

Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська

## ФЕОХРОМОЦИТОМА ЯК КОМПОНЕНТ СИНДРОМУ ГІППЕЛЯ-ЛАНДАУ В ПРАКТИЦІ ЕНДОКРИНОЛОГА: ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

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

Феохромоцитома — доброякісна, гормонально активна пухлина, що походить із хромафінних клітин симпато-адреналової системи, яка секретує у підвищеній кількості катехоламіни і локалізується в мозковій тканині надниркових залоз або симпатичних парагангліях [1, 2].

Приблизно у 10% випадків феохромоцитома (ФХ) є родинним захворюванням і успадковується аутосомно-домінантно. ФХ, супутні пухлини щитоподібної залози та нервової тканини мають нейроектодермальне походження, про що свідчить наявність в усіх цих пухлинах нейрон-специфічної енолази. Вочевидь, виникнення таких пухлин зумовлюється порушенням проліферації та диференціювання клітин нервового гребеня.

Такі відомі спадкові клінічні ендокринні синдроми, як синдром множинної ендокринної неоплазії I і II типів (МЕН 1 і МЕН 2), синдром Гіппеля-Ландау, нейрофіброматоз 1-го типу тощо, можуть мати своїм компонентом ФХ.

Синдром МЕН характеризується пухлинними змінами у двох або більше ендокринних органах, а також ураженням нервової, м'язової та сполучної тканин [3]. Синдром МЕН 1 поєднує наявність пухлин прищитоподібних, надниркових, підшлункової залози та гіпофіза [4].

Складовими синдрому МЕН 2а є медулярний рак щитоподібної залози, гіперплазія або аденома прищитоподібних залоз (що клінічно проявляється гіперпаратиреозом), ФХ, рідше — двобічна гіперплазія кори надниркових залоз [4]. Синдром МЕН 2b характеризується наявністю ФХ, медулярного раку щитоподібної залози, невриномами слизових оболонок і шкіри верхньої половини тулуба (вони найбільш помітні у ротовій порожнині, на губах, повіках, рогівці та сітківці), гангліоневромами травного каналу (що можуть ставати причиною закрепів), іноді такі хворі мають марфаноподібну зовнішність [2].

Крім типових вищезгаданих МЕН-синдромів, відомі редуковані (спадкова форма медулярного раку) та змішані їх форми, а також інші генетично зумовлені синдроми, в яких ФХ може бути ендокринним неопластичним компонентом захворювання.

Поява того або іншого компонента за синдрому МЕН може бути «розкиданою» у часі, що вимагає тривалого спостереження пацієнта на предмет виявлення можливого ураження інших «зацікавлених» органів або рецидиву прооперованої пухлини.

Вчасна синдромальна діагностика вкрай важлива, адже це дозволяє проводити цілеспрямоване спостереження пацієнта, вчасно виявляти та попереджувати небезпечні ускладнення. Наприклад, у разі діагностики синдрому МЕН 2b існують рекомендації щодо необхідності профілактичної тиреоїдектомії навіть за відсутності проявів хвороби [2], разом із тим, помилковий діагноз синдрому (іноді навіть підтверджений генетичним дослідженням) може призводити до незворотних наслідків для здоров'я хворого [5].

Як уже зазначалося, ФХ може бути компонентом синдрому Гіппеля-Ландау (СГЛ), і за таких умов лікувальна тактика відрізняється від такої за синдрому МЕН.

СГЛ — це синдром аутосомно-домінантної неоплазії, що є результатом делеції або мутації тумор-супресивного гена на короткому плечі 3-ої хромосоми. Пацієнти із СГЛ схильні до розвитку судинних пухлин, таких як ретинальні гемангіоми та гемангіобластоми центральної нервової системи, а також до різноманітних новоутворень внутрішніх органів. Ураження нервової системи може бути у вигляді гемангіобластом (церебральних, спінальних), ендолімфатичних кістозних пухлин (що, зокрема, можуть спричинювати дзвін у вухах і глухоту). Ураження внутрішніх органів проявляється карциномами та кістами нирок, нейроендокринними пухлинами і кістами підшлункової залози, печінковими кістами,

ФХ, цистаденомами репродуктивних органів (двобічними пухлинами додатків яєчок у чоловіків і широкої зв'язки матки у жінок) [6–8]. Ризик виникнення нирково-клітинного раку досягає 70% і часто служить причиною смерті у цих хворих [7]. ФХ виникає в асоціації зі специфічними алелями гена СГЛ, у зв'язку з чим виділяють синдром СГЛ 1-го типу (без ФХ) і 2-го типу (з її наявністю) [7, 9].

Вчасна діагностика цього синдрому (або його компонентів) вимагає підвищеної уваги до постійного спостереження таких пацієнтів з метою раннього виявлення його компонентів і попередження фатальних наслідків. Так, щорічний офтальмологічний огляд та абдомінальне обстеження зменшують ризик пізньої діагностики компонентів захворювання до 1,7% і 1,2% відповідно, а щорічне обстеження нервової системи — до 2,7% [10]. Ці заходи дозволяють збільшити тривалість життя, яка до їх впровадження не досягала і 50-річного віку.

Перебіг ФХ у пацієнтів із синдромом МЕН і СГЛ має певні відмінності. Пацієнти із ФХ у складі синдрому МЕН частіше мають пароксизмальний перебіг хвороб серцево-судинної системи, вищий ризик артеріальної гіпертензії, ніж хворі на ФХ у складі СГЛ [11], що, ймовірно, пов'язано з різними механізмами секреції нейротрансмітерів і гормонів [12].

Наводимо клінічний випадок пізньої діагностики СГЛ (через 9 років після маніфестації першого компонента захворювання — феохромоцитомі).

У пацієнта Д., 1974 року народження, 1996 року під час профілактичного УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) виявлено новоутворення правої надниркової залози. Жодних скарг хворий не виказував. За результатами обстеження визнано необхідність правобічної адреналектомії. За результатами патогістологічного дослідження утворення ідентифіковано як феохромобластома. Замісну терапію після операції не призначали. Самопочуття після операції було задовільне.

2000 року хворого почав турбувати сильний головний біль у потиличній ділянці, порушення ходи та координації. Під час обстеження (КТ і МРТ головного мозку) виявлено пухлину правої гемісфери мозочка. 15.03.2000 р. проведено «видалення кістозної пухлини із застосуванням ендоскопічної техніки, мінімальної резекційної трепанації, вентрикулоцистерностомію за Торкільдсеном». Патогістологічне дослідження верифікувало пухлину як гліобластома мозочка. У подальшому проведено променеву терапію у 2 етапи, із загальною дозою опромінення 45 греї. Контрольні КТ і МРТ головно-

го мозку підтвердили радикальність проведеної операції. Наслідком оперативного втручання стало утворення кісткового дефекту луски потиличної кістки.

2001 року під час контрольного обстеження на УЗД ОЧП виявлено новоутворення лівої надниркової залози, за відсутності скарг, що свідчили б про порушення функції надниркових залоз. За результатами обстеження визнано необхідність проведення лівобічної адреналектомії. За даними патогістологічного дослідження пухлину визначено як феохромобластома. Після операції проведено замісну терапію кортизоном у добовій дозі 25–50 мг на добу, завдяки чому самопочуття пацієнта задовільне, без ознак надниркової недостатності. Показники 17-ОКС (17,1 мкмоль/добу, норма — 6–21 мкмоль/добу), 11-ОКС (0,56 мкмоль/добу, норма — 0,18–0,83 мкмоль за добу), ВМК, вільного кортизолу у добовій сечі, що визначалися регулярно, не мали відхилень від норми.

2006 року під час чергового контрольного обстеження УЗД ОЧП виявило утворення у 7-му сегменті печінки розмірами 25 x 18 мм, що було визначено як гемангіома печінки. Прийнято рішення про динамічне спостереження утворення.

2007 року хворого почало турбувати значне погіршення зору, дискомфорт у лівому оці. Офтальмологічне обстеження виявило гострий кон'юнктивіт, призначено місцеву протизапальну терапію. Протягом тижня лікування покращання стану не відбулося, і хворий звернувся по допомогу до спеціалізованої офтальмологічної клініки. Поглиблене офтальмологічне сонографічне обстеження виявило в екваторіальній ділянці на 6–7 годинах два субретинальні пристінкові негомогенні гіпоехогенні субстрати (ексудати?), з частковим відшаруванням гіалоїдної мембрани, пов'язаної з верхівкою найбільшого субстрату. Дане утворення розцінено як судинна патологія (гемангіома сітківки лівого ока), у зв'язку з чим хворому проведено лазерокоагуляцію на лівому оці з наступною консервативною терапією (етамзилат, аскорутин). Через 3 місяці (2008 року) хворий знову звернувся до офтальмологічної клініки зі скаргами на повторне погіршення зору на ліве око. Під час обстеження виявлено деформацію нижніх відділів сітківки за рахунок субретинальних змін геморагічного характеру, вітрео-ретинальні зміни із тракційним компонентом. Проведено повторну блокуючу лазерокоагуляцію на лівому оці. Хірургічне лікування не проводили внаслідок судинної патології та ексудатив-

ного відшарування сітківки. Після лікування у правому оці в макулярній ділянці визначали багато дрібних дистрофічних осередків, у лівому оці — диск зорового нерва інтенсивно забарвлений, за ходом нижньотемпоральної вени — набряк сітківки (трансудат), ексудативне відшарування сітківки. Призначено консервативну терапію (етамзилат, нейрорубін).

2009 року у хворого з'явилися біль в епігастральній ділянці та лівому підребер'ї, втрата апетиту, схуднення. Після проведеного всебічного обстеження діагностовано хронічний фіброзно-калькульозний панкреатит, вірсунгектазію, проведено повздожню панкреатоєюностомію з виключенням петлі порожньої кишки за методом Ру. Надано рекомендації щодо замісної терапії препаратами панкреатичних ферментів.

На момент огляду у хворого були скарги на виражену слабкість. Об'єктивно: загальний стан задовільний, пацієнт пониженого харчування: зріст — 173 см, маса тіла — 58 кг, АТ — 120/90 мм рт. ст., пульс — 82 уд./хв. Щитоподібна залоза не збільшена, м'яко еластична, безболісна.

Консультація окуліста: VOD — 1,0, VOS — 0,7. Праве око — диск зорового нерва рожевий, межі чіткі, вени розширені, в макулярній ділянці багато дрібних дистрофічних осередків. Ліве око — диск зорового нерва інтенсивно забарвлений, межі нечіткі, хід нижньої темпоральної гілки порушений, вена розширена, звита, за ходом сітківка набрякла, в нижньому квадранті великий плаский осередок із чіткими межами без явищ ексудації (зміни судинного характеру).

Консультація невролога: свідомість ясна, орієнтований, контактний, емоційно лабільний, астенізований. Обличчя симетричне, рефлекс середньої жвавості. Тремор пальців рук. Хиткість у позі Ромберга. Дефект кісток черепа (потиличної кістки).

Хворий приймає кортизон 25 мг на добу.

Загальний аналіз крові, біохімічні дослідження (АЛТ, АСТ, білірубін, холестерин, тригліцериди), ниркові проби (креатинін, сечовина) та електроліти (К, Na, Ca) — без патологічних змін.

Вільний кортизол у добовій сечі (на тлі приймання кортизону) — 158,9 мкг/добу (норма — 58–403 мкг/добу).

УЗД щитоподібної залози — без патологічних змін. УЗД ОЧП: у правій частці печінки визначається утворення 13 мм, правильної форми, з чіткими межами, тканина гіперехогенна, ехоструктура однорідна.

КТ легень не виявила патологічних змін.

МРТ головного мозку: стан після часткового видалення утворення у правій гемисфері мозочка, без негативної динаміки.

Отже, враховуючи наявність в анамнезі феохромобластоми обох надниркових залоз, гліобластоми мозочка, гемангіоми печінки, гемангіоми сітківки лівого ока, фіброзного кальцинозного панкреатиту, проведеного клініко-лабораторно-інструментального дослідження, хворому можна встановити діагноз «хвороба Гіппеля-Ландау: стан після тотальної адреналектомії (1996, 2001 р.) з приводу феохромобластоми обох надниркових залоз, хронічна недостатність надниркових залоз; стан після видалення та променевої терапії гліобластоми мозочка (2000 р.); стан після повздожньої панкреатоєюностомії (2009 р.) з приводу хронічного фіброзно-калькульозного панкреатиту, вірсунгектазія; гемангіома печінки без порушення функції; стан після лазерокоагуляції (2007, 2008 р.) з приводу гемангіоми сітківки лівого ока. Ретиноваскуліт обох очей. Цереб्रोастенічний синдром».

Хворому рекомендовано довічне динамічне спостереження з метою вчасного виявлення нових утворень або рецидивів попередніх.

## ВИСНОВКИ

1. Синдром Гіппеля-Ландау, попри свою надзвичайну рідкісність, становить важливу комплексну медичну проблему. Оскільки синдром поєднує пухлинні ураження різних органів і систем, його вчасна діагностика вимагає залучення лікарів різного фаху (ендокринологів, офтальмологів, неврологів, гастроентерологів, хірургів).

2. Наявність одного з компонентів (судинні пухлини нервової системи або внутрішніх органів) обґрунтовує ретельний пошук інших складових синдрому.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Стандарти* діагностики та лікування. За ред. М.Д. Тронька // Київ. — 2005. — 144 с.
2. Черенько С.М. Феохромоцитома як компонент атипичного синдрому МЕН 2b: проблеми диференційної діагностики на прикладі клінічного спостереження // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2005. — № 4 (13). — С. 79–82.
3. Fassbender W., Krohn-Grimberghe B., Görtz B., Litzlbauer D., Stracke H. et al. Multiple endocrine neoplasia (MEN)-an overview and case report-patient with sporadic bilateral pheochromocytoma, hyperparathyroidism and marfanoid habitus // *Anticancer Res.* — 2000. — Vol. 20 (6C). — P. 4877–4887.

4. Calender A. Genetic testing in multiple endocrine neoplasia and related syndromes // Forum (Genova). — 1998. — Vol. 8 (2). — P. 146–159.
5. Erlic Z., Hoffmann M., Sullivan M., Franke G., et al. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Nov 11. [Epub ahead of print].
6. Butman J., Linehan W., Lonser R. Neurologic manifestations of Von Hippel-Lindau disease // JAMA. — 2008. Vol. 300 (11). — P. 1334–1342.
7. Friedrich C. Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition // Cancer. — 1999. Vol. 86 (11 Suppl). — P. 2478–2482.
8. Бєнікова Е.А., Бужиевська Т.І., Сильванська Е.М. Генетика нейроендокринних захворювань. Київ, 1993. — С. 139.
9. Shuin T., Ashida S., Yao M., Kanno H. Von Hippel-Lindau disease // Nippon Rinsho. — 2000. — Vol. 58 (7). — P. 1448–1454.
10. Poulsen M., Budtz-Jørgensen E., Bisgaard M. Surveillance in Von Hippel-Lindau disease (СГЛ) // Clin. Genetic. — 2009. — Oct 23 [Epub ahead of print].
11. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome // Hormones (Athens). — 2009. Vol. 8 (2). — P. 111–116.
12. Eisenhofer G., Huynh T., Elkahloun A., Morris J. et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2008. — Nov. — 295 (5). — P. 1223–1233.

## РЕЗЮМЕ

**Феохромоцитома как компонент синдрома Гиппеля-Ландау в практике эндокринолога: проблемы диагностики на примере клинического наблюдения**

**Е.В. Глоба, Н.Б. Зелинская**

В статье приведен случай клинического наблюдения у пациента с редким заболеванием — синдромом Гиппеля-Ландау, который был установлен через много лет от момента манифестации первого компонента синдрома — феохромоцитомы.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, синдромы МЭН, синдром Гиппеля-Ландау.

## SUMMARY

**Pheochromocytoma as a component of Von Hippel-Lindau Syndrome in practice of endocrinologist: diagnostic problems on the model of clinical case**

**Y. Globa, N. Zelinska**

In the article clinical case of rare disease — Von Hippel-Lindau syndrome is given. It was established after many years from the moment of the beginning of the first syndrome component — pheochromocytoma.

**Key words:** pheochromocytoma, multiple endocrine neoplasia syndroms, Von Hippel-Lindau syndrome.

Дата надходження до редакції 17.09.2010 р.