

ПЕРВИННИЙ АЛЬДОСТЕРОНІЗМ ВНАСЛІДОК АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ ПУХЛИНИ У ДИТИНИ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



**С.М. Черенко, Н.Б. Зелінська,
О.А. Товкай, І.Ю. Шевченко**

*Український науково-практичний центр ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин
МОЗ України, м. Київ*



ВСТУП

Первинний альдостеронізм (ПА) є поширеним ендокринним захворюванням, яке викликає щонайменше 10% усіх випадків артеріальної гіпертензії. Основними причинами та клінічними формами його є ідіопатична гіперплазія надниркових залоз (НЗ) – 60-70% та альдостерон-продукуюча аденома НЗ – 25-30%. Рідкісними причинами ПА є адренокортикальна карцинома та сімейні (генетично опосередковані) форми захворювання – сімейний гіперальдостеронізм тип I (Familial hyperaldosteronism type I, FH I), тип II (FH II) і тип III (FH III), з яких найцікавішим є перший, так званий глюкокортикоїд-чутливий альдостеронізм (glucocorticoid-remediable aldosteronism – GRA), який піддається ефективному лікуванню малими дозами дексаметазону [1].

ПА зустрічається переважно серед дорослих осіб, але не є винятком і в дитячому віці [2]. Природно, що для дітей та підлітків найбільш актуальним є питання діагностики саме генетично-детермінованих типів ПА (FH I, FH II та FH III), з яких для FH I і FH III визначено наявність мутації зародкових клітин. Вчасно розпочате лікування здатне попередити фатальні серцево-судинні ускладнення: наприклад, в 60% випадках причиною смерті хворих із GRA у віці 20-40 років є геморагічні інсульти. Водночас, ймовірність пухлинного генезу ПА в дитячому віці хоча й мала, але не виключена.

В діагностиці ПА основне місце займає етапне визначення альдостерон-ренінового співвідношення, проведення тестів підтвердження

(здебільшого – в пробі з навантаженням натрію хлоридом) та візуалізаційне обстеження для виключення очевидної пухлинної патології надниркових залоз (НЗ). Гіпокаліємія, яка раніше вважалась обов'язковим критерієм ПА, сьогодні має другорядне значення внаслідок низької чутливості (визначається лише у 15-20% пацієнтів із ПА), проте її наявність є вкрай специфічною ознакою захворювання, яку неможливо ігнорувати. Вона майже завжди вказує на первинний чи вторинний (рено-васкулярний або реніновий) альдостеронізм, вроджену дисфункцію кори НЗ (дефіцит 11-β-гідроксилази), певні сімейні синдроми або зловживання локрицею (солодкою) [2]. За наявності зниженого рівня калію в крові, артеріальної гіпертензії, візуалізованої пухлини в НЗ у молодих пацієнтів з лабораторним ПА немає потреби в додаткових методах обстеження, оскільки показане хірургічне втручання [1].

Вкрай рідкісною причиною ПА у дітей та підлітків є альдостерон-продукуюча аденома та карцинома НЗ. У світовій літературі налічується не більше 50 випадків описання такої форми ПА у дитячому віці [3-12], а перший випадок був оприлюднений ще у 1959 році (спостереження зареєстровано у 1957 році), лише через декілька років після розкриття природи захворювання та визначення самого терміну ПА американським ендокринологом Jeremy Conn [3]. Станом на 2007 рік таких випадків було описано лише 25 [4].

У більшості випадків спостережень ПА внаслідок пухлини НЗ вік пацієнтів був старший за 7 років,

Черенко Сергій Макарович, д. мед. н., професор, завідувач відділу ендокринної хірургії; 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А; E-mail: sergimakar5@gmail.com; ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9762-2911. Зелінська Наталя Борисівна, д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділу дитячої ендокринології; E-mail: znb@ukr.net; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9000-8940. Товкай Олександр Андрійович, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу ендокринної хірургії; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-1329-279X. Шевченко Ірина Юріївна, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринології; ORCID iD: orcid.org/0000-0002-5288-7032.

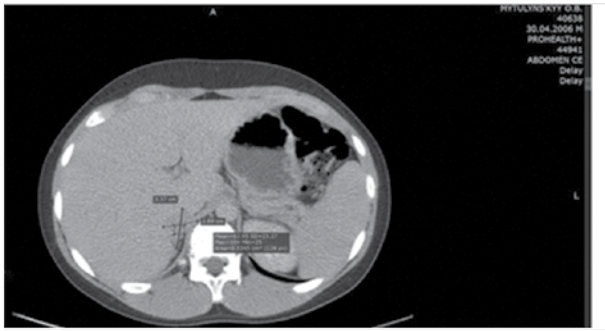


Рис. 1. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (венозна фаза).



Рис. 2. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (артеріальна фаза).

а симптоматика була непевна, що маскувало ПА під виглядом міопатії, періодичного паралічу, поліміозиту [4-12].

З огляду на вищевказане, опис випадку розвитку тяжкого ПА на тлі пухлини НЗ у дитини віком 9 років із затримкою діагностики на 2 роки вбачається вкрай цікавим та повчальним не лише для ендокринологів, але й для кардіологів і педіатрів, до яких потрапляють такі пацієнти з високим артеріальним тиском, іноді без типових скарг, притаманних гіпертензії.

Клінічне спостереження та обговорення

Хлопчика М., 11 років, було госпіталізовано у відділення ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (УНПЦЕХ, ТЕОіТ) за направленням з попереднім діагнозом: «Первинний альдостеронізм», що ґрунтувалось на історії тривалої (з 2016 р.) артеріальної гіпертензії, а також наявності гіпокаліємії.

За даними анамнезу хвороби та інформації з виписок з історій хвороби стаціонарного лікування відомо, що хлопчик народився від здорових батьків,

після нормальної, неускладненої вагітності, вчасно, здоровим, з масою тіла 4 кг, довжиною тіла 52 см, надалі розвивався нормально. Єдиним відхиленням від норми, що привертало увагу, був надмірний зріст, але зважаючи на високий зріст батьків (мама – 185 см і батько – 187 см), це було трактовано як сімейна високорослість. З початку 2016 року хлопчик почав скаржитись на періодичний головний біль та задишку при фізичних вправах. Вимірювання артеріального тиску під час огляду лікарем показало його підвищення в межах 130-140/85-90 мм рт. ст., що було розцінено як прояв «вегето-судинної дистонії». Лікування і подальше обстеження на той час дитині не було рекомендоване. В червні 2016 року з раптовими скаргами на головний біль, запаморочення, серцебиття був госпіталізований до обласної дитячої лікарні, де визначено значне підвищення артеріального тиску – до 160/95 мм рт. ст. Після обстеження з дослідженням біохімічного та загального аналізу крові, сечі, сонографії черевної порожнини та щитоподібної залози, електроенцефалографії, електро- та ехокардіографії, МРТ головного мозку, було встановлено діагноз «Вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом з лікворо-гіпертензивними кризами». Єдиним патологічним відхиленням в результатах лабораторного обстеження був низький рівень калію крові – 2,5 і 2,6 ммоль/л. Призначене лікування полягало в прийомі гомеопатичних засобів, сечогінного препарату «Діакарб», а також аспартату калію по 1 таблетці через день (!). Це саме було рекомендовано й після виписки зі стаціонару. Також було рекомендовано дослідити рівень альдостерону в крові та звернутися по консультацію до ендокринолога.

Самопочуття хлопчика суттєво не страждало, артеріальний тиск йому вдома не контролювали, і до подальшого обстеження його батьки не вдалися, аж поки під час профілактичного огляду в школі у березні 2018 році не було встановлено артеріальну



Рис. 3. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (артеріальна фаза, коронарна проекція).



Рис. 4. Макроскопічна картина видаленої пухлини правої НЗ.

гіпертензію з показниками артеріального тиску до 170/95-100 мм рт.ст. Пацієнта було спрямовано до обласної дитячої лікарні, де повторно констатували низький рівень калію в крові (2,38 ммоль/л), виконали сонографічне дослідження надниркових залоз (підозра на збільшення правої НЗ) та спрямували на проведення комп'ютерної томографії черевної порожнини та заочеревинного простору з внутрішньовенним контрастуванням. Патологічних утворень в органах черевної порожнини та прицільно досліджених НЗ під час комп'ютерної томографії на приладі з сучасними діагностичними можливостями не було верифіковано. Визначення альдостерону крові показало його верхнь-нормальний рівень – 259 пг/мл (норма 27-272), проте без розрахунку альдостерон-ренінового співвідношення (визначення рівня реніну плазми не було проведено). Антигіпертензивні препарати (інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту, бета-блокатори, сечогінні) виявились неефективними. Після консультації дитячим ендокринологом і призначення спіронолактону (верошпірону) в дозі 100 мг на добу показники артеріального тиску знизились вже через два дні майже до норми відповідно до віку, статі і зросту, також наблизились до нормальних показники калію в крові. Пацієнту було встановлено діагноз: Артеріальна гіпертензія, альдостеронізм (?) і скеровано на консультацію в УНПЦЕХ, ТЕОіТ.

На момент обстеження в Центрі вік хворого 11,11 року, зріст 173,5 см (+3,6 SD), маса тіла 67 кг. Артеріальний тиск 120/70 мм рт. ст. (на тлі прийому верошпірону 100 мг на добу), калій 4,7 ммоль/л. Статевий розвиток відповідно II стадії за J. Tanner, кістковий вік 12 років.

Під час перегляду зображень комп'ютерної томографії було виявлено пухлину правої НЗ,

розмірами 3х4 см, з ознаками, підозрілими на карциному (рис. 1-3) за показниками нечіткості меж, нерівних країв, неправильної форми утвору, високою нативною щільністю пухлини (+40-50 HU) з активним накопиченням контрасту (до +90 HU) та тривалим його затриманням.

Гіпокаліємія, артеріальна гіпертензія, ефективність лікування спіронолактоном (калій в крові і артеріальний тиск нормалізувались), наявність пухлини в правій НЗ беззаперечно вказували на діагноз ПА, симптоматичної артеріальної гіпертензії та необхідність хірургічного лікування.

Пацієнт був переведений до відділення ендокринної хірургії, де 24.04.2018 р. його було прооперовано: виконано лапароскопічну правобічну адреналектомію. Під час операції звертала на себе увагу висока щільність пухлини, її інтимний зв'язок з оточуючими тканинами (проте без безпосередньої інвазії до прилеглих органів та нижньої порожнистої вени). Крововтрати не було. Макроскопічно пухлина була вочевидь злоякісною: мала крихкий неоднорідний строкатий сіро-жовтуватий вигляд на розрізі, потовщену капсулу, інфільтровану оточуючу клітковину (рис. 4, 5). Водночас, гістологічне дослідження потребувало додаткових імуногістохімічних досліджень для визначення потенціалу та ступеня злоякісності, оскільки метастатичного ураження лімфатичних вузлів та екстраорганної інвазії не було зафіксовано. Остаточний патогістологічний діагноз (з урахуванням критеріїв модифікованої шкали Weiss – 2 бали, та забарвлення на фотогістон НЗ – 6 мітозів на 50 полів зору) свідчить більше на користь доброякісної аденоми кори НЗ, хоча й має певні застереження щодо подальшого спостереження. Пацієнт швидко одужав та 27.04.2018 р. його було виписано з



Рис. 5. Макроскопічний вигляд видаленої пухлини правої НЗ на розрізі.

нормальними показниками артеріального тиску (без прийому верошпірону та гіпотензивних ліків), калію і кортизолу в крові (10,19 мкг/дл) під амбулаторне спостереження. Разом із тим, пацієнт потребує тривалого регулярного спостереження ендокринологом і онкологом, а також періодичного візуалізаційного обстеження з точки зору можливої злоякісності пухлини та несприятливого прогнозу перебігу адрено-кортикального раку.

ВИСНОВОК

Наведений клінічний випадок, попри рідкісність первинного альдостеронізму пухлинного ґенезу у дітей, демонструє недостатню увагу фахівців щодо ендокринних причин артеріальної гіпертензії у цієї вікової категорії хворих. Нажаль, наявність тривало існуючої гіпокаліємії та високого артеріального тиску у дитини віком 9 років вчасно не спонукали до проведення адекватних діагностичних та лікувальних заходів щодо такої небезпечної хвороби як первинний альдостеронізм, за якої застосування антагоністів альдостерону чи блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів є доступною та високоефективною терапією. Тривала (понад 2 роки) затримка з хірургічним лікуванням внаслідок несвоєчасного діагностування патології могла призвести до втрати умов для онкологічно радикальної операції.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(5):1889-1916.
2. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011; 15(Suppl4): S361-S366.
3. Kretchmer N, Dickinson WA, McNamara H, Karl R. Primary aldosteronism in a 9-year-old child. *Pediatrics.* 1959 June; 23(6):1115-1124.
4. Dinleyici EC, Dogruel N, Acikalin MF, Tokar B, Oztelcan B, Ilhan H. An additional child case of an aldosterone-producing adenoma with an atypical presentation of peripheral paralysis due to hypokalemia. *J Endocrinol Invest.* 2007 Nov; 30(10):870-2.
5. Baranwal AK, Singhi SC, Narshimhan KL, Jayashree M, Singhi PD, Kakkar N. Aldosterone-producing adrenocortical adenoma in childhood: a case report. *J Pediatr Surg.* 1999; 34:1878-80.
6. Bryer-Ash M, Wilson DM, Tune BM, Rosenfeld RG,

Shochat SJ, Luetscher JA. Hypertension caused by an aldosterone-secreting adenoma. Occurrence in a 7-year-old child. *Am J Dis Child.* 1984; 138:673-6.

7. Li JT, Shu SG, Chi CS. Aldosterone-secreting adrenal cortical adenoma in an 11-year-old child and collective review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1994; 153: 715-7.
8. Rogoff D, Bergada I, Venara M, Chemes H, Heinrich JJ, Barontini M. Intermittent hyperaldosteronism in a child due to an adrenal adenoma. *Eur J Pediatr.* 2001; 160:114-6.
9. Abasiyanik A, Oran B, Kaymakçi A, Yasar C, Çalışkan U, Erkul I. Conn syndrome in a child, caused by adrenal adenoma. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 430-2.
10. Agarwala S, Mitra D, Bhatnagar V, Menon P, Gupta A. Aldosteronoma in childhood: a review of clinical features and management. *J Pediatr Surg.* 1994; 29:1388-91.
11. Kasifoglu T, Korkmaz C, Pasaoglu O. Conn's syndrome (primary hyperaldosteronism) simulating polymyositis. *Rheumatol Int.* 2005; 25: 133-4.
12. Dickson BA, Franks RC. Aldosterone-producing adenoma presenting with hypokalemic myopathy. Case report and review. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 344-7.

РЕЗЮМЕ

Первинний альдостеронізм внаслідок адренокортикальної пухлини у дитини: клінічний випадок та огляд літератури
С.М. Черенько, Н.Б. Зелінська, О.А. Товкай, І.Ю. Шевченко

Представлено короткий огляд літератури стосовно поширеності первинного альдостеронізму пухлинного походження серед дітей. У міжнародних наукових ресурсах опубліковано лише 40 випадків синдрому Конна внаслідок аденоми надниркової залози (НЗ). Автори демонструють власний досвід: 11-річного хлопчика, якому діагноз тривалий час не було встановлено, незважаючи на яскраві клінічні прояви первинного альдостеронізму, включно з низьким рівнем калію, артеріальною гіпертензією та пухлиною правої НЗ розмірами 3x4 см. Зрештою, через 2 роки після першої маніфестації захворювання правильний остаточний діагноз пацієнту було встановлено в УНПЦХ, ТEOiT і успішно виконана лапароскопічна адреналектомія. Патогістологічне дослідження підтвердило кортикальну аденому з оцінкою 2 бали за модифікованою шкалою Weiss. Повна нормалізація рівнів калію та артеріального

тиску відбулася одразу після операції і надалі не потребувало медикаментозної корекції.

Ключові слова: первинний альдостеронізм, аденома надниркової залози, дитина.

SUMMARY

Primary aldosteronism due to adrenocortical adrenal tumor in child: clinical case and literature review

Cherenko SM, Zelinska NB, Tovkay OA, Shevchenko IYu

A short literature review about incidence of tumoral primary aldosteronism in children was presented. There were only 40 published cases of Conn syndrome due to adrenal adenoma in international scientific resources. Authors demonstrated own experience

with 11 years boy, who has not been diagnosed in time despite bright clinical appearance of primary aldosteronism including low serum potassium, arterial hypertension and 3x4 cm tumor of right adrenal gland. Eventually 2 years since first manifestation of disease right diagnosis has been established in our referral hospital and patient has been successfully operated on by laparoscopic adrenalectomy. Pathologic report confirmed cortical adenoma with 2 units of modified Weiss score. Complete restoration of normal serum potassium and blood pressure was achieved immediately after operation and in the future did not require any medical correction.

Key words: primary aldosteronism, adrenal adenoma, child.

Дата надходження до редакції 11.05.2018 р.