

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ БОЛЕЗНИ КОННА И МНОЖЕСТВЕННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

М. М. Арапханова¹, Я. В. Стародубцев¹, В. В. Аксенов¹, С. В. Сердюков²,
С. П. Саликова¹, В. Б. Гриневич¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

A CLINICAL CASE OF COMBINATION OF KONN'S DISEASE AND MULTIPLE NEOPLASIA

M. M. Arapkhanova¹, Ya. V. Starodubtsev¹, V. V. Aksenov¹, S. V. Serdyukov²,
S. P. Salikova¹, V. B. Grinevich¹

¹ S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Резюме. В статье представлено описание клинического случая сочетания болезни Конна, множественных неопластических процессов, дифференциально-диагностический поиск синдрома, сочетающего имеющиеся неоплазии в единой нозологической форме (2 рис., библи.: 6 ист.).

Ключевые слова: болезнь Конна, комплекс Карни, множественные неоплазии, первичный гиперальдостеронизм.

Статья поступила в редакцию 28.04.17.

В 1955 г. Джером Конн (J. Conn) впервые описал артериальную гипертензию (АГ), вызванную гиперпродукцией альдостерона опухолью коры надпочечников. С 1955 по 1984 г., по данным И. К. Шхвацабая, в мире было описано около 400–500 случаев этого заболевания. В дальнейшем частота диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПГА) неуклонно возрастала. По современным представлениям, частота ПГА составляет от 0,4 до 15% от всех АГ и от 4 до 30% — от вторичных (симптоматических) АГ [1].

ПГА — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе (РАС), что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической АГ.

С учетом морфологических особенностей выделяют несколько вариантов ПГА, из них наиболее значимыми признаются следующие:

- альдостеронпродуцирующая аденома или карцинома;
- двусторонняя диффузная или диффузно-узловая гиперплазия с наличием или отсутствием «вторичной» аденомы;

Summary. The description of the clinical case of combination of Conn's disease and multiple neoplastic processes, differential diagnostic search of syndrome that combines existing neoplasia in a single nosological form is presented in the article. (2 figs, bibliography: 6 refs).

Key words: Carney complex, Conn's disease, multiple neoplasia, primary aldosteronism.

Article received 28.04.17.

– глюкокортикоидподавляемый альдостеронизм.

Клиническая картина ПГА складывается из трех основных синдромов:

- симптомы, обусловленные АГ (головные боли, амблиопия, иногда снижение слуха);
- нейромышечные симптомы (мышечная слабость, тетания, парестезии);
- почечные симптомы (полиурия, никтурия, полидипсия) [2].

Единственным практически постоянным синдромом ПГА является АГ, ее частота составляет от 75 до 98%. Нейромышечный синдром встречается в 38–75%, почечный синдром — в 50–70%.

Метаболические расстройства — гипокалиемия и алкалоз — также входят в число основных проявлений, обуславливающих клиническую симптоматику ПГА. Диагностика ПГА складывается из лабораторного подтверждения низкоренинового гиперальдостеронизма и определения его нозологической формы [3].

Мы представляем описание клинического случая болезни Конна в сочетании с множественными неоплазиями и особенностями объективного статуса пациента, что послужило причиной для диагностического поиска генетических синдромов

множественных эндокринных неоплазий и Карни-комплекса.

Пациент Г. 59 лет обратился во 2-ю клинику терапии усовершенствования врачей (ТУВ-2) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (ВМедА) в сентябре 2016 г. с жалобами на головную боль на фоне выраженного повышения артериального давления до 240/120 мм рт. ст. Было установлено, что пациент с 1994 г. (с 37 лет) страдает стойкой АГ с максимальным повышением АД до 250/110 мм рт. ст. при минимально выраженной клинической симптоматике. У пациента исключался реноваскулярный генез АГ. В 2007 г. в ФГБУ «СЗФМИЦ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» (ФГБУ «СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова») был диагностирован рак левой почки. В том же году в НИИ онкологии им. Петрова проведена нефрэктомия. В 2008 г. при повторном обследовании в ФГБУ «СЗФМИЦ имени В. А. Алмазова» диагностирована гистологически подтвержденная феохромоцитома левого надпочечника с последующим проведением эпинефрэктомии. В 2015 г. пациент перенес инфаркт миокарда, выполнены первичная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии. Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне комплексной антигипертензивной терапии различными препаратами (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ренин-ангиотензина-II, α - и β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, блокаторы имидазолиновых рецепторов) в максимальных дозировках достигнуть стабилизации АД не удавалось.

При объективном обследовании и клиническом наблюдении в клинике ТУВ-2 ВМедА: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Индекс массы тела 33,8 кг/м². Отмечались темно-коричневые пятна на коже лица, единичные на конъюнктиве глаз, множественные по всей поверхности спины и грудной клетки. Щитовидная железа плотной консистенции, безболезненна при глотании. Пальпировалась передняя группа шейных лимфатических узлов плотной консистенции, безболезненных, не спаянных с окружающими тканями, не смещаемых. Наблюдалась пастозность голеней. Регистрировалось артериальное давление на правой руке 160/100 мм рт. ст., на левой руке — 180/110 мм рт. ст. При пальпации — пульс напряжен, 55 ударов в минуту, ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения. Границы относительной сердечной тупости смещены влево на 2 см кнаружи от срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, ясные, звучные, патологические шумы не выслушивались. Остальные органы и системы — без особенностей.

Наследственный анамнез отягощен: у матери — АГ, перенесенное острое нарушение мозгового

кровотока. У отца — рак предстательной железы. Вредных привычек нет: не курит, алкоголем не злоупотребляет. Женат, 4 детей, дети здоровы.

Выполнены обследования, по результатам которых выявлены следующие изменения: гипокалиемия (2,6–3,02 ммоль/л), повышение уровня мочевой кислоты (1,5 нормы), креатинина (1,5 нормы), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 41,2 мл/мин (ХБПСЗ6), дислипидемия. Обнаружены антитела к тиропероксидазе (1,5 нормы). В общем анализе мочи определялась протеинурия 1 г/л. При ультразвуковом исследовании почек выявлялась викарная гипертрофия единственной правой почки, в паренхиме которой визуализировалось округлое гиперэхогенное однородное образование размерами 0,86 × 0,74 см. При проведении ультразвуковой доплерографии¹ сосудов почки патологии обнаружено не было. На данном этапе дифференциальной диагностики вторичной АГ был исключен реноваскулярный генез. Учитывая наличие резистентной АГ, гипокалиемии при СКФ 41,2 мл/мин и относительной плотности мочи 1025, основной клинической версией явился ПГА. Далее наш диагностический поиск был направлен на подтверждение данного диагноза. Пациенту осуществлялось МРТ-исследование почек и надпочечников, определение в крови уровня ренина, альдостерона. Принимая во внимание имеющийся в анамнезе диагноз феохромоцитома и данные объективного обследования щитовидной железы, а также для исключения множественной эндокринной неоплазии пациенту было запланировано проведение МРТ хиазмально-селлярной области, УЗИ щитовидной железы. Кроме того, отсутствие клинических признаков феохромоцитомы у данного пациента способствовало принятию решения о пересмотре архивных микропрепаратов.

Мы получили следующие результаты инструментальных исследований: МР-признаки объемного образования правого надпочечника (16–12–13 мм); МР-признаки паренхиматозных кист правой почки (Bosniak I и II), зоны локальной атрофии паренхимы в заднем сегменте правой почки (рис. 1); лабораторных исследований: уровень ренина 0,5737 мкМЕ/мл (норма 4,4–46,1), альдостерон 432 пг/мл (норма стоя 25,6–445; лежа — 19,7–260,0) на фоне длительного приема спиронолактона.

По данным литературы, весомый критерий для подтверждения ПГА — подсчет альдостерон-ренинового соотношения (АРС). У нашего пациента он равен 112, что является диагностически значимым.

¹ Написание по-русски фамилии австрийского ученого Doppler и образованных от этого имени слов и терминологических понятий — дискуссионный вопрос. Для единообразия оформления оригинальных материалов, публикуемых в журнале (за исключением библиографических данных), редакция принимает решение о дальнейшем написании их с одной «п» (например, Доплер, доплерэхокардиография и т. п.). — *Прим. ред.*

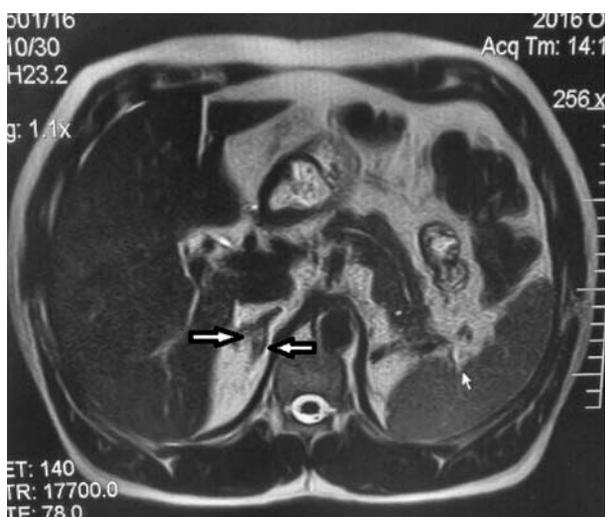


Рис. 1. МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Аксиальный срез в режиме T2-взвешенного изображения. Тело и медиальная ножка утолщены за счет объемного образования в структуре. Аденома правого надпочечника

Кульминационным моментом в разборе нашего клинического случая стал пересмотр препаратов от 2008 г. с опровержением существования феохромоцитомы и гистологическим подтверждением альдостеромы левого надпочечника.

Любопытными оказались данные УЗИ щитовидной железы: диффузно-узловые изменения щитовидной железы. Киста правой доли. Изоэхогенный узел с кальцинатами 1,19 × 1,25 см. В левой доле узел 0,94 × 0,91 × 0,93 см. В обеих долях узлы 0,4–0,7 см сниженной эхогенности.

Резюмируя данные анамнеза заболевания, объемного осмотра, результатов лабораторно-инструментальных исследований (рефрактерная АГ, гипокалиемия, низкий уровень ренина, повышенный уровень альдостерона, АРС 112, МР-признаки образования правого надпочечника, гистологическое подтверждение альдостеромы надпочечника), можно, на наш взгляд, вынести обоснованное заключение о наличии альдостеромы обоих надпочечников у данного пациента.

Полиморбидность данного пациента, множественные неоплазии, неоднозначное клиническое течение заболеваний направило наше клиническое мышление в сторону исключения синдромов множественных эндокринных неоплазий. С этой целью нами выполнялись определение уровня кальция, паратормона, УЗИ органов брюшной полости, скintiграфия и тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы, показанием для проведения которой явилось наличие узла размером более 1 см. Нами были получены следующие результаты: незначительное повышение уровня кальция до 1,34 ммоль/л (норма 1,15–1,29) при референтных значениях паратормона. По данным скintiграфии с радиофармпрепаратом,

признаков патологического накопления ^{99m}Tc -технетрила в проекции щитовидной железы (в том числе обнаруженных узлов) и окружающих мягких тканей не отмечалось. Однако по данным ТАБ, узлу правой доли щитовидной железы соответствовала цитологическая картина коллоидного узла, а узлу правой доли — цитологическая картина папиллярной карциномы. Таким образом, у пациента было выявлено еще одно новообразование.

На этом этапе наши предположения относительно альдостерон-продуцирующей опухоли щитовидной железы были исключены. Сонографическое исследование органов брюшной полости патологии, помимо хронического панкреатита, не выявило. Был также исключен центральный генез симптоматических гипертензий. При МР-томографии гипофиза объемных образований и патологических изменений в нем получено не было.

На основании вышеизложенного был сформулирован клинический диагноз: папиллярная карцинома щитовидной железы, эутиреоз. Аденома (альдостерома?) единственного правого надпочечника. Симптоматическая АГ (АГ III степени). Нефрэктомия по поводу рака левой почки (от 2007 г.). Эпинефрэктомия по поводу альдостеромы левого надпочечника (от 2008 г.)

Была предпринята попытка скооперировать онкологические заболевания в единую нозологическую форму. С этой целью проводилась дифференциальная диагностика между синдромами множественной эндокринной неоплазии и Карни-комплексом.

Из литературных данных известно, что синдромом множественных эндокринных неоплазий — группа наследственных заболеваний, характеризующихся множественными опухолевыми или гиперпластическими поражениями эндокринных желез. Клинические проявления множественных эндокринных неоплазий обусловлены типом синдрома. Компонентами множественных эндокринных неоплазий (МЭН) (1-го типа, синдром Вермера) являются поражение паращитовидных желез, гипофиза, поджелудочной железы, реже — щитовидной железы, надпочечников и половых желез [4]. У нашего пациента паращитовидные железы, поджелудочная железа интактны, что позволяет нам исключить синдром Вермера. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа (МЭН 2А, синдром Сиппла) включает медуллярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому и гиперпаратиреоз [5]. У пациента Г. папиллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому исключили. Патология паращитовидных желез также нами обнаружена не была. При множественных эндокринных неоплазиях 2В типа (синдром Горлина) кроме указанных выше компонентов имеют место невриномы слизистых оболочек, нейропатии и патология опор-



Рис. 2. Темно-коричневые пятна на коже лица, единичные на конъюнктиве глаз, множественные по всей поверхности спины и грудной клетки

но-двигательного аппарата, что также отсутствует у наблюдаемого пациента.

Карни-комплекс — редкий наследственный неопластический синдром с аутосомно-доминантным вариантом наследования, проявляющийся эндокринными и неэндокринными неоплазиями, многие из которых специфичны именно для этого синдрома. Основные из них следующие:

1. Лентигоноз («пятнистая пигментация») с типичной локализацией вокруг губ, на конъюнктиве, слизистой влагалища и полового члена. Часто на участках тела, обычно закрытых от солнечного света.
2. Миксома (кожи или слизистых) с гистологическим подтверждением или миксома сердца.
3. Опухоль молочной железы (миксоматоз).
4. Первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников с синдромом Кушинга или парадоксальное повышение кортизола в моче при тесте Лиддла.
5. Крупноклеточная кальцифицированная опухоль клеток Сертоли или типичные кальцификаты в яичках.
6. Карцинома щитовидной железы или многоузловой зоб со сниженной экзогенностью у молодых пациентов.
7. Голубые невусы.
8. Псаммозные меланотические шванномы.
9. Внутривенная аденома молочной железы (двусторонняя).
10. Остеохондромиксома.
11. Соматотропинома.

Дополнительные:

1. Родственники первого порядка с установленным Карни-комплексом.
 2. Инактивирующие мутации в гене PRKARIA.
- Карни-комплекс может быть установлен при наличии двух основных или при наличии одного основного и одного дополнительного критерия [6].

У нашего пациента имеется два диагностических признака: пятнистая пигментация и рак щитовидной железы. Однако объемные образования надпочечников (аденомы, карциномы) не характерны для Карни-комплекса (рис. 2). Карни-комплекс диагностируется в среднем в 20 летнем возрасте, тем не менее есть данные об установлении диагноза и в 46 лет. Следовательно, без генетического исследования мы не можем окончательно подтвердить наличие у пациента Карни-комплекса.

С учетом вторичного характера АГ был проведен подбор антигипертензивной терапии с использованием различных фармакологических групп и последующей коррекцией доз и времени назначения. Несмотря на то что патогенетическая терапия ПГА включает применение антагонистов альдостерона, терапевтического ответа от максимальной дозы спиронолактона у нашего пациента получено не было. Назначив эплеренон (инспра) 50 мг × 1 раз в сутки, карведилол 12,5 мг × 2 раза в сутки, коринфар ретард 20 мг × 2 раза в сутки, мы добились снижения артериального давления до 140/80 мм рт. ст.

На кафедре факультетской хирургии пациенту была проведена тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы с последующей радиоiodтерапией и лечением L-тироксином в дозе 1,5 мг/кг.

Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики вторичных АГ

и значимость оценки множественных неоплазий с позиций возможного наличия у больного определенного генетического синдрома. Важность подобного подхода определяется необходимостью целенаправленного выполнения генетического исследования, что в дальнейшем позволит исключить генетически обусловленные синдромы у родственников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Conn J. W. Primary aldosteronism. In: Hypertension: pathophysiology and treatment. New York: McGraw-Hill; 1977: 768–780.
2. Bel'tsevich D. G. Primary hyperaldosteronism. Clinical guidelines. Endokrinnaia khirurgiya. 2008; 2 (2): 6–20. Russian (Бельцевич Д. Г. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации. Эндокринная хирургия. 2008; 2 (2): 6–20).
3. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C., Gomez-Sanchez C. E., Mantero F., Stowasser M., Young W. F. Jr., Montori V. M. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (9): 3266–81.
4. Agarwal S. K., Lee Burns A., Sukhodolets K. E., Kennedy P. A., Obungu V. H., Hickman A. B., Mullendore M. E., Whitten I., Skarulis M. C., Simonds W. F., Mateo C., Crabtree J. S., Scacheri P. C., Ji Y., Novotny E. A., Garrett-Beal L., Ward J. M., Libutti S. K., Richard A. H., Cerrato A., Parisi M. J., Santa A.-A. S., Oliver B., Chandrasekharappa S. C., Collins F. S., Spiegel A. M., Marx S. J. Molecular pathology of the MEN1 gene. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004; 1014: 189–98.
5. Marx S. J. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. Nat. Rev. Cancer. 2005; 5 (5): 367–75.
6. Almeida M. Q., Stratakis C. A. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 24 (6): 907–14.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арапханова Марина Магомедовна — клинический ординатор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, конт. тел.: +7(931)2915207, e-mail: Marem.Arapkhanova@mail.ru

Стародубцев Ярослав Владимирович — клинический ординатор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Аксенов Владимир Владимирович — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии усовершенствования врачей № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Сердюков Сергей Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Саликова Светлана Петровна — докт. мед. наук, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Гриневич Владимир Борисович — докт. мед. наук, профессор, заведующий клиникой и кафедрой терапии усовершенствования врачей № 2, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Arapkhanova Marina M. — clinical Intern Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044, cont. phone: +7(931)2915207, e-mail: Marem.Arapkhanova@mail.ru

Starodubtsev Yaroslav V. — clinical Intern Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Aksenov Vladimir V. — M. D., Ph. D. (Medicine), assistant Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Serdyukov Sergey V. — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor M. S. Kulakovskiy Hospital Therapy and Cardiology Department, I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia, 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015

Salikova Svetlana P. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

Grinevich Vladimir B. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, the Head Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044