимальнее мутации во втором интроне (см. рис. 4), поэтому при этих вариантах возможно сохранение синтеза 21-гидроксилазы и наблюдаются более мягкие формы заболевания.

Они встречаются в не более чем 3 % случаев делеции 30 кб гена [2].

### Выводы

Представленный нами клинический случай является примером вариабельности клинических форм дефицита 21-гидроксилазы на фоне идентичных мутаций. В настоящее время представляется перспективным изучение связи фенотипа и генотипа при ВДКН. Возможность пред-

сказать наиболее вероятную форму заболевания может быть использована при пренатальной диагностике, медико-генетическом консультировании. Выявление мутаций, связанных с классическими формами ВДКН у плода, особенно женского пола, позволят начать пренатальное лечение и предотвратить вирилизацию наружных половых органов. В случаях расхождения клинических форм заболевания и генотипа можно рекомендовать секвенирование гена 21-гидроксилазы.

**Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — Н.В. Волкова, А.В. Солнцева, Н.М. Кизевич; сбор и обработка материала — Н.В. Волкова, Н.М. Кизевич; написание текста — Н.В. Волкова, А.В. Солнцева; редактирование — А.В. Солнцева.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anastasovska V., Kocova M. Intron 2 splice mutation at CYP21 gene in patients with congenital adrenal hyperplasia in the Republic of Macedonia // *BJMG*. — 2010. — 13. — P. 27–33.
2. Chen W., Xu Z., Sullivan A. et al. Junction site analysis of chimeric CYP21A1P/CYP21A2 genes in 21-hydroxylase deficiency // *Clinical Chemistry*. — 2012. — 58. — P. 421–430.
3. Fenton T.R., Kim J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // *BMC Pediatr*. — 2013. — 20. — P. 13–59.
4. Hong G., Park H.-D., Choi R. et al. CYP21A2 mutation analysis in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia using complementary methods: sequencing after long-range PCR and restriction fragment length polymorphism analysis with multiple ligation-dependent probe amplification assay // *Ann. Lab. Med.* — 2015. — 35 (5). — P. 535–539.
5. Jin-Ho C., Gu-Hwan K., Han-Wook Y. et al. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2016. — 21 (1). — P. 1–6.
6. Joint ESPE/LWPES CAH working group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm. Res.* — 2002. — 58. — P. 188–195.
7. Lee H.H. Variants of the CYP21A2 and CYP21A1P genes in congenital adrenal hyperplasia // *Clin. Chim. Acta.* — 2013. — 418. — P. 37–44.
8. Levine L.S. Congenital Adrenal Hyperplasia // *Pediatrics in Review*. — 2000. — 21. — P. 159–171.
9. New M., Abraham M., Gonzalez B. et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2013. — Feb 12. — 110 (7). — P. 2611–2616.
10. New M., Gertner J.M., Speiser P.W. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1988. — 12. — P. 79–88.
11. New M., Lekarev O., Lin-Su K. et al. Congenital adrenal hyperplasia. — 2013. — Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/> (Accessed 19 February 2017).
12. Nimkarn S., Gangishetti P.K., Yau M. et al. 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia — 2016. — Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/> (Accessed 19 February 2017).
13. Riepe F.G., Sippell W.G. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Rev. in Endocr. and Met. Disorders*. — 2007. — 8. — P. 349–363.
14. Speiser P.W., White P.C. Congenital adrenal hyperplasia // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349 (8). — P. 776–788.
15. Sperling M.A. *Pediatric Endocrinology*. — 3rd ed. — New York: Alan R. Liss; 2007. — 788 p.
16. Tajima T., Fukushi M. Neonatal mass screening for 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Pediatr. Endocrinol.* — 2016. — 25 (1). — P. 1–8.
17. White P.C., Grossberger D., Onufer B.J. et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1985. — 82. — P. 1089–1093.

## Клінічний випадок різних форм вродженої дисфункції кори наднирників у сибсів

Н.В. Волкова<sup>1</sup>, А.В. Солнцева<sup>2</sup>, Н.М. Кізович<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

<sup>2</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

Вроджена дисфункція кори наднирників — це група захворювань з автосомно-рецесивним типом успадкування, в основі яких лежить дефект одного з ферментів, які беруть участь у синтезі кортизолу й альдостерону. До 90–95 % усіх форм вродженої дисфункції кори наднирників припадає на дефіцит 21-гідроксилази. Відомо понад 140 мутацій, що викликають дефіцит 21-гідроксилази, які зумовлюють різну ступінь порушення активності ферменту та фенотипові особливості пацієнта. Сьогодні вважаємо перспективним вивчення зв'язку фенотипу й генотипу при вродженій дисфункції кори наднирників. У статті представлено власне спостереження різних форм вродженої дисфункції кори наднирників у сибсів на тлі ідентичних мутацій.

**Ключові слова:** діти, вроджена дисфункція кори наднирників, сільвитратна форма, проста вірильна форма, мутації.

## Clinical case of different forms of congenital adrenal hyperplasia in siblings

N.V. Volkava<sup>1</sup>, A.V. Solntsava<sup>2</sup>, N.M. Kizevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Second City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk

Congenital adrenal hyperplasia is a group of diseases inherited in an autosomal recessive fashion and caused by a defect in one of the enzymes involved in synthesis of cortisol and aldosterone. Up to 90–95 % of all forms of congenital adrenal hyperplasia accrue to 21-hydroxylase deficiency. There are more than 140 mutations known to cause 21-hydroxylase deficiency. They precondition various degrees of enzyme activity disorder as well as phenotypic features of patients. At present we see potential in studying a connection between phenotype and genotype in presence of congenital adrenal hyperplasia. In the article we present our own assessment of different forms of congenital adrenal hyperplasia in siblings against the background of identical mutations.

**Key words:** children, congenital adrenal hyperplasia, salt wasting form, simple virile form, mutations.