

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.43+616-008.9+616.39

Соботович В.Ф., Привалов Ю.А., Куликов Л.К.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОГЕННОГО СЕМЕЙНОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия

Описан клинический случай эндогенного гиперкортицизма у 18-летнего пациента с синдромом Иценко – Кушинга, обусловленным кортикостеромой левого надпочечника. Выполнена лапароскопическая адреналэктомия. Исследование препарата выявило пигментную нодулярную дисплазию надпочечника. Отмечен регресс симптомов гиперкортицизма, отсутствие рецидива в течение 2 лет наблюдения. Ретроспективный анализ выявил редкое наследственное заболевание – Карни-комплекс. Адреналэктомия оказалась эффективной, но вероятность рецидива сохраняется.

Ключевые слова: Карни-комплекс, пигментная нодулярная дисплазия надпочечника, синдром Иценко – Кушинга, гиперкортицизм, истинный лентигоноз, аутосомно-доминантный тип наследования

RARE CASE OF ENDOGENOUS FAMILY HYPERCORTICISM (CLINICAL CASE)

Sobotovich V.F., Privalov Y.A., Kulikov L.K.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus
of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

We described a case of an endogenous hypercorticism in 18-years old patient with Itsenko – Cushing syndrome which was caused by a hormonally active adrenal tumor of the left adrenal gland. In a clinical picture of a disease the following symptoms dominated: arterial hypertension, increase in body weight, adiposity of the trunk, hands, neck, face, strips of extensions of skin on femurs. We found multiple nevus pigmentosus of black, yellowy-brown color from 1.5 to 10 mm on lips and mucous of a mouth, skin of a face and a trunk. The hormonal research established violations of a circadian rhythm of a hydrocortisone, increase in the free hydrocortisone of blood to 749.0 nmol/24 h (reference range 123.0–626.0), urine to 1314.0 nmol/24 h (reference range 60.0–413.0). The ACTH level decreased to 1.7 pg/ml (reference range 7.0–66.0). The negative result of the night overwhelming test with Dexamethazolum is received. Multislice CT of adrenal glands revealed signs of a nodular hyperplasia of the left-hand adrenal gland. The laparoscopic adrenalectomy is made at the left. Pathoanatomical conclusion: a nodular pigmental hyperplasia of a glomerular and fascicular zone of bark of an adrenal gland with inclusion of a myelolipomatoz. In the nodular corticocytes inclusions of lipofuscin granules were found. In the postoperative period symptoms of a hypercorticism regressed, throughout two years of observation there is no recurrence. Monitoring of hormones of blood in six months: hydrocortisone 359.5 nmol/l, ACTH 7.02 pg/ml. Retrospectively, the patient displays an infrequent heritable disease – Carney complex.

The patient's mother at the age of 32 years underwent left-side adrenalectomy concerning Itsenko – Cushing disease with morphological confirmation of a nodular pigmental hyperplasia in adrenal gland. In both cases clinical convalescence occurred. Interest of the presented observation consists in its exclusive rarity. The unilateral adrenalectomy was efficient, but the probability of a recurrence of a hypercorticism and other manifestations of Carney complex remains.

Key words: Carney complex, pigmental nodular adrenal dysplasia, Itsenko – Cushing syndrome, hypercorticism, true lentiginosis, autosomal dominant inheritance

ВВЕДЕНИЕ

Карни-комплекс – редкий наследственный неопластический синдром с аутосомно-доминантным вариантом наследования, который проявляется эндокринными и неэндокринными неоплазиями. Впервые этот синдром был описан в 1985 г. группой учёных клиники Мейо (США) под руководством патолога J.A. Carney [3, 4]. В 2000 г. С.А. Stratakis установил генетическую природу данного заболевания [2, 7]. Причиной являются разнообразные мутации в гене регуляторной 1 α -субъединицы протеинкиназы A в 22-м или 24-м участке плеча q 17 хромосомы (1-й тип) или

в 16-м участке плеча p 2 хромосомы (2-й тип) [5]. Заболевание встречается у мужчин и женщин. К основным проявлениям Карни-комплекса относятся: истинный лентигоноз с постоянной локализацией пигментных пятен желто-коричневого или почти черного цвета вокруг губ, на конъюнктиве, слизистой гениталий, независимо от воздействия солнечных лучей (в отличие от веснушек); миксомы кожи или слизистых; голубые невусы; миксома сердца, зачастую являющаяся единственным фенотипическим проявлением; миксома молочной железы; двусторонняя внутрипротоковая аденома молочной железы; синдром Иценко – Кушин-

га, обусловленный первичной пигментной нодулярной гиперплазией коры надпочечников; соматотропинома с явлениями акромегалии; крупноклеточная кальцифицированная опухоль клеток Сертоли или кальцификаты в яичках; карцинома щитовидной железы или многоузловой зоб; меланотические шванномы; остеохондромиксома. Также выделяют дополнительные признаки – наличие подтвержденного диагноза Карни-комплекса у родственника первого порядка и генетически выявленную мутацию гена протеинкиназы А [1]. Для постановки диагноза Карни-комплекса необходимо наличие двух или более основных признаков или одного основного и одного дополнительного. Так как считается, что поражение надпочечников при Карни-комплексе двустороннее, золотым стандартом лечения является двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией. Однако описано нескольких случаев одностороннего поражения [6]. Всего в мире зарегистрировано около 500 случаев данного заболевания и только 3 наблюдения в России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демонстрация успешной диагностики и хирургического лечения крайне редко наблюдаемого случая семейного гиперкортицизма – Карни-комплекса.

Пациент Б., 1995 года рождения, в ноябре 2013 г. поступил в хирургическое отделение НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский» с жалобами на эпизоды повышения артериального давления до 200/110 мм рт. ст., головные боли, изменение внешности (кожные растяжки, округление овала лица, повышение массы тела), мышечную слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, гнойничковые кожные высыпания на бедрах.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Считает себя больным с 2009 г., когда был зафиксирован эпизод повышения артериального давления до 160/80 мм рт. ст., сопровождающийся выраженным ухудшением самочувствия (головокружением, тошнотой, тахикардией, головной болью). Гипертонический криз купирован в условиях стационара, генез артериальной гипертензии не был установлен. Постоянная гипотензивная терапия не назначалась, при эпизодическом контроле в амбулаторных условиях фиксировали повышение АД до 140–150/70–90 мм рт. ст. С августа 2010 г. стал отмечать изменение внешности: увеличение массы тела на 10 кг за 6 месяцев, преимущественно за счет отложения подкожной жировой клетчатки в области верхнего плечевого пояса и задней поверхности шеи, округление овала лица, появление розовых стрий на внутренней поверхности плеч, бедер. В августе 2013 г. находился на лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница». Обследование выявило нарушение суточного ритма кортизола и АКТГ, увеличение кортизола крови до 1097 нмоль/л (норма 150–660 нмоль/л), АКТГ 5 пг/мл, результат малой и большой дексаметазоновых проб отрицателен. По данным МСКТ надпочечников верифицированы признаки нодулярной гиперплазии левого надпочечника с размерами наиболее крупного узла

13 × 9,7 мм, плотностью 34 ед. НУ, после в/в усиления накопившего контраст, – до 64 ед. НУ. В правом надпочечнике изменения отсутствуют. По результатам МРТ головного мозга высказано предположение о наличии микроаденомы гипофиза.

Направлен в ФБГУ «Эндокринологический научный центр» (г. Москва) для согласования тактики ведения, где прошел стационарное обследование в отделении терапии с группой ожирения в октябре 2013 г. По данным гормонального обследования отмечено: нарушение циркадного ритма кортизола, повышение уровня свободного кортизола крови до 749,0 нмоль/сут. (норма 123,0–626,0 нмоль/сут.) и мочи – до 1314,0 нмоль/сут. (норма 60,0–413,0 нмоль/сут.); снижение уровня АКТГ до 1,7 пг/мл (норма 7,0–66,0 пг/мл), отрицательный результат ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. По данным МСКТ установлены признаки аденомы левого надпочечника (размер 10 × 11 мм, плотность 36 ед. НУ). Повторная МРТ головного мозга с контрастированием позволила полностью исключить новообразование гипофиза. Денситометрия выявила выраженную остеопению поясничного отдела позвоночника на уровне L₁–L₄. По данным УЗИ щитовидной железы эхографические признаки патологии не установлены. Выставлен диагноз: синдром Иценко – Кушинга. Кортикостерома левого надпочечника. Остеопения поясничного отдела позвоночника. Артериальная гипертензия 1 ст.

Рекомендовано хирургическое лечение – адреналэктомия слева.

Повторно госпитализирован в ноябре 2013 г. в хирургическое отделение НУЗ ДКБ на ст. Иркутск-Пассажирский. Дополнительно к анамнезу установлено, что матери больного в возрасте 32 лет была выполнена адреналэктомия слева по поводу синдрома Иценко – Кушинга. После операции все проявления гиперкортицизма у нее регрессировали. Патогистологическое заключение исследованного макропрепарата матери (рис. 1): узелковая пигментная гиперплазия левого надпочечника.



Рис. 1. Макропрепарат левого надпочечника матери пациента Б.

ДАнные ОСМОТРА И ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

При осмотре пациента выявлены изменения внешности по кушингоидному типу: лунообразное лицо, плетора, «буйволиный горбик», диспластическое ожирение, гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей, розовые стрии на внутренней поверх-



Рис. 2. Внешний вид больного Б. до операции.



ности плеч и бёдер (рис. 2). Также были обнаружены множественные пигментные пятна желто-коричневого и почти черного цвета диаметром от 1,5 до 10 мм на туловище и лице, с преимущественной локализацией на губах и слизистой рта (рис. 3).

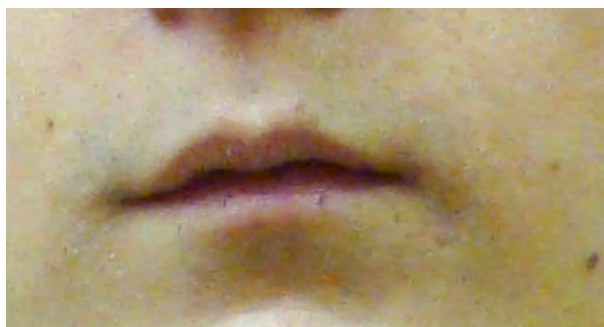


Рис. 3. Лентигиноз у больного Б.

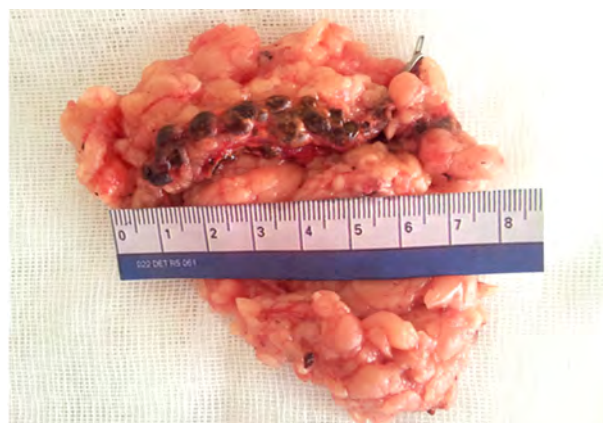


Рис. 4. Макропрепарат левого надпочечника пациента Б.

КОММЕНТАРИИ ПО ВЫЯВЛЕННЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ

Аналогичные проявления лентигиноза были ранее обнаружены и у матери пациента в 2005 г. С учетом фактора наследственности заподозрен Карни-комплекс, ассоциированный с эндогенным гиперкортицизмом, и предположено, что у пациента, как и у его матери, имеет место первичная пигментная гиперплазия левого надпочечника. От генетического тестирования семья Б. отказалась.

ПРОВЕДЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО РЕЗУЛЬТАТЫ

11.11.2013 г. пациенту Б. произведена операция – левосторонняя лапароскопическая адреналэктомия. Макропрепарат представлял собой надпочечник с множественными узлами коричневого цвета размерами от 5 до 15 мм (рис. 4).

Патолого-гистологическое заключение: узелковая пигментная гиперплазия клубочковой и пучковой зон коры надпочечника с включениями миелипоматоза (рис. 5). В кортикоцитах узлов обнаружены включения гранул пигмента липофусцина.

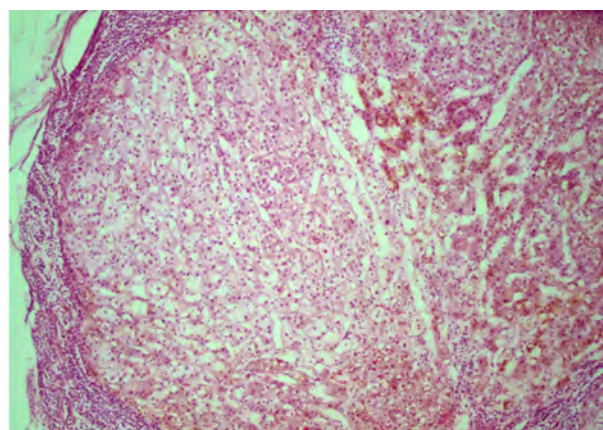


Рис. 5. Микропрепарат: узелковая пигментная гиперплазия клубочковой и пучковой зон коры надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×40.

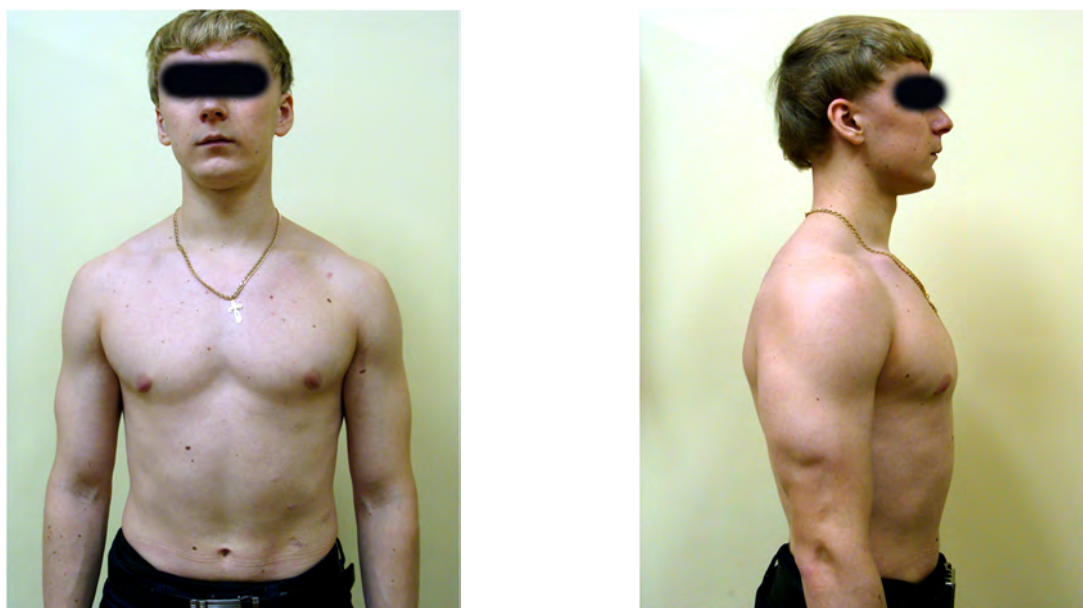


Рис. 6. Внешний вид больного Б. через 1 год после операции.

Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Через 3 месяца после операции отмечено снижение веса на 4 кг, побледнение кожных растяжек на бедрах и плечах, нормализация артериального давления. Контроль гормонов крови через полгода: кортизол – 359,5 нмоль/л (норма 138–690 нмоль/л), АКТГ – 7,02 пг/мл. Клинических данных, свидетельствующих о рецидиве синдрома Иценко – Кушинга, нет. При контрольных осмотрах в мае и декабре 2014 г. проявления синдрома Иценко – Кушинга отсутствуют. Стрии на бедрах и внутренних поверхностях плеч бледные, кожа лица не гиперемирована, подкожно-жировой слой на туловище распределен равномерно (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациента диагностированы проявления эндогенного гиперкортицизма в сочетании с лентицинозом. Морфологическим субстратом синдрома Иценко – Кушинга явилась пигментная узловатая гиперплазия левого надпочечника. Хотя генетическое тестирование провести не удалось, совместно с генетиком на основании клинической картины и отягощенной наследственности установлен диагноз Карни-комплекса. Односторонняя адреналэктомия привела к регрессу всех проявлений эндогенного гиперкортицизма у больного и его матери. Предположительно поражение надпочечника в данном случае является односторонним, но вероятность рецидива синдрома Иценко – Кушинга и появления других симптомов Карни-комплекса сохраняется в будущем. В связи с этим очевидна необходимость регулярного диспансерного наблюдения за пациентом Б. с целью своевременного выявления и лечения возможных признаков патологии со стороны сердца, кожи, сохранённого надпочечника и других органов эндокринной системы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Орлова Е.М., Карева М.А. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 3. – С. 22–30.

Orlova EM, Kareva MA. (2012). Carney complex – a syndrome of multiple endocrine neoplasias [Karni-kompleks – sindrom mnozhestvennykh endokrinnnykh neoplaziy]. *Problemy endokrinologii*, (3), 22-30.

2. Орлова Е.М., Карева М.А., Захарова Е.Ю., Полякова Г.А., Поддубный И.В., Толстов К.Н., Меликян М.А., Калинин Н.Ю., Удалова Н.В., Петеркова В.А. Три случая Карни-комплекса у детей: клинические и молекулярно-генетические особенности Карни-комплекса у детей (первое описание в России) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 5. – С. 50–56.

Orlova EM, Kareva MA, Zakharova EY, Polyakova GA, Poddubniy IV, Tolstov KN, Melikyan MA, Kalinchenko NY, Udalova NV, Peterkov VA. (2012) Three cases of Carney complex in children: clinical, molecular and genetic features of Carney complex in children (the first description in Russia) [Tri sluchaya Karni-kompleksa u detey: klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti Karni-kompleksa u detey (pervoe opisanie v Rossii)]. *Problemy endokrinologii*, (5), 50-56.

3. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. (1985). The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*, 64 (4), 270-283.

4. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. (1986). Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Mayo Clin. Proc.*, 61, 165-172.

5. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA. (2000). Mutations of the gene encoding the protein kinase A type

I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat. Genet.*, 26, 89-92.

6. Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA. (1997). Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney

complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82 (4), 1274-1278.

7. Stratakis CA, Kirshner LS, Carney JA. (2001). Clinical and molecular features of the Carney complex, diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 86 (9), 4041-4046.

Сведения об авторах Information about the authors

Соботович Владимир Филиппович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 63-81-56; e-mail: giuv.surgery@ya.ru)

Sobotovich Vladimir Filippovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 63-81-56; e-mail: giuv.surgery@ya.ru)

Привалов Юрий Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Privalov Yury Anatolyevich – Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Surgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Куликов Леонид Константинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Kulikov Leonid Konstantinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Surgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education