

Клинический случай адренокортикального рака при синдроме Беквита–Видемана

Кузнецов Н.С.¹, Латкина Н.В.¹, Калинин Н.Ю.¹,
Селиванова Л.С.¹, Райхман А.О.²

¹ ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения России

² ГБОУ ВПО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова”
Министерства здравоохранения России

Кузнецов Н.С. – доктор мед. наук, профессор, зав. отделением ФГБУ ЭНЦ; Латкина Н.В. – канд. мед. наук, врач-хирург ФГБУ ЭНЦ; Калинин Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ; Селиванова Лилия Сергеевна – научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ ЭНЦ; Райхман Алина Олеговна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Синдром Беквита–Видемана – это генетически обусловленное нарушение роста и развития с высоким риском канцерогенеза в детском возрасте. При синдроме Беквита–Видемана часто отмечают макроглоссию, грыжи передней брюшной стенки и макросомию. Первые восемь лет жизни особенно опасны в отношении развития неоплазии. Тем не менее данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность поздней манифестации адренокортикального рака у пациентки с синдромом Беквита–Видемана.

Ключевые слова: синдром Беквита–Видемана, опухоли надпочечников, адренокортикальный рак, гиперандрогения.

A Late Onset of Adrenocortical Cancer Associated with Beckwith–Wiedemann Syndrome

Kuznetsov N.S.¹, Latkina N.V.¹, Kalinchenko N.Yu.¹,
Selivanova L.S.¹, Raykhman A.O.²

¹ Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Beckwith–Wiedemann syndrome (BWS) is a genetic overgrowth disorder involving a predisposition to tumor development. The common features of Beckwith–Wiedemann syndrome include omphalocele, macroglossia and macrosomia. The increased risk for neoplasia is concentrated in the first eight years of life. However, this case presents a late onset of adrenocortical cancer associated with Beckwith–Wiedemann syndrome.

Key words: Beckwith–Wiedemann syndrome, hemihyperplasia, adrenal tumors, adrenal cortical cancer, hyperandrogenia.

Введение

Синдром Беквита–Видемана (СБВ) – это генетическое заболевание, сопровождающееся нарушением роста и развития, а также предрасполагающее к возникновению опухолей. Клинически СБВ – гетерогенное заболевание, нередко с отсутствием характерных фенотипических признаков. Впервые СБВ был

описан двумя независимыми исследователями: в 1963 г. Беквит описал три посмертных случая с макроглоссией, омфалоцеле, цитомегалией коры надпочечников, дисплазией мозгового вещества почек и висцеромегалией, а в 1964 г. Видеман сообщил еще о трех случаях с подобными симптомами, а также дефектами диафрагмы и гипогликемией.



Райхман Алина Олеговна – toda_mi_alma@inbox.ru

Эпидемиология

СБВ – это панэтническое заболевание, встречаемость которого составляет 1 на 13 700 населения без значимых гендерных отличий. В 85% случаев встречается спорадический вариант СБВ и только в 15% – семейный вариант.

Генетика и патогенез

В основе СБВ лежит дизрегуляция генов, которые наследуются путем импринтинга. Различные генетические и эпигенетические изменения в регуляции этих генов могут быть выявлены при СБВ. Среди генетических нарушений определяются дупликации, транслокации, инверсии, микроделеции, микродупликации генов (IGF2 и CDKN1C) и кластеров импринтируемых генов хромосомы 11p15.5 (IGF2, H19, CDKN1C, KCNQ1, KCNQ1OT1). Для эпигенетических нарушений отмечены изменения метилирования ДНК импринговых центров (IC1 и IC2) и однородительская дисомия. Молекулярные повреждения хромосомы 11p15.5 выявляют в 80% случаев СБВ.

Клиника

Отличительными признаками СБВ являются макроглоссия (97–100%), дефекты передней брюшной стенки (омфалоцеле/пупочная грыжа/диастаз прямых мышц живота (77–80%)) и макросомия (68%). Описан широкий круг симптомов, ассоциированных с СБВ:

- гемигиперплазия;
- линейная складка на передней поверхности мочки уха/спиралевидные ямочки на задней поверхности ушной раковины, характерные черты лица: гипоплазия средней части лица, инфраорбитальная складка;
- висцеромегалия с вовлечением одного или нескольких органов (печень, почки, селезенка, поджелудочная железа, надпочечники);
- структурные аномалии почек;
- эмбриональные опухоли в детском возрасте (опухоль Вильмса, гепатобластома, нейробластома, аденокортикальный рак (АКР), рабдомиосаркома);
- неонатальная гипогликемия.

Диагностика

В настоящее время единого консенсуса по диагностике СБВ не принято. Тем не менее сочетание нескольких характерных признаков используется для установления диагноза СБВ. Фенотип СБВ очень вариабелен и может быть клинически представлен только двумя признаками. Приблизительно в 15% случаев СБВ имеет семейный характер, поэтому следует обратить внимание на семейный анамнез, включая наличие клинических признаков заболевания у родителей в детстве, поскольку последние могут со временем нормализоваться. Также важно собрать информацию о характере течения беременности и родов (преждевременные роды, полигидрамнион, мезенхимальная дисплазия плаценты). Пренатальная диагностика включает в себя:

- генетическое консультирование (молекулярно-генетическое тестирование (Methylation-sensitive multiplex ligation probe analysis – MS-MLPA), кариотипирование, сиквэнс ДНК);
- исследование образца ворсины хориона, амниоцентез по показаниям;
- пренатальный скрининг (исследование материнского альфа-фетопротеина, оценка ростовых параметров по данным УЗИ плода (при сроке гестации более 24 нед)).

В мировой практике предложен протокол наблюдения за пациентами с СБВ. Данный протокол рассматривает необходимость наблюдения пациентов с СБВ до 8-летнего возраста с регулярным проведением УЗИ брюшной полости, рентгенографии органов грудной клетки и исследованием альфа-фетопротеина.

Клинический пример

Пациентка 17 лет поступила в ФГБУ ЭНЦ с жалобами на отсутствие менструаций, избыточный рост волос, участки депигментации кожи, повышение артериального давления (АД), боли в области спины.

Из анамнеза известно: с рождения отмечалось увеличение в объеме и длине правой верхней и нижней поверхности, увеличение правой половины живота, при рождении выявлена пупочная грыжа. При исследовании кариотип – 46XX. Наблюдалась с диагнозом “врожденная гемиги-



Рис. 1. Пациентка.



Рис. 2. Ноги пациентки.

пертрофия (частичный парциальный гигантизм) справа”. В 14 лет появились жалобы на аменорею, гирсутизм, маскулинное телосложение, огрубение голоса. При обследовании по месту жительства диагностировано: “Гемигигантизм. Врожденный лимфостаз. Синдром неправиль-

ного пубертата. Аномалия почки справа – удвоение”. При исследовании гормонов крови отклонений не выявлено. По данным УЗИ малого таза – гипоплазия матки, УЗИ почек и надпочечников – удвоенная почка справа. С 15-летнего возраста появились участки депигментации кожи в области правого предплечья, шеи, правой голени, поясничной области. В 2013 г. появились жалобы на непостоянные боли в области спины, эпизоды повышенного давления. По результатам суточного мониторинга АД – среднее систолическое АД повышенное, диастолическое АД в пределах нормы. При дообследовании по результатам УЗИ почек выявлено объемное образование правого надпочечника, гепатомегалия, увеличение внутрибрюшных лимфоузлов. По данным гормонального профиля отмечено увеличение уровня 17-ОКС (более 60 нмоль/л), тестостерона (14,7 нмоль/л), ДГАЭ-С (более 27,1 мкмоль/л). При СКТ органов брюшной полости с контрастированием от 28.10.2013: образование правого и левого надпочечников. Лимфаденопатия брюшной полости, забрюшинного пространства, паховой области. По данным СКТ головного мозга от 28.10.2013: признаков объемного образования, участков патологического накопления контраста не выявлено. Пациентка направлена в ФГБУ ЭНЦ для обследования и лечения.

Объективный статус: рост 159 см, масса тела 65,7 кг, ИМТ 25,9 кг/м² (рис. 1).

Кожные покровы: участки депигментации неправильной формы в области шеи, правого предплечья, поясничной области, правой голени. На боковой поверхности туловища справа участок гиперпигментации. Гирсутизм, рост остевых волос по белой линии живота, в области грудины, подбородочной области, верхней губы, бакенбардов. По шкале Ферримана–Голлвея 18–20 баллов.

ПЖК развита умеренно, распределена неравномерно, с избыточным развитием в области передней брюшной стенки.

Костно-мышечная система: грудо-поясничный сколиоз. Кососкрученный таз. Укорочение левой нижней конечности на 6 см. Разница по окружности на 8–12 см на разных уровнях (рис. 2).

Органы пищеварения: живот мягкий, неправильной формы, безболезненный при пальпации. Печень увеличена по СКЛ на 3 см.

Половые органы: гипертрофия правой половой губы, половое развитие по Таннер 3, первичная аменорея.



Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости, поперечный срез.

Молочные железы: выделений из сосков нет, железистая ткань отсутствует.

Лабораторно-инструментальное обследование: при исследовании гормонов крови (от 03.04.2014): альдостерон – 1632 пмоль/л (до 756), тестостерон – 49,1 нмоль/л (до 2,7), ДГЭА-С – 27,19 мкмоль/л (до 7,6), РАП – 4,4 нг/мл/час, кортизол (утро) – 671,9 нмоль/л (до 626), ЛГ – менее 0,216 Ед/л, ФСГ – менее 0,66 Ед/л.

Кортизол суточной мочи (06.04.2014): 333 нмоль/сут (до 413).

Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (08.04.2014): 103 нмоль/л (менее 50).

МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (рис. 3, 4): образования надпочечников имеют солидную структуру, плотностью 48 НУ и участки микрообызвествлений, размеры: 7,8 × 8,3 × 8,5 см (в правом надпочечнике) и 1,55 × 1,7 × 1,7 см (в левом надпочечнике).

На основании гемигиперплазии, анамнеза заболевания (пупочная грыжа в периоде новорожденности), выявленных объемных образований надпочечников был заподозрен синдром Беквита–Видемана. Проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлено нарушение метилирования в гене KvLQT (LIT1) 11p15 хромосомы.

Учитывая наличие гормонально активных образований надпочечников с высоким злокачественным потенциалом, а также высокую вероятность наличия опухоль-ассоциированного синдрома Беквита–Видемана, выполнено плановое оперативное лечение в два этапа: 05.05.2014 – лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия



Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости, продольный срез.

с опухолью, 15.05.2014 – лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия с опухолью.

При исследовании макропрепарата: образование справа диаметром 11 см (рис. 5), в тонкой капсуле, на разрезе представлено множественными сливающимися мелкими узлами неправильной формы пестрого вида за счет чередования коричневых, багровых и темно-коричневых участков.

Левый надпочечник (рис. 6) в окружающей жировой клетчатке общими размерами 7 × 3 × 2 см, с рассеченным округлым образованием, желто-оранжевого цвета, до 1,5 см в диаметре.

Гистологическое заключение: правый надпочечник (рис. 7) – опухоль коры надпочечника солидного типа строения, построенная из клеток с эозинофильной цитоплазмой, с инвазией в капсулу, сосуды капсулы, митотическая активность – более 15 митозов на 20 полей зрения. По Weiss (системе для оценки аденокортикальных опухолей надпочечника в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей надпочечника (ВОЗ 2004)) для детского возраста: размер опухоли 11 см – 1 балл, инвазия в капсулу – 1 балл, инвазия в сосуды – 1 балл, митотическая активность – 1 балл.

Заключение: аденокортикальная карцинома правого надпочечника (так как 4 балла по Weiss свидетельствуют о злокачественной природе опухоли).

Левый надпочечник (рис. 8) – опухоль коры надпочечника аналогичного строения (построена преимущественно из светлых клеток, клетки с эо-



Рис. 5. Опухоль правого надпочечника.



Рис. 6. Левый надпочечник с опухолью.

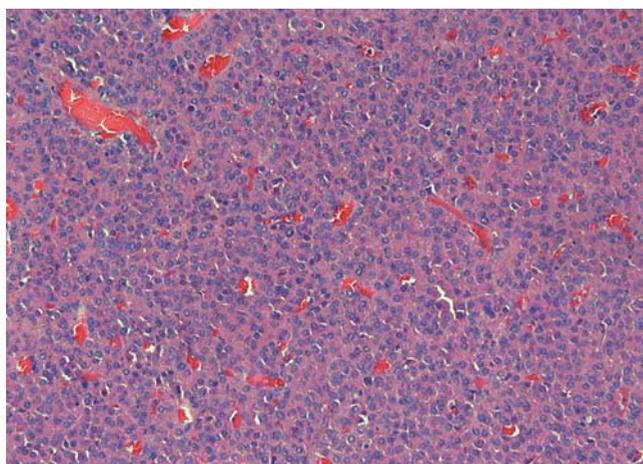


Рис. 7. Гистологическое строение опухоли правого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

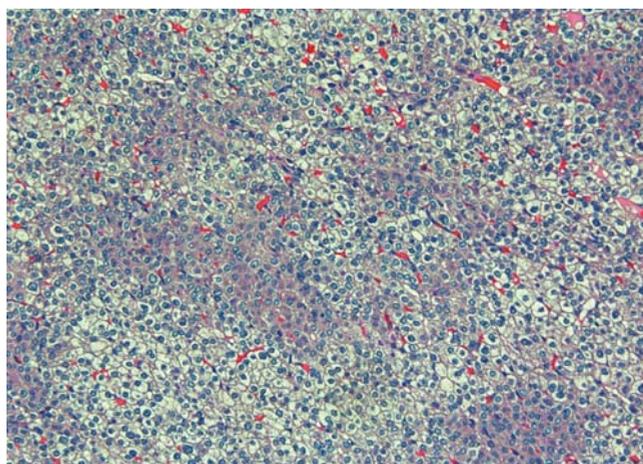


Рис. 8. Гистологическое строение опухоли левого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

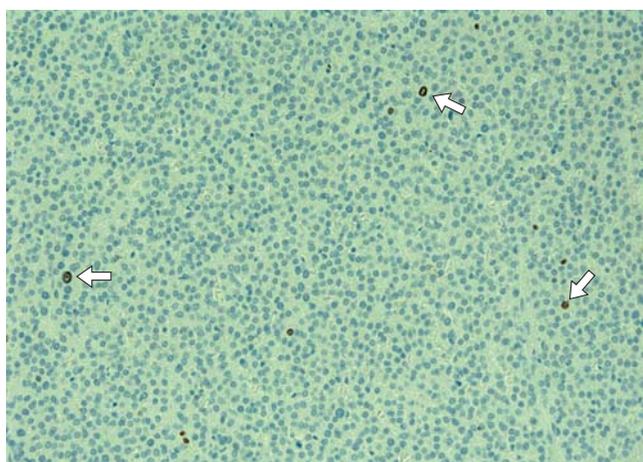


Рис. 9. Иммуногистохимическая реакция с антителом против Ki67 (позитивное окрашивание ядер указано стрелками) правого надпочечника.

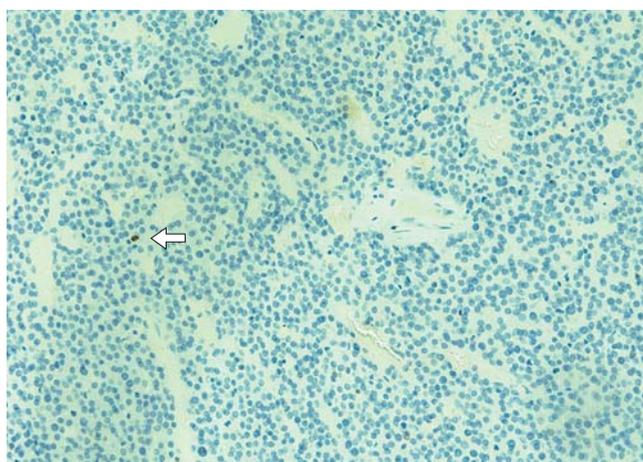


Рис. 10. Иммуногистохимическая реакция с антителом против Ki67 (позитивное окрашивание ядер указано стрелкой) левого надпочечника.

зинофильной цитоплазмой составляют около 25% объема опухоли), также отмечается гиперплазия мозгового слоя. Митотическая активность минимальная (1 митоз на 20 полей зрения), инвазия в капсулу, в сосуды отсутствует.

Иммуногистохимическое исследование: опухоль правого надпочечника – Ki67 1% (рис. 9), опухоль левого надпочечника – Ki67 0,5% (рис. 10).

В послеоперационном периоде состояние пациентки удовлетворительное. Назначена заместительная терапия кортефом в дозе 30 мг/сут, кортинефф 0,05 мг/сут. На этом фоне явлений надпочечниковой недостаточности не отмечено. При дальнейшем наблюдении отмечена нормализация гормонального профиля: тестостерон <0,170 нмоль/л, ДГЭА-С – 0,56 мкмоль/л.

Заключение

Синдром Беквита–Видемана – крайне редко встречающееся заболевание, выживаемость при котором в старших возрастных группах определяется своевременной диагностикой опухолей. В приведенном клиническом случае обращают на себя внимание нехарактерно поздняя манифестация опухоли и ее характер. Развитие АКР при СБВ описано в единичных статьях у детей раннего возраста. Также важно отметить билатеральный характер опухолей надпочечников. Несмотря на подтвержденный гистологически рак коры надпочечников справа, слева с учетом всех критериев данные свидетельствуют за доброкачественный процесс (аденома правого надпочечника). Крайне интересной является гипотеза о том, что в данном случае аденома левого надпочечника может быть промежуточной стадией в эволюции АКР. С учетом генетической основы СБВ можно полагать, что при дальнейшем наблюдении аденома приобретет черты злокачественности.

Важной проблемой также является значение результатов иммуногистохимического исследования. Известно, что единственным подтвержденным прогностическим критерием при АКР является показатель Ki67. В случае Ki67 более 10% вероятность рецидива при R0-резекции очень высока и диктует необходимость проведения адъювантного лечения. Однако в полученных образцах обе

опухоли имеют крайне низкое значение – справа Ki67 1%, слева – 0,5%. Полученные данные неубедительны в отношении отдаленного прогноза заболевания и требуют уточнения. В данном случае рекомендовано динамическое наблюдение (УЗИ органов брюшной полости каждые 3 мес, наблюдение онколога). Весьма полезным может быть проведение динамического стероидного профиля мочи (изучение дериватов стероидов, определяемых только в случае персистенции или рецидива АКР), однако данное исследование в РФ крайне ограничено.

Уникальность данного клинического случая определяется также нехарактерно поздней манифестацией опухолевого роста, что важно учесть в протоколе наблюдения пациентов с СБВ. Действительно, наиболее высокий риск развития неоплазии ассоциирован с возрастом до 4 лет, умеренный – до 8 лет и становится низким к 14 годам. Данное наблюдение ставит под сомнение принятый регламент ведения пациентов с СБВ.

Список литературы

1. *Wiedemann HR.* Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia – a “new syndrome”? *J Genet Hum.* 1964;13:223-232.
2. *Weksberg R, Shuman C, Bruce Beckwith JB.* Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1): 8-14.
3. *Мельниченко ГА, Петеркова ВА, Тюльпаков АН, Максимова НВ.* Эпонимические синдромы в эндокринологии. М., 2013.
4. *Cooper WN, Luharia A, Evans GA et al.* Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:1025.
5. *Reish O, Lerer I, Amiel A et al.* Wiedemann–Beckwith syndrome: further prenatal characterization of the condition. *Am J Med Genet.* 2002;107(3):209-213.
6. *Halliday J, Oke K, Breheny S et al.* Beckwith–Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet.* 2004;75(3):526-528.
7. *Hertel NT, Carlsen N, Kerndrup G et al.* Late relapse of adrenocortical carcinoma in Beckwith–Wiedemann syndrome. Clinical, endocrinological and genetic aspects. *Acta Paediatr.* 2003;92(4):439-443.
8. *Sbragia-Neto L, Melo-Filho AA, Guerra-Junior G et al.* Beckwith–Wiedemann syndrome and virilizing cortical adrenal tumor in a child. *J Pediatr Surg.* 2000;35(8):1269-1271.
9. *DeBaun MR.* Screening Protocol for Beckwith–Wiedemann Syndrome. Beckwith–Wiedemann Children’s foundation.

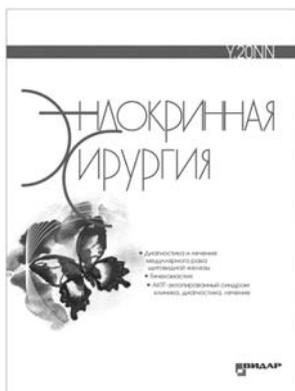
Подписка



на научно-практический журнал “КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ”

на 2015 год **Выходит 4 раза в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати на полгода (два номера) – 240 рублей (индекс 80261).



на научно-практический журнал “ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ”

на 2015 год
Выходит 4 раза в год

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати на полгода (два номера) – 240 рублей (индекс 83601).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты
по вопросам подписки
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д.25
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.