

Журавлев В. А.¹, Чайковская А. М.², Акмырадов С. Т.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Случай акромегалии у одного из монозиготных близнецов

В 2017 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) опубликовало 4-е издание классификации ВОЗ опухолей эндокринных органов, согласно которому 15% всех внутричерепных новообразований приходится на аденомы гипофиза, из них 11,8% составляют соматотропиномы [1].

Среди взрослых в 95% случаев возникновение соматотропином носит спорадический характер, а 5% связано с генетическими изменениями, в то время как среди детей 50% приходится на семейные случаи, связанные с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа, синдромом МакКьюна – Олбрайта, комплексом Карни, X-LAG-синдромом, AIP-мутацией [2].

Акромегалия – хроническое заболевание, обычно возникающее в результате гиперсекреции гормона роста доброкачественной аденомой гипофиза, приводящее к чрезмерной выработке инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в печени.

Заболеваемость составляет 3–4 случая на миллион в год, а частота встречаемости – 40–125 человек на миллион населения. Однако целый ряд исследований последних лет показал, что распространенность этого заболевания составляет до 1034 случаев на миллион населения [3]. Несмотря на широкий выбор методов диагностики и лечения данной патологии, смертность больных акромегалией в 2–4 раза выше, чем в общей популяции: при отсутствии лечения около 50% больных умирает в возрасте до 50 лет, в половине случаев – от сердечно-сосудистых осложнений. Своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют сократить смертность в 2–5 раз [4].

Для терапии акромегалии используют хирургический, медикаментозный и лучевой методы лечения. Золотым стандартом является эндоскопическая трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Данная манипуляция позволяет достичь ремиссии в 80% при микроаденомах и 50% при макроаденомах [5]. Ряд ретроспективных исследований за

2020 г. демонстрируют, что эндоскопическая операция по сравнению с микроскопической реже приводит к необходимости повторного оперативного вмешательства в 12,8% и 29,2% соответственно [5, 6].

Большие размеры опухоли, распространение в кавернозные синусы и высокий предоперационный уровень соматотропного гормона (СТГ) – основные предикторы неэффективности хирургического лечения. Примерно у 50% больных, имеющих опухоль диаметром более 2 см с распространением за пределы турецкого седла, послеоперационный уровень СТГ остается высоким [7].

При недостижении компенсации после оперативного вмешательства, наличии противопоказаний для хирургического лечения рекомендуется медикаментозная терапия аналогами соматостатина (препараты первой линии) или агонистами рецепторов дофамина. Использование октреотида и ланреотида позволяет достичь нормальных значений IGF-1 в 50% случаев и способствует уменьшению размера опухоли. Пегвисомант, антагонист рецептора гормона роста, снижает IGF-1 у 63% пациентов, резистентных к аналогам соматостатина, но не оказывает влияния на размер опухоли [8].

Эстрогены (в качестве противозачаточных или гормон-заместительной терапии) в течение многих лет показали свою эффективность в борьбе с легкой акромегалией [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 17 лет, поступила в отделение нейрохирургии №3 РНПЦ неврологии и нейрохирургии в августе 2017г. с жалобами на головную боль, изменение внешности: укрупнение и огрубение черт лица, появление визуальных отличий от идентичной сестры-близнеца, снижение остроты зрения преимущественно на левый глаз, прибавку массы тела, отсутствие менструаций в течение года.

Из анамнеза известно, что в возрасте 12 лет родители обратили внимание на различие в темпах роста сестер, данные изменения связали с «пубертатным скачком». Разница в росте между сестрами составила 6 см, хотя год назад при измерении в школе определяли рост 145 см и 146 см, при массе тела 38 и 39 кг соответственно. Антропометрические данные указывают на среднее гармоничное физическое развитие [10]. Последние годы девочки развивались гармонично: менархе в 12 лет 8 месяцев и в 13 лет соответственно. Однако пациентка Г. продолжала опережать в росте, что стало особенно заметным в 17 лет. Эти различия в росте, а также прекращение менструаций в последние 11 месяцев послужило причиной обращения к эндокринологу по месту жительства. При первом обращении установлено: рост=170 см (SD от +1 до +2) – рост выше среднего, вес=90 кг (SD> +2) –

ожирение, ИМТ=31,5 кг/м²(SD> +2) – ожирение [10]. Антропометрические параметры сестры-близнеца: рост=158 см (SD от -1 до +1,) – рост средний, вес=54,9 кг (SD от -1 до +1) – средняя масса тела. Сопоставляя данные веса и роста по центильным таблицам физическое развитие сестры расцениваем как среднее гармоничное, в то время как у пациентки оно среднее резко дисгармоничное (избыток массы тела II степени) [11].

Перенесенные заболевания: ОПВИ; закрытая черепно-мозговая травма средней степени тяжести, ушиб головного мозга, перелом теменной кости (2004).

Сопутствующие заболевания: астено-вегетативный синдром (2010); правосторонний грудно-поясничный сколиоз (2015); аменорея II (2016); симптоматическая гиперпролактинемия. нетоксический мононодозный узловой зоб, астигматизм OS. Vis OD/OS=1.0/0.7 (2017).

Наследственный анамнез не отягощен, имеет монозиготную сестру-близнеца без признаков эндокринной патологии.

ОБЪЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 170 см, масса тела – 90 кг, ИМТ=31.5 кг/м². Телосложение правильное, повышенного питания. Увеличение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, прогнатизм. Увеличение в размерах конечностей: кисти, пальцы, стопы, в основном в ширину. Кожные покровы влажные (диффузный гипергидроз), эластичные, на животе и бедрах стрии белого цвета. Видимые слизистые бледно-розовые чистые. Лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Костно-суставная система: правосторонний грудно-поясничный сколиоз. Температура тела – 36.6 °С. Пищеварительная система: язык влажный, обложен белым налетом. Перистальтика кишечника обычная. При пальпации живот мягкий, безболезненный, нижний край печени не выходит из-под края реберной дуги по среднеключичной линии, консистенция мягкая, поверхность гладкая, безболезненна. Легкие: везикулярное дыхание, перкуторный звук легочной, хрипов нет. Границы печени перкуторно соответствуют норме. Селезенка не пальпируется. Отеков нет. Сердечно-сосудистая система: перкуторно границы сердца не изменены, тоны сердца ясные, громкие, чистые, ритмичные. ЧСС – 82 уд./мин. Дыхательная система: в легких везикулярное дыхание. Мочеиспускание свободное безболезненное. Щитовидная железа эластической однородной консистенции I степени ВОЗ, узлы не пальпируются, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Ма 4 Pb 4 Ax 3 Me 12 лет 8 месяцев (стадия полового развития по Таннеру 4). Ма соски не втянуты, выделений при надавливании нет, последние месячные отсутствуют в течение года. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Гипертрихоза нет.

ДАННЫЕ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общий анализ крови: эритроциты – $3,91 \times 10^{12}$ кл/л, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $11,11 \times 10^9$ кл/л, нейтрофилы – $6,94 \times 10^9$ кл/л, моноциты – $0,74 \times 10^9$ кл/л, СОЭ – 10 мм/час. Анемия легкой степени, лейкоцитоз.

Биохимический анализ крови: АлАТ – 18,9 Е/л, АсАТ – 22,2 Е/л, альбумин – 47,1 г/л, билирубин общий – 16,3 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,54 мкмоль/л, кальций – 2,54 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, магний – 0,88 ммоль/л, общий белок – 72 г/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, С-реактивный белок – 0,87 мг/л, калий – 4,0 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л. Без отклонений от нормы.

Общий анализ мочи: норма.

Гормональный спектр: СТГ – 32,14 нг/мл (норма: до 5), ИФР-1 – 1116,0 мкг/л (норма: 76–499), пролактин (на фоне лечения) – 51,84 нг/мл (норма: 3,9–27,7), ФСГ – 3,63 мМЕ/мл (норма: 1,8–10,5), ЛГ – 8,4 мМЕ/мл (норма: 1–10), АКГ – 54,05 пг/мл (норма: 7,2–63,6), кортизол (утром) – 373,7 нмоль/л (норма: 171–536), кортизол (в 23:00) – 85,1 (норма: до 80), ТТГ – 4,29 мМЕ/мл (норма: 0,35–4,94), св.Т4 – 14,86 пмоль/л (норма: 9–19,5), антитела к ТПО – 5,0 МЕ/мл (норма: 0–34).

Отклонений в биохимическом анализе крови, уровне гормонов тиреоидной группы, гонадотропных гормонов и кортизола, нарушений углеводного обмена по диабетическому типу не выявлено.

ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

МРТ головного мозга: турецкое седло расширено. Эндо и супрасellarно определяется объемное образование размером $17 \times 20 \times 26$ мм, интимно прилежащее к сифонам обеих внутренних сонных артерий, при контрастном усилении накапливающее контрастное вещество преимущественно по ходу капсулы. Релаксационные характеристики вещества мозга обычные. Желудочки мозга нормальных размеров, без деформаций. Субарахноидальные пространства не расширены. Срединные структуры не смещены. Краниоспинальный переход без особенностей. При проведении диффузионно-взвешенной томографии участков ограничения диффузии в веществе мозга не выявлено. Заключение: МР-признаки объемного образования гипофиза (вероятно аденома).

На рентгенограмме кистей в прямой проекции костный возраст соответствует 17 годам.

УЗИ органов брюшной полости и почек без экстраструктурных изменений. УЗИ щитовидной железы: объем $16,2 \text{ см}^3$, в правой доле определяется узловое образование 5–6 мм гипоехогенное с четкими контурами с периферическим кровотоком на фоне диффузного снижения эхогенности и среднеэхогенной

эхоструктуры. Регионарные лимфоузлы не увеличены. ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 68 уд./мин. горизонтальное положение электрической оси сердца. ЭХО-ЭКГ: камеры сердца не расширены, створки клапанов не изменены, сократимость миокарда удовлетворительная. Заключение: эхо- и доплеркардиометрические параметры соответствуют возрастной норме.

КОНСУЛЬТАЦИИ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ

Осмотр офтальмологом: Локальный статус: Visus OD/OS- 1,0/0,7. Узкий зрачок: OD sph. -0,25 cyl. -0,5 ax 9 OS sph. +0,0 cyl. -0,75 ax ²

Поле зрения: OD без грубых периферических ограничений. OS дефекты в верхних височных квадрантах поля зрения на объекты красного и зеленого цвета. Движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки D=S, фотореакция живая OD, ослаблена OS. Передний отрезок: OU – спокойны, среды прозрачны. Глазное дно: OU – диски зрительного нерва бледно-розовые, контуры четкие. Ход и калибр сосудов не изменен а:в=2:3, макула без патологии. Видимая периферия глазного дна без особенностей. Заключение: Простой миопический астигматизм OS. Частичная атрофия зрительного нерва OS?

Учитывая клинику, анамнез заболевания, данные MPT за 21.08.2017, данные осмотра пациентке выставлен диагноз: Соматотропная макроаденома гипофиза эндо- и супраселлярным ростом, акромегалия, начальные признаки атрофии зрительного нерва ОС. Аменорея II. Симптоматическая гиперпролактинемия. Нетоксический мононодозный узловый зоб.

Консультирована нейрохирургом, с учетом гормональной секреции (соматотропинома), размеров опухоли, начальных проявлений хиазмального синдрома, соматотропной макроадеомы с эндо- и супраселлярным ростом и вероятным синдромом сдавления ножки гипофиза рекомендовано нейрохирургическое лечение.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

23.08.2017 проведено эндоскопическое трансназальное моностральное удаление соматотропной аденомы гипофиза. Гистологически фрагменты ткани опухоли представлены ритмичными структурами из эозинофильных эпителиальных клеток с умеренным полиморфизмом и внутриядерными включениями. Иммуногистохимически: Synapt (+++), PanCK (+), Ki67 low, что позволяет рассчитывать на отсутствие инвазивного роста аденомы и менее агрессивное течение заболевания [1].

На момент выписки состояние пациентки удовлетворительное, стабильное, менингеальные симптомы отрицательны, очаговой неврологической симптоматики нет. Зрение на дооперационном уровне. 28.08.2017 пациентка выписана на амбулаторное лечение.

В послеоперационном периоде рекомендовано: консультация эндокринолога, контроль гормонов гипофиза в динамике; контроль МРТ через 6 месяцев, консультация нейрохирурга РНПЦ ННХ через 6 месяцев.

ОТДАЛЕННЫЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Спустя два года после хирургического вмешательства по данным МРТ-исследования при повторном МРТ-исследовании от 22.02.2018 выдано следующее заключение: Турецкое седло: гипофиз не увеличен в размерах (14×7×12 мм), изменений интенсивности МР-сигнала достоверно не выявлено, после внутривенного усиления отмечается равномерное накопление контрастного вещества тканью гипофиза. В настоящее время признаков органических изменений в веществе головного мозга, его оболочках, структур гипоталамо-гипофизарной области не выявлено. Отсутствует рост размеров кистей рук и стоп, признаки прогрессии акромегалоидных черт лица, данные УЗИ щ/ж без отрицательной динамики, менструальный цикл регулярный 30–31 день.

Отмечается клинико-метаболическая компенсация акромегалии. Гормональный профиль на 4-й день менструального цикла: СТГ – 11,9 МЕ/л (норма: до 20), ИФР-1 – 69,0 мкг/л (норма: 76–499), пролактин – 7,4 нг/мл (норма: 3,9–27,7), ФСГ – 4,3 мМЕ/мл (норма: 1,8–10,5), ЛГ – 5,0 мМЕ/мл (норма: 1–10), эстрадиол – 0,5 нмоль/л (норма: 0,05–0,7), ТТГ – 4,0 мМЕ/мл (норма: 0,17–4,05), св.Т4 – 12,0 пмоль/л (норма: 9–19,5), антитела к ТПО – 8,89 МЕ/мл (норма: 0–34), кортизол – 491,5 нмоль/л (норма: 171–536).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиника, лабораторные и инструментальные исследования соответствуют классическому течению акромегалии.

Однако особого внимания заслуживает развитие заболевания лишь у одного из монозиготных близнецов. Крупный размер (17×20×26 мм), эндо- и супраселлярный рост опухоли при маркере пролиферации Ki67<3% предполагают длительное существование опухоли к моменту диагностики.

Ретроспективный анализ заболевания указывает на наличие временного окна в 5–6 лет от появления первых признаков заболевания, которые были проигнорированы, несмотря на выраженные фенотипические различия между сестрами.

Все вышесказанное позволяет сформулировать следующие выводы.

1. Следует обращать внимание на детей с избыточным ростовым скачком и проводить тщательное обследование на наличие эндокринной патологии.
2. Необходимо повышать осведомленность в области распознавания ранних симптомов акромегалии среди педиатров, терапевтов, стоматологов и врачей-специалистов, которые являются первым звеном контакта с пациентом.
3. Иммуногистохимическое определение маркеров p53 и Ki67 позволяет определить послеоперационный прогноз пациентов с аденомами гипофиза.
4. Внедрение молекулярно-генетического скрининга у пациентов с соматотропиномами на наличие мутаций генов, ответственных за возникновение семейных случаев аденом гипофиза, такие как: MEN1, PRKR1A, AIP, микродупликация Hq26.3 позволят прогнозировать появление у них симптомов заболевания эндокринной системы и оценить риск возникновения данной патологии у близких родственников, а так же пересмотреть принципы диспансерного наблюдения и при установлении одной из мутаций организовать диспансерное наблюдение для ранней диагностики синдромов, сопряженных с наличием данных генетических изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. (eds.) (2017) WHO Classification of tumours of endocrine organs, Lyon: IARC.
2. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. (2017) The genetic background of acromegaly. *Pituitary*, vol. 20, no 1, pp. 10-21. doi:10.1007/s1110201707897.
3. Katznelson, L., Atkinson, J., Cook, D., Ezzat, S., Hamrahian, A., & Miller, K. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly-2011 Update. *Endocrine Practice*, vol. 17, no 4, pp. 1–44. doi:10.4158/ep.17.s4.1
4. Chikh I.D., Trigolosova I.V., Dreval A.V., Trigoloso A.V. (2016) Neoplasms in acromegalia. *Almanac of Clinical Medicine*, vol. 44, no 5, pp. 568-579. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-5-568-579/
5. Rendón, M. I., Cecenarro, L. A., Andrada, M. C., Barovero, M. S. (eds.) (2020) Surgical treatment in acromegaly: experience in Córdoba. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas De Córdoba*, vol. 77, no 4, pp. 301–306. doi:10.31053/1853.0605.v77.n4.29073
6. Shimony N, Popovits N, Shofty B, Abergel A, Ram Z, Grossman R. Endoscopic transsphenoidal surgery reduces the need for re-operation compared to the microscopic approach in pituitary macroadenomas [published online ahead of print, 2021 Feb 14]. *Eur J Surg Oncol*. 2021;50748-7983(21)00087-1. doi:10.1016/j.ejso.2021.02.004.
7. Vaks V. (2005) Medikamentoznaya terapiya akromegalii [Medicamental therapy of acromegaly] *Problemy endokrinologii*, vol. 51, no 2, pp. 38-45
8. Masri-Iraqi, H., Akirov, A., & Shimon, I. (2020) Medical treatment landscape for active acromegaly in a pituitary center in israel. *Endocrine Practice*, vol. 26, no. 11, pp. 1298-1303. doi:10.4158/ep-2020-0171.
9. Shimon, I., & Barkan, A. (2012). Estrogen treatment for acromegaly. *Pituitary*, vol. 15, no. 4, pp. 601–607. doi:10.1007/s11102-012-0426-4.
10. Group WHOMGRS. (2006) WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta paediatrica. Supplement* vol. 450, pp. 76-85. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
11. Melnik V. A., Kozlovskiy A. A., Kozakevich N. V. (2013) Metod otsenki garmonichnosti fizicheskogo razvitiya detey i podrostkov prozhivayushchikh v krupnykh promyshlennyykh gorodakh : instruktsiya po primeneniyu [Method for assessing the harmony of physical development of children and adolescents living in large industrial cities: instructions for use]. Gomel: GomSMU. (in Russian).