

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.4-006

DOI: 10.17816/pmj395139-143

ТРУДНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ПАЦИЕНТ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СОБСТВЕННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Д.П. Яшина^{1,3*}, З.А. Афанасьева^{1,2}, Т.Л. Шарапов²

¹Казанская государственная медицинская академия,

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань,

³Городская клиническая больница № 18 им. профессора К.Ш. Зыятдинова, г. Казань, Россия

A DIFFICULT ENDOCRINOLOGICAL PATIENT IN ONCOLOGICAL PRACTICE. OWN CLINICAL OBSERATION

D.P. Yashina^{1,3*}, Z.A. Afanasyeva^{1,2}, T.L. Sharapov²

¹Kazan State Medical Academy,

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan,

³Central City Clinical Hospital №18 named after. Professor K.Sh. Zyyatdinov, Kazan, Russian Federation

Синдром Клайнфельтера – генетическое заболевание у лиц мужского пола, встречается один случай на 1000 новорожденных, обусловлено наличием в кариотипе удвоенной X-хромосомы (кариотип 47XXY), служит наиболее частой причиной первичного гипогонадизма. Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений, наиболее частые – первичное мужское бесплодие, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, остеопения и остеопороз. Клиническая

© Яшина Д.П., Афанасьева З.А., Шарапов Т.Л., 2022

тел. +7 927 153 87 73

e-mail: darya.nikulina.94@list.ru

[Яшина Д.П. (*контактное лицо) – аспирант кафедры онкологии, радиологии паллиативной медицины, врач-онколог, ORCID: ID 0000-0003-2746-8837; Афанасьева З.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, заведующая центром диагностики и лечения больных опухолями щитовидной железы и других эндокринных органов, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Шарапов Т.Л. – кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий онкологическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-8093-473X].

©Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Sharapov T.L., 2022

tel. +7 927 153 87 73

e-mail.ru: darya.nikulina.94@list.ru

[Yashina D.P. – postgraduate student of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, oncologist, ORCID: ID 0000-0003-2746-8837; Afanasyeva Z.A. – MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Head of the Center for Diagnostics and Treatment of Patients with Thyroid and Other Endocrine Organs Tumors, ORCID: 0000-0002-6187-2983; Sharapov T.L. – Candidate of Medical Sciences, oncologist, Head of the Oncological Unit №2, ORCID: 0000-0002-8093-473X].

вариабельность приводит к развитию ассоциированных состояний на фоне изменения гормональной регуляции и наблюдению у разных специалистов, как следствие, к позднему диагностированию синдрома. Эндогенный гиперкортицизм в 20–30 % вызван синдромом Иценко – Кушинга, в структуре которого около 70–80 % приходится на односторонние аденомы надпочечников (кортикостеромы). АКТГ-независимый гиперкортизолизм приводит к ряду метаболических и сердечно-сосудистых нарушений, включающих абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, стероидный диабет, остеопороз. Длительное подавление АКТГ по принципу обратной связи приводит к подавлению секреции гормонов гипофизозависимых эндокринных желез (в том числе и половых стероидов). Клиническое наблюдение иллюстрирует сложные патофизиологические нарушения, возникающие в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой/гонадной оси при сочетании двух синдромов, а также важность комплексного обследования эндокринологических пациентов.

Ключевые слова. Синдром Клайнфельтера, синдром Иценко – Кушинга, кортикостерома, первичные гипогонадизм.

Klinefelter syndrome is a genetic disease in males (1 per 1000 newborns) due to the presence of a doubled X chromosome in the karyotype (47XXY karyotype), the most common cause of primary hypogonadism. It is characterized by polymorphism of clinical manifestations, the most common of which are primary male infertility, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, osteopenia and osteoporosis. Clinical variability leads to the development of associated conditions against the background of changes in hormonal regulation and observation by different specialists, as a result – to late diagnosis of the syndrome. Endogenous hypercorticism in 20–30 % is caused by Itsenko – Cushing's syndrome, in the structure of which about 70–80 % are unilateral adrenal adenomas (corticosteromas). ACTH-independent hypercorticism leads to a number of metabolic and cardiovascular disorders, including abdominal obesity, arterial hypertension, steroid diabetes, and osteoporosis. Long-term suppression of ACTH, according to the feedback principle, leads to suppression of the secretion of hormones of the pituitary endocrine glands (including sex steroids). The clinical observation illustrates the complex pathophysiological disorders that occur when the hypothalamic-pituitary-adrenal / gonadal axis is disturbed in a combination of two syndromes, as well as the importance of a comprehensive examination of endocrinological patients.

Keywords. Klinefelter syndrome, Itsenko – Cushing's syndrome, corticosteroma, primary hypogonadism.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Клайнфельтера (СК), или первичный гипогонадизм – генетически детерминированное заболевание лиц мужского пола, для которого характерно изменение в мужском кариотипе в виде наличия дополнительной X-хромосомы. Цитогенетические варианты многообразны и зависят от количества дополнительных X-хромосом [1, 2]. Наиболее распространенным «классическим» вариантом, встречающимся в 90 % случаев СК, является 47, XXY. Встречаемость синдрома высокая и варьируется в пределах 1:500/1000 новорожденных мальчиков (0,1–0,2 %), однако выявляемость низкая и зависит от возраста, в допубертатном периоде составляет около 10 %, в течении всей жизни мужчины – 25 %.

Эндокринные нарушения при СК обусловлены дефицитом андрогенов, вследствие

чего наблюдается сдвиг в работе гипоталамо-гипофизарно-гонадной/надпочечниковой оси. Клинические проявления многообразны и варьируются в зависимости от возрастной категории. В детском возрасте и пубертатном периоде наиболее отличительными проявлениями служат гипогонадизм (малый объем тестикул, менее 6 мл), крипторхизм, малый объем пениса, диспропорция тела (длинные ноги, превышающие длину тела), гинекомастия, скудное оволосенение, нарушение интеллектуального развития (зависит от количества дополнительных X-хромосом). У зрелых мужчин на первый план выступают жалобы на бесплодие, эректильную дисфункцию, снижение либидо. Обращает на себя внимание гипогонадизм, при этом у большинства представителей размер полового члена остается нормальным. Длительный дефицит андрогенов приводит к ряду метаболических ассоцииро-

ванных нарушений – абдоминальному ожирению (50 %), метаболическому синдрому (46 %), остеопении (5–40 %), сахарному диабету 2-го типа (10–39 %), остеопорозу (10 %), а также кардиоваскулярным и гемореологическим нарушениям (пролапс митрального клапана – 0–55 %, острый венозный тромбоз – 4,7 %, легочная эмболия – 2,3 %). Клиническое многообразие приводит к поздней диагностике синдрома ввиду обследования и наблюдения пациентов у разных специалистов [1, 2].

Эндогенный гиперкортицизм (гиперкортизолизм) – синдром, при котором вследствие длительного воздействия на ткани и органы избыточного количества глюкокортикоидов также развиваются метаболические и кардиоваскулярные нарушения. Причины гиперкортицизма можно разделить на две группы: АКТГ-индуцированные, которые составляют около 60–70 % случаев (болезнь Иценко – Кушинга и АКТГ-эктопический синдром) и АКТГ-независимые – 20–30 % случаев. Гиперпродукция кортизола, не зависящая от стимулирования АКТГ, развивается вследствие первичного поражения надпочечников – синдром Иценко – Кушинга (СИК). Различают одностороннее поражение при СИК – аденома/кортикостерома (75–90 %) или адренкортикальный рак (менее 5 %), и двустороннее, встречающееся в 10 % случаев [3].

При кортикостероме на первый план выступают проявления, связанные с изменением липидного, углеводного и белкового, минерального обмена: абдоминальное ожирение в виде «жирового фартука», глюкокортикоидиндуцированный диабет, тонкая кожа вследствие нарушения синтеза коллагена, с багровыми стриями в области живота, плеч, бедер и остеопороз. Усугубление метаболических нарушений, прямого прессорного влияния на сосудистую стенку и водно-электролитный обмен в результате повышенной реабсорбции натрия и воды приводят к развитию кардиоваскулярных заболеваний. Вследствие длительной АКТГ-независимой секреции

глюкокортикостероидов происходит подавление секреции рилизинг-гормонов гипоталамусом, уменьшение продукции не только АКТГ, но гонадотропных гипофизарных гормонов-фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов [4].

Пример таких сочетанных нарушений представлен в собственном клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 30 лет, находился на стационарном лечении в ГАУЗ РКОД МЗ РТ по поводу образования правого надпочечника. Считал себя больным в течение двух последних лет, когда отметил быстрый набор массы тела (40 кг за два года), повышение артериального давления (АД) до 140/100 мм рт. ст. В 2021 г. в связи выявлением остеопороза при переломе левой подвздошной кости было проведено комплексное обследование. По результатам лабораторно-инструментальных обследований диагностированы остеопороз, гиперкортицизм, образование правого надпочечника, синдром Клайнфельтера.

На момент консультации у онколога-эндокринолога ГАУЗ РКОД МЗ РТ предъявлял жалобы на повышение АД до 140/100 мм рт. ст., увеличение массы тела. При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Вес – 110 кг, рост 178 см, индекс массы тела – 37, что соответствует ожирению 2-й степени. Обнаружены длинные розовые стрии на коже живота, коже плечевой области с двух сторон (рисунок).

При осмотре отмечено, что щитовидная железа и лимфатические узлы шеи не пальпируются. Данные лабораторного исследования гормонального статуса: ТТГ – 0,5 мЕд/л (0,4–4,0 мЕд/л), ФСГ – 0,41 мЕд/л (0,95–11,95), ЛГ – менее 0,09 мЕд/л (1,14–8,75 мЕд/л), пролактин – 221,0 мЕд/л (73–407 мЕд/л), паратгормон – 3,73 пмоль/л (1,6–6,9 пмоль/л), АКТГ – менее 6,0 пг/мл, кортизол утренняя – 25,39 мкг/дл (до

19,4 мкг/дл), свободный кортизол, суточная экскреция – 1727,0 нмоль/к (менее 485,0), 25-ОН-витамин D – 23,6 нг/мл, тестостерон – 0,812 нг/мл (2,49–8,36 нг/мл), инсулин – 18,3 мкЕд/мл (2,7–10,4 мкЕд/мл).



Рис. Пациент А, клинические проявления (абдоминальное ожирение, стрии)

В общем анализе крови обнаружено повышение уровня гемоглобина до 190 г/л, эритроцитоз, повышение гематокрита до 57,6 %. В биохимическом анализе крови диагностировано повышение активности трансаминаз. При денситометрии отмечено, что минеральная плотность костной ткани ниже ожидаемого значения для данного возраста, а при УЗИ диагностирована гипоплазия яичек. МРТ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием позволила обнаружить в латеральной ножке правого надпочечника объемное образование с четкими ровными контурами, размером до 34×32×40 мм, имеющее изоинтенсивный МР-сигнал. После контрастного усиления определялось неоднородное, умеренно интенсивное накопление контрастного препарата в образовании с последующим быстрым вымыванием, что позволило сделать заключение: МР-признаки – аденома.

При цитогенетическое исследование установлено кариотипирование 47 ХХУ.

Учитывая наличие образования правого надпочечника, было принято решение о хирургическом лечении. Пациенту была проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании удаленного образования диагностирована аденокортикальная аденома. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент успешно выписан из стационара с диагнозом аденокортикальной аденомы правого надпочечника под наблюдение терапевта и эндокринолога по месту жительства. В течение двух месяцев после операции отмечает снижение массы тела на 10 кг, длительное заживление послеоперационного рубца – в течение полутора месяцев.

В приведенном клиническом наблюдении представлено сочетание эндокринных нарушений, взаимоусугубляющих секреторную дисфункцию половых желез, а также развитие метаболических и кардиоваскулярных симптомов. Значительные изменения гормонального статуса в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде повышенной АКГТТ-независимой секреции кортизола по принципу обратной регуляторной связи привели к подавлению АКГТТ-продукции гипофизом и релизинг-гормонов гипоталамусом. Следствием подавления гипоталамо-гипофизарного гормонального контура оказалось угнетение секреторной функции половых желез. В то же время у пациента с синдромом Клайнфельтера, при котором первичные гормональные изменения были связаны с дефицитом секреторной активности яичек, что вызвало первичный дефицит андрогенов, физиологичный регуляторный контур должен был приводить к повышению продукции релизинг-гормона и гонадотропных гормонов. Однако у пациента этого не произошло ввиду патофизиологических перекрестов, вызванных избыточной продукцией кортизола опухолью правого надпочечника.

Выводы

В клиническом наблюдении представлены сложные патофизиологические нарушения, приводящие к тяжелым клиническим последствиям, а также показана важность комплексного подхода в обследовании эндокринологических пациентов, позволяющих обнаружить не только функциональные нарушения, но и органические в виде секретирующих опухолей.

Библиографический список

1. Беспалюк Д.А., Чугунов И.С. Синдром Клайнфельтера у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии* 2018; 64 (5): 321–328.
2. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (1): 20–30.
3. Мамедова Е.О., Васильев Е.В., Петров В.М., Измайлова Н.С., Бурякина С.А., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Наследственный синдром Иценко – Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене ARMC5, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России. *Проблемы эндокринологии* 2019; 65 (2): 89–94.
4. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е. и др. Болезнь Иценко – Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагности-

ка, методы лечения. *Проблемы эндокринологии* 2015; 61 (2): 55–77.

REFERENCES

1. Bespaluk D.A., Chugunov I.S. Syndrom Klajnfel'tera u detej i podrostkov. *Problemy Endokrinologii* 2018; 64 (5): 321–328.
2. Groth K.A., Skakkebaek A., Høst C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (1): 20–30.
3. Mamedova E.O., Vasil'ev E.V., Petrov V.M., Izmajlova N.S., Buryakina S.A., Rozhinskaya L.YA., Tyul'pakov A.N., Belaya ZH.E. Nasledstvennyj sindrom Icenko – Kushinga kak sledstvie pervichnoj dvustoronnej makronodulyarnoj giperplazii nadpochechnikov, obuslovlennyy mutaciej v gene ARMC5, v sochetanii s pervichnym giperparatireozom: pervoe opisanie v Rossii. *Problemy endokrinologii* 2019; 65 (2): 89–94 (in Russian).
4. Mel'nicenko G.A., Dedov I.I., Belaya ZH.E. et al. Bolezn' Icenko – Kushinga: klinika, diagnoseti-ka, differencial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Problemy endokrinologii* 2015; 61 (2): 55–77 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 18.07.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Яшина, Д.П. Трудный эндокринологический пациент в онкологической практике. собственное клиническое наблюдение / Д.П. Яшина, З.А. Афанасьева, Т.Л. Шарапов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 139–143. DOI: 10.17816/pmj395139-143

Please cite this article in English as: Yashina D.P., Afanasyeva Z.A., Sharapov T.L. A difficult endocrinological patient in oncological practice. Own clinical obseration. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 139-143. DOI: 10.17816/pmj395139-143