

## СЛУЧАЙ ТЕСТИКУЛЯРНОГО НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XX, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МНИМЫМ СИНОНИМИЧНЫМ ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *WT1*: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ВНУТРИУТРОБНОЙ ВИРИЛИЗАЦИИ У ДЕВОЧКИ

© А.А. Буянова<sup>1</sup>, И.Г. Воронцова<sup>2</sup>, А.Ф. Самитова<sup>1</sup>, Ю.А. Василиадис<sup>1</sup>, Е.Е. Петрайкина<sup>2</sup>, Е.С. Демина<sup>2</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российская детская клиническая больница, Москва, Россия

<sup>3</sup>Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия

Термин нарушения формирования пола (НФП) объединяет группу врожденных состояний, при которых имеет место несоответствие между хромосомным и (или) гонадным полом и строением половых органов. К одной из групп НФП относятся тестикулярные нарушения при кариотипе 46,XX (ТНФП\_46,XX), в структуре которой выделяют формы, обусловленные транслокацией гена *SRY*, и более редко — *SRY*-негативные формы. В настоящем сообщении нами представлено наблюдение пациента с *SRY*-негативным ТНФП\_46,XX, у которого первоначально состояние расценивалось как вирильная форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), затем — как идиопатическая внутриутробная вирилизация у девочки. На фоне вирилизации в возрасте 11 лет было заподозрено наличие тестикулярной ткани. При молекулярно-генетическом обследовании (полноэкзомное секвенирование с валидацией методом Сэнгера) был обнаружен *de novo* вариант в экзоне 9 гена *WT1* (chr11:32413528T>C), который по предсказаниям не приводил к изменению аминокислотной последовательности (p.Thr479=, NM\_024426.6), однако нарушал сплайсинг, результатом чего было характерное для ТНФП\_46,XX изменение С-концевого домена *WT1*. После верификации диагноза проведена гонадэктомия и назначена заместительная терапия эстрогенами. Таким образом, нами описан пациент с редкой формой ТНФП\_46,XX, обусловленного вариантом в гене *WT1*. Представленное наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации при женском кариотипе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нарушения формирования пола; вирилизация; *WT1*; синдром де ля Шапеля; 46,XX тестикулярное нарушение формирования пола.

## A CASE OF 46,XX TESTICULAR DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT DUE TO AN APPARENT SYNONYMOUS VARIANT IN THE *WT1* GENE: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE VIRILIZATION SYNDROME IN A GIRL

© Anastasiia A. Buyanova<sup>1</sup>, Inna G. Vorontsova<sup>2</sup>, Alina F. Samitova<sup>1</sup>, Iuliia A. Vasiliadis<sup>1</sup>, Elena E. Petraykina<sup>2</sup>, Elena S. Demina<sup>2</sup>, Anatoliy N. Tiulpakov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Center for High-Precision Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, Moscow, Russia

Disorders of sex development (DSD) represent a group of congenital conditions in which there is a discrepancy between the chromosomal and (or) gonadal sex and the structure of the genitals. Within the DSD there is a subgroup of 46,XX testicular DSD (46,XX TDSD), which may be caused by the translocation of the *SRY* gene, and more rarely — due to other causes (*SRY*-negative forms). In this report, we present an observation of a patient with *SRY*-negative 46,XX TDSD, in whom the condition was initially regarded as a virile form of congenital adrenal hyperplasia, then as idiopathic intrauterine virilization in a girl. Due to the development of virilization at the age of 11, the presence of testicular tissue was suspected. Molecular genetic analysis (whole exome sequencing with Sanger validation) revealed a *de novo* variant in exon 9 of the *WT1* gene (chr11:32413528T>C), which, according to predictions, did not lead to a change in the amino acid sequence (p.Thr479=, NM\_024426.6), but disrupted splicing, resulting in a previously described in 46,XX TDSD a change in the C-terminal domain of *WT1*. After verification of the diagnosis, a gonadectomy was performed and estrogen replacement therapy was prescribed. Thus, we have described a patient with a rare form of 46,XX TDSD caused by a variant in the *WT1* gene. The presented observation illustrates the difficulties of differential diagnosis of intrauterine virilization syndrome in female karyotype.

**KEYWORDS:** disorders of sex development; virilization; *WT1*; de la Chapelle syndrome; 46,XX testicular disorder of sex development.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Термин нарушения формирования пола (НФП) объединяет группу врожденных состояний, при которых имеет место несоответствие между хромосомным и (или) гонадным полом и строением половых органов [1]. У млекопитающих дифференцировка пола в период внутриутробного развития является чрезвычайно сложным процессом, затрагивающим поэтапное включение разнообразных транскрипционных факторов, оказывающих как активирующее, так и супрессирующее воздействие. У человека до 6-й недели гестации гонада бипотенциальна, и ее дальнейшая дифференцировка в яичко или яичник зависит от хромосомного пола и происходит на фоне конкурентного взаимодействия так называемых протестикулярных и проовариальных факторов [2]. Ведущая роль в дифференцировке яичка принадлежит транскрипционному фактору SRY. Данный белок, кодируемый одноименным геном на коротком плече Y-хромосомы в локусе Yp11.2, активирует транскрипцию генов группы SOXE, прежде всего SOX9, что запускает процессы, инициирующие формирование яичка, а также оказывает репрессивное воздействие на проовариальное развитие [3]. В отсутствие SRY активируются несколько сигнальных путей с участием проовариальных генов, таких как WNT4/RSPO1, FOXL2 и RUNX1 [3].

Следует отметить, что наличие кариотипа 46,XX полностью не исключает закладку тестикулярной ткани. В структуре НФП 46,XX выделяют группу тестикулярных и овотестикулярных нарушений, когда при «женском» кариотипе происходит дифференцировка гонад в яичко или овотестис соответственно [4]. Нередко при таких состояниях выявляется транслокация гена SRY, как правило на хромосому X, однако у части пациентов ген SRY отсутствует. Механизм закладки яичка при SRY-негативных формах тестикулярного НФП 46,XX (ТНФП\_46,XX) не всегда очевиден. В ряде случаев он может быть объяснен повышенной экспрессией генов, которые в норме активируются SRY, что наблюдается, например, при дупликациях в регуляторной области SOX9 [5]. Между тем причиной ТНФП\_46,XX могут быть и патогенные варианты в других генах, отличных от генов группы SOXE. К их числу относятся описанные недавно варианты, затрагивающие консервативный C-концевой домен транскрипционного фактора WT1 [6, 7].

Нами представлено описание клинического случая, первоначально расцениваемого как вирильная форма ВДКН, а затем как идиопатическая внутриутробная вирилизация у девочки. Диагноз был уточнен при проведении полноэкзомного секвенирования, при котором был выявлен вариант в гене WT1 с типичной локализацией для ТНФП\_46,XX.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребенок от третьей беременности. Роды 2-е срочные, вес — 3460 г, рост — 53 см. Неправильное строение наружных гениталий выявлено при рождении. На 7-е сутки переведена в стационар для обследования, где на основании проявлений вирилизации, данных кариотипа (46,XX) и повышения уровня тестостерона (4,9 нмоль/л) установлен диагноз: ВДКН, вирильная форма. Одна-

ко, учитывая отсутствие электролитных нарушений и нормальный уровень 17ОНП в крови (при скрининге — 3,8 нмоль/л, ретест — 8,6 нмоль/л), от терапии глюкокортикоидами было решено воздержаться.

При стационарном обследовании в возрасте 10 мес была констатирована III ст. вирилизации по Прадеру. ДНК-анализ на ген SRY был отрицательный. При гормональном обследовании: АКТГ — 16,6 пг/мл (0–46), 17ОНП — 0,7 нмоль/л (0,1–2,9), ренин — 5,1 нг/мл/ч (1,9–6,0), кортизол — 159 нмоль/л (130–640), ЛГ — 0,3 Ед/л (0,1–3,9), ФСГ — 4,7 Ед/л (0,6–6,1), тестостерон базальный <0,35 нмоль/л (0,1–0,4), тестостерон на 3-дневной пробе с хорионическим гонадотропином (ХГ) — 3,7 нмоль/л. Полученные результаты позволили исключить ВДКН. Предварительный диагноз: «Дисгенезия гонад? Идиопатическая внутриутробная вирилизация?» В возрасте 1,5 года выполнен 1-й этап феминизирующей пластики. В последующем наблюдалась амбулаторно. При контрольных стационарных обследованиях состояние без существенной динамики.

Повторное обращение в возрасте 11 лет 9 мес в связи с жалобами на увеличение клитора, огрубление голоса. При поступлении: рост — 150 см (SDS роста: 0,35), вес — 44 кг (SDS ИМТ: +0,63). В соматическом статусе без особенностей. Половое развитие по Таннеру В1Р2. Наружные гениталии: гипертрофия головки клитора, половые губы увеличены в размерах, мошонкообразные, вульва не эстрогенизирован, не гиперемирован, визуализируется вход во влагалище, сформированный оперативным путем. Костный возраст: соответствует 11,5 года. При УЗИ органов малого таза определены матка (27\*8\*13 мм) и яичники (правый 15\*10 мм, левый 14\*8 мм) без выраженного фолликулярного аппарата. При гормональном обследовании: ЛГ — 8,92 МЕ/л, (0–4,3), ФСГ — 40,07 МЕ/л (0,3–7,8), эстрадиол <36,70 пмоль/л (0–345), тестостерон — 12,76 нмоль/л (0–0,98), дегидроэпиандростерон-сульфат — 0,84 мкмоль/л (0,9–7,3), бета-ХГЧ — 0,24 МЕ/л (0–4,7), СА-125 — 8,96 Ед/мл (0–35), альфафетопротеин — 0,54 МЕ/мл (0–7,29). В качестве вероятной причины внутриутробной вирилизации рассматривался дефицит ароматазы. Для оценки состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы пациенту была назначена пробная терапия эстрогенами — эстрадиола валерат per os в дозе 1,0 мг — 1 нед., затем 2,0 мг — 1 нед. Гормональные показатели через 2 нед. терапии эстрогенами: ЛГ — 3,4 МЕ/л, ФСГ — 16,4 МЕ/л, эстрадиол — 139,7 пмоль/л, тестостерон — 1,7 нмоль/л. Динамика гормональных показателей свидетельствовала о сохранной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в ответ на лечение эстрогенами.

Для уточнения диагноза проведена молекулярно-генетическая диагностика. После получения информированного согласия родителей произведено выделение геномной ДНК из образца периферической крови пациента с использованием наборов Qiagen. Пробоподготовка включала ультразвуковую фрагментацию геномной ДНК (Covaris S220) и обогащение библиотек фрагментов ДНК последовательностями экзонов с помощью зондов Agilent All Exon v8 по лабораторному протоколу [8]. Секвенирование белок-кодирующих последовательностей осуществлялось методом парно-концевых прочтений на приборе G-400 (MGI Tech) по протоколу

производителя. Для анализа данных использован автоматизированный пайплайн, написанный на языке python3, включающий в себя несколько этапов. Оценку качества секвенирования проводили программой FastQC v0.11.9, разбалансированные основания в начале прочтений были удалены программой BBDuk v38.96. Выравнивание прочтений на референсную сборку генома человека GRCh37/hg19 осуществлялось при помощи bwa-mem2 v2.2.1. Дубликаты были маркированы программой Picard v2.22.4 и исключены из дальнейшего анализа. Коллинг вариантов осуществлялся с помощью bcftools mpileup v1.9 и Strelka2 v2.9.2 с получением файлов формата vcf. Они были нормализованы программой vt normalize v0.5772 и отфильтрованы по таргетным ре-

гионам, расширенным на  $\pm 100$  пар оснований с каждого конца. Метрики покрытия были получены программой Picard v2.22.4. Аннотация полученных вариантов была реализована при помощи ANNOVAR. Анализ числа копий (инсерций и делеций) проводился с помощью CNVkit, аннотация полученных вариантов числа копий в соответствии с критериями ACMG [9]. Интерпретация клинической значимости выявленных вариантов производилась в соответствии с критериями ACMG [10, 11] с использованием баз данных вариантов и литературных источников. В результате ДНК-анализа у пациента обнаружен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 9 гена *WT1* (chr11:32413528T>C) в гетерозиготном состоянии (p.Thr479=, NM\_024426.6).

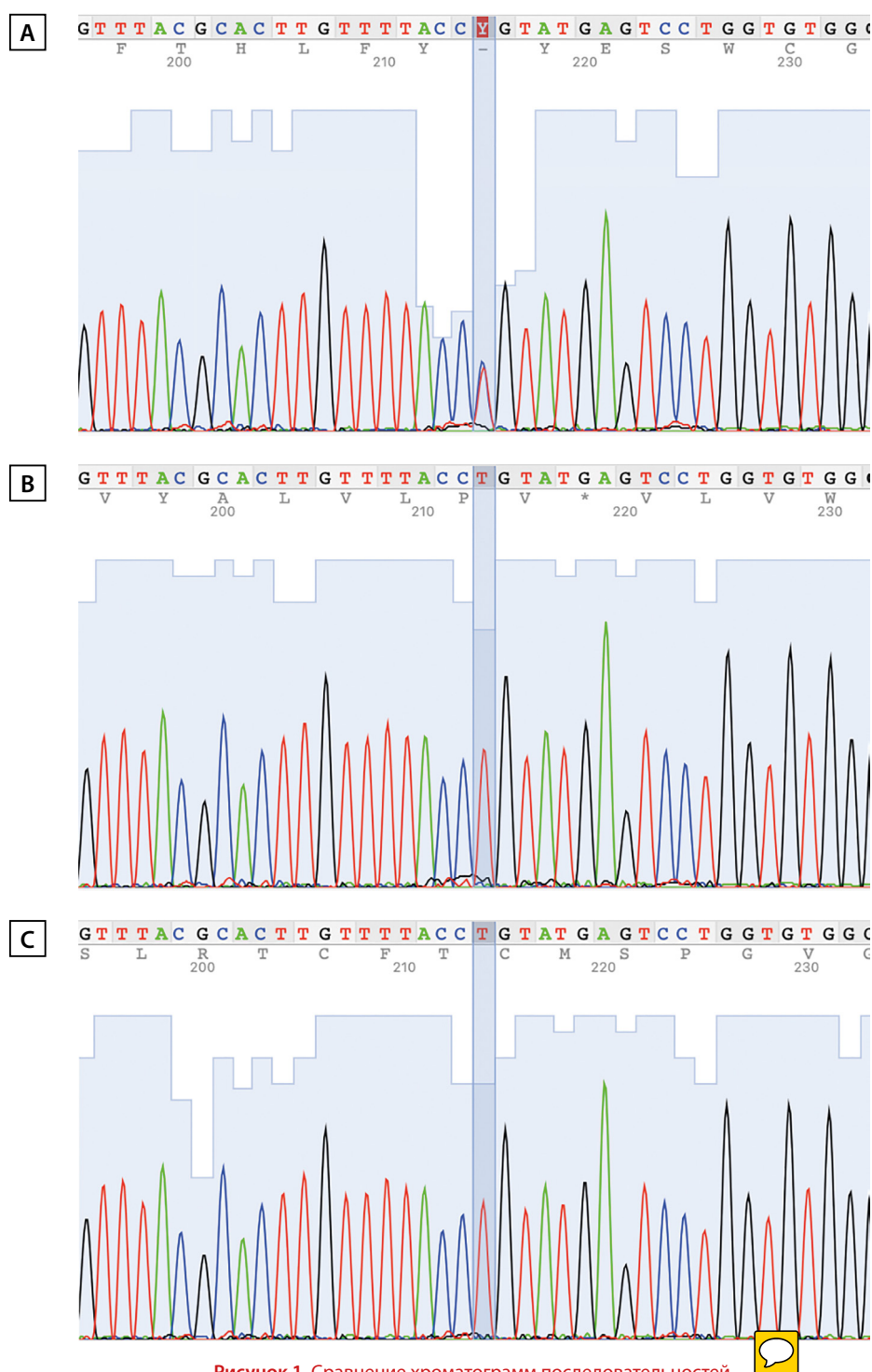


Рисунок 1. Сравнение хроматограмм последовательностей.

А — пациент, В — отец пациента, С — мать пациента.

Праймеры, необходимые для валидации гена *WT1* у родителей, а также для подтверждения найденного варианта у пациента с помощью секвенирования по Сэнгеру, были разработаны с использованием Primer3Plus. ПЦР проводили в конечном объеме 25 мкл с использованием 50x Tertsus полимеразы (Evrogen), 0,5 мкл 50x dNTP, по 1 мкл каждого праймера с концентрацией 10 мкМ и 50 нг геномной ДНК. Полученные ампликоны длиной 582 п.н. очищали с помощью магнитных частиц KAPA HyperPure Beads (Roche). Секвенирование образцов методом Сэнгера проводилось на генетическом анализаторе 3500xL Applied Biosystems в компании «Евроген».

Полученные результаты подтвердили отсутствие мутации у родителей и позволили установить диагноз ТНФП\_XX.

В возрасте 11 лет 10 мес пациентке проведена операция. При лапароскопии тело матки определено по средней линии, в виде соединительнотканного тяжа, маточные трубы не определяются, в латеральных каналах за подвздошными сосудами с обеих сторон визуализированы гонады, правая — 20\*10\*22 мм, левая — 28\*15\*25 мм, серой окраски, овальной формы, поверхность гладкая, с окружающими тканями не спаяна. Произведена двусторонняя гонадэктомия. При гистологическом исследовании определена ткань гонад, представленная многочисленными тесно расположенными семенными канальцами, в которых определяются клетки Сертоли, некоторые канальцы атрофированы, гиалинизированы, между канальцами определяются клетки Лейдига. Пациентка выписана на терапии эстрогенами — эстрадиола валерат 0,5 мг/сут с последующим повышением дозы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное нами наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики НФП. В классификации моногенных форм НФП, предложенной европейскими экспертами, выделяют состояния с избытком андрогенов при женском кариотипе (46,XX DSD with androgen excess) [4], к которым относятся несколько форм ВДКН (гены *CYP21A2*, *CYP11B1*, *HSD3B2*, *POR*), резистентность к глюкокортикоидам (*NR3C1*), резистентность к эстрогенам (*ESR1*) и дефицит ароматазы (*CYP19A1*). ВДКН является, безусловно, самой частой причиной внутриутробной вирилизации у девочек, однако отсутствие повышения 17ОНР в крови при нормальных уровнях кортизола и АКТГ позволили исключить данный диагноз, в том числе его редкие формы. Вирилизация и повышение уровня андрогенов при резистентности к глюкокортикоидам сопровождаются также повышением концентраций кортизола и АКТГ, что не отмечалось при обследовании пациента. Дефект рецептора к эстрогенам (*ESR1*) был также исключен на основании низкого уровня эстрадиола. Что касается дефицита ароматазы, то данный диагноз рассматривался нами как вероятный. В пользу дефицита *CYP19A1* были внутриутробная вирилизация без прогрессии после рождения, повторное повышение уровня андрогенов в период пубертата, неопределяемые концентрации эстрадиола в пубертате и эстроген-зависимое снижение уровней тестостерона и гонадотропинов. Между тем некоторые признаки

не укладывались в дефицит ароматазы, прежде всего — отсутствие увеличенных поликистозных яичников и незначительное повышение уровней гонадотропинов. Дифференциально-диагностический поиск был завершен при проведении полноэкзомного секвенирования — выявлен патогенный вариант в гене *WT1*, ассоциированный с ТНФП\_46,XX.

Ген *WT1* был локализован на коротком плече 11-й хромосомы в участке 11p13 в процессе картирования региона, делецированного при опухоли Вильмса (Wilms tumor) [12]. Белок WT1 имеет 4 основные изоформы, насчитывающие от 502 до 522 аминокислотных остатков, и представляет собой содержащий цинковые пальцы ДНК-связывающий белок (zinc finger protein), функционально являющийся транскрипционным активатором или репрессором в зависимости от тканевого или хромосомного контекста [13]. WT1 играет важную роль в процессе эмбрионального развития мочеполовой системы и мезотелиальных тканей [14], и нарушения его функции ассоциированы с широким спектром врожденной патологии почек и НФП. Герминальные мутации в гене *WT1* описаны при опухоли Вильмса, тип 1 [15], синдроме Дениса-Драша (сочетание опухоли Вильмса, НФП 46,XY и гломерулонефрита) [16], синдроме Фрезье (сочетание дисгенезии гонад при кариотипе 46,XY и гломерулонефрита) [17], нефротическом синдроме, тип 4 [18], и синдроме Мичем (НФП 46,XY, врожденная диафрагмальная грыжа и возможное сочетание с удвоением влагалища, пороком сердца и легких) [19].

Патогенные варианты в гене *WT1* как причина ТНФП\_46,XX были описаны совсем недавно. Eozenou с соавт. при обследовании 78 пациентов с SRY-негативными тестикулярными или овотестикулярными НФП при кариотипе 46,XX выявили 7 случаев заболевания, обусловленных патогенными *de novo* вариантами в гене *WT1* [6]. Из 4 пациентов с ТНФП\_46,XX у 3 была IV степень вирилизации по Прадеру, и гонады (дисгенетичные яички) в брюшной полости, тогда как еще в 1 случае было правильное мужское строение наружных гениталий, и яички определялись в мошонке [6]. Примечательно, что все выявленные авторами патогенные варианты в гене *WT1* затрагивали последовательность последнего 10-го экзона, что приводило (как было доказано *in vitro*), к нарушению структурной стабильности 4-го цинкового пальца (ZF4) белка WT1 [6]. Полученные экспериментальные данные позволяют предполагать, что такие нарушения функции ZF4 приводят к относительной активации сигналинга с участием протестикулярных транскрипционных факторов (в сравнении с проовариальными), что и объясняет формирование фенотипа ТНФП\_46,XX в процессе внутриутробного развития [6].

Обнаруженный нами в ходе диагностического поиска вариант *WT1*(NM\_024426.6): с.1437A>G был ранее описан Sirokha с соавт., которые диагностировали ТНФП\_46,XX у пациента с двойственным строением наружных гениталий (2-я стадия по Прадеру) и двусторонним крипторхизмом [7]. Как и в представленном нами наблюдении, авторами было отмечено повышение тестостерона в ответ на стимуляцию ХГ. Особенностью замены с.1437A>G является то, что такой вариант аннотируется при первичном биоинформатическом анализе как синонимичный p.Thr479= (кодона ACA и ACG в положении



479 соответствуют треонину) и, как следствие, может интерпретироваться как доброкачественный. Между тем геномная позиция hg19\_chr11:32413528 соответствует предпоследней нуклеотиду одного из альтернативных экзонов гена *WT1*, и замена с.1437A>G приводит к нарушению консервативного донорного сайта сплайсинга, результатом чего, как было доказано *in vitro* [7], является удержание интрона 9 в молекуле мРНК и потеря последовательности цинкового пальца ZF4, которая в норме кодируется экзон 10. Можно отметить, что молекулярный патогенез в результате замены с.1437A>G (дисфункция ZF4) такой же, как и при описанных ранее вариантах, ассоциированных с ТНФП\_46,XX [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые в отечественной литературе нами описан случай ТНФП\_46 XX, обусловленного вариантом в гене *WT1*. Представленное наблюдение иллюстрирует сложности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации при женском кариотипе, проведение которой требует исключения ТНФП\_46,XX, в том числе SRY-негативных форм. Выявленная нами однонуклеотидная замена в гене *WT1* под-

черкивает также необходимость более пристального внимания к т.н. доброкачественным вариантам (в т.ч. синонимичным), которые не встречаются или встречаются крайне редко в референсных базах данных как казуативные. Часть из них может оказывать влияние на сплайсинг, что должно учитываться при выборе соответствующих программных модулей в процессе проведения биоинформатического анализа.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Capel B. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):675-689. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.60>
- Gonen N, Lovell-Badge R. The regulation of Sox9 expression in the gonad. *Curr Top Dev Biol.* 2019;134:223-252. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2019.01.004>
- Nicol B, Grimm SA, Chalmel F, Lecluze E, Pannetier M, et al. RUNX1 maintains the identity of the fetal ovary through an interplay with FOXL2. *Nat Commun.* 2019;10(1):5116. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13060-1>
- Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, et al; The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):R197-R206. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0256>
- Hyon C, Chantot-Bastaraud S, Harbuz R, Bhouri R, Perrot N, et al. Refining the regulatory region upstream of SOX9 associated with 46,XX testicular disorders of Sex Development (DSD). *Am J Med Genet A.* 2015;167A(8):1851-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37101>
- Eozenou C, Gonen N, Touzon MS, Jorgensen A, Yatsenko SA, et al. Testis formation in XX individuals resulting from novel pathogenic variants in Wilms' tumor 1 (*WT1*) gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(24):13680-13688. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1921676117>
- Sirokha D, Goren L, Vitrenko Y, Zelinska N, Ploski R, et al. A Novel *WT1* Mutation Identified in a 46,XX Testicular/Ovotesticular DSD Patient Results in the Retention of Intron 9. *Biology (Basel).* 2021;10(12):1248. doi: <https://doi.org/10.3390/biology10121248>
- Belova V, Pavlova A, Afasizhev R, Moskalenko V, Korzhanova M, et al. System analysis of the sequencing quality of human whole exome samples on BGI NGS platform. *Sci Rep.* 2022;12(1):609. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04526-8>
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011;13(7):680-5. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика*. — 2019. — Т.18. — №2. — 3-23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. *Medical Genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
- Rose EA, Glaser T, Jones C, Smith CL, Lewis WH, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell.* 1990;60(3):495-508. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)01231-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)01231-3)
- Hossain A, Saunders GF. The human sex-determining gene SRY is a direct target of WT1. *J Biol Chem.* 2001;276(20):16817-23. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M009056200>
- Wagner KD, Wagner N, Schley G, Theres H, Scholz H. The Wilms' tumor suppressor Wt1 encodes a transcriptional activator of the class IV POU-domain factor Pou4f2 (Brn-3b). *Gene.* 2003;305(2):217-23. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(02\)01231-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(02)01231-3)
- Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature.* 1991;353(6343):431-4. doi: <https://doi.org/10.1038/353431a0>
- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell.* 1991;67(2):437-47. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90194-4)
- Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Jaubert F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet.* 1997;17(4):467-70. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1297-467>
- Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, et al. Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):824-33. doi: <https://doi.org/10.1086/301806>
- Suri M, Kelehan P, O'Neill D, Vadayer S, Grant J, et al. WT1 mutations in Meacham syndrome suggest a coelomic mesothelial origin of the cardiac and diaphragmatic malformations. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(19):2312-20. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31924>

Рукопись получена: 24.02.2024. Одобрена к публикации: 02.04.2024. Опубликовано online: 28.02.2025.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]



**\*Петряйкина Елена Ефимовна**, д.м.н. [**Elena E. Petryaykina**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 5997-7464; e-mail: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)

**Воронцова Инна Геннадьевна** [Inna G. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 7829-546; e-mail: [vorontsova-inna@mail.ru](mailto:vorontsova-inna@mail.ru)

**Буянова Анастасия Александровна** [Anastasiia A. Buianova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7894-9222>; SPIN-код: 5725-7792; e-mail: [anastasiabuianova97@gmail.com](mailto:anastasiabuianova97@gmail.com)

**Демина Елена Степановна** [Elena S. Demina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>; SPIN-код: 8235-4652; e-mail: [demina\\_elena72@mail.ru](mailto:demina_elena72@mail.ru)

**Тюльпакوف Анатолий Николаевич**, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; SPIN-код: 8396-1798; e-mail: [anatolytiulpakov@gmail.com](mailto:anatolytiulpakov@gmail.com)

**Василиадис Юлия Андреевна** [Iuliia A. Vasiliadis]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2863-1659>; SPIN-код: 4220-2168; e-mail: [julia.vasiliadis@gmail.com](mailto:julia.vasiliadis@gmail.com)

**Самитова Алина Фаритовна** [Alina F. Samitova]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8941-7034>; SPIN-код: 2546-2793; e-mail: [alinasamitova16@gmail.com](mailto:alinasamitova16@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Буянова А.А., Воронцова И.Г., Самитова А.Ф., Василиадис Ю.А., Петряйкина Е.Е., Демина Е.С., Тюльпакوف А.Н. Случай тестикулярного нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX, обусловленный мнимым синонимичным вариантом в гене WT1: трудности дифференциальной диагностики синдрома внутриутробной вирилизации у девочки // *Проблемы эндокринологии*. — 2025. — Т. 71. — №1. — С. XX-XX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13436>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Buyanova AA, Vorontsova IG, Samitova AF, Vasiliadis YuA, Petryaykina EE, Demina ES, Tiulpakov AN. A case of 46,XX testicular disorders of sex development due to an apparent synonymous variant in the WT1 gene: difficulties of differential diagnosis of intrauterine virilization syndrome in a girl. *Problems of Endocrinology*. 2025;71(1):XX-XX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13436>