

Дифференциальная диагностика образования надпочечника: описание редкого клинического случая

© Н.И. Волкова¹, Л.А. Ганенко^{1*}, В.Ю. Мажухин¹, А.Н. Шевченко²

¹ ФГБУ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

С появлением методов исследований с высокой разрешающей способностью (КТ, МРТ) случайно обнаруживаемые образования в надпочечниках стали клинической проблемой. Данные о распространенности инциденталом надпочечников (ИН) варьируются между исследованиями. Согласно последним данным, ИН выявляются примерно у 4–5% пациентов, подвергшихся радиологической визуализации. Представлено клиническое наблюдение пациента 39 лет с жалобами на стойкое повышение артериального давления. В ходе планового выполнения ультразвукового исследования почек было выявлено образование левого надпочечника. По данным последующего дообследования (СКТ надпочечников с контрастированием, определение гормонального профиля) был диагностирован аденокортикальный рак, глюкокортикоид-продуцирующий. Пациенту проведено оперативное лечение в объеме лапароскопической адреналэктомии слева. Однако по результатам послеоперационного гистологического и иммуногистохимического исследования диагностирована феохромоцитома. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение эндокринолога и хирурга. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что “идеальные” диагностические подходы дифференциальной диагностики ИН еще не разработаны. Поэтому продолжение исследований, направленных на усовершенствование диагностического алгоритма, позволяющего на дооперационном этапе более точно определить морфологическую природу образования и его гормональную активность, актуально как в научном, так и в практическом плане.

Ключевые слова: инциденталом надпочечника, феохромоцитома, аденокортикальный рак, клинический случай.

Differential diagnosis of adrenal gland tumor: rare case report

© Natalia I. Volkova¹, Liliya A. Ganenko^{1*}, Vladimir Y. Mazhuhin¹, Aleksey N. Shevchenko²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Scientific and Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

With the advent of high-resolution research methods (CT, MRI), randomly detectable formations in the adrenal glands became a clinical problem. The incidence of incidental adrenal glands varies between studies. So, according to the latest data, IN is detected in about 4–5% of patients who underwent radiological imaging. A clinical observation of a 39-year-old patient with complaints of persistent increase in blood pressure is presented. In the course of a routine ultrasound of the kidneys, the formation of a left adrenal gland was revealed. According to the data of the subsequent examination (adrenal SCT with contrast, determination of the hormonal profile), adrenocortical cancer, a glucocorticoid producing, was diagnosed. The patient underwent surgical treatment in the volume of left laparoscopic adrenalectomy. However, according to the results of a postoperative histological and immunohistochemical study, pheochromocytoma was diagnosed. The patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of an endocrinologist and a surgeon. This clinical observation demonstrates that the “ideal” diagnostic approaches for differential diagnosis of IN have not yet been developed. Therefore, the continuation of research aimed at improving the diagnostic algorithm, which makes it possible to more accurately determine the morphological nature of education and its hormonal activity at the preoperative stage, is relevant both in scientific and in practical terms.

Key words: adrenal incidentaloma, pheochromocytoma, adrenocortical carcinomas, case report.

Актуальность

Образования надпочечников еще недавно считались редкой патологией. Однако по мере совершенствования и увеличения доступности инструментальных методов диагностики наше представление о распространенности таких образований существенно изменилось, более того, появился новый термин – инциденталомы надпочечников (ИН). Впервые термин “инциденталомы надпочечника” был применен G.W. Geelhoed в 1982 г. [1]. Инциденталомы надпочечника – случайно выявленное при радиологическом исследовании объемное образование надпочечника размером более 1 см в диаметре, требующее нозологической конкретизации [2]. Данные о распространенности ИН варьируются между исследованиями. Так, согласно последним данным, ИН выявляются примерно у 4–5% пациентов, подвергшихся радиологической визуализации, и их распространенность увеличивается с возрастом, достигая 10% у пожилых пациентов, а по данным аутопсии частота ИН составляет 6% [3, 4]. Термин “инциденталомы” является собирательным, поскольку включает разнообразные по морфологии и гормональной активности образования [2]. Чтобы в дальнейшем поставить клинический диагноз, необходимо задействовать ряд диагностических манипуляций, начиная с точной и правильной радиологической оценки и до выявления гормональной активности надпочечников. Очевидно, что обнаруженное образование может оказаться как гормонально неактивным, так и производящим различные гормоны; исходить из различных зон коры надпочечника, мозгового вещества или иметь неспецифичную органную принадлежность; быть злокачественным или доброкачественным.

Дифференциальная диагностика таких образований крайне важна, поскольку не только определяет дальнейшую терапевтическую стратегию, но и обеспечивает безопасное ведение пациента до, во время и после оперативного лечения, тем самым позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений в интра- и послеоперационном периодах. На сегодняшний день уже разработаны алгоритмы дифференциальной

диагностики образований надпочечников [2, 5, 6]. Вместе с тем даже соблюдение строго регламентированных протоколов диагностики не всегда позволяет поставить точный диагноз. В подтверждение вышесказанного считаем целесообразным поделиться собственным клиническим опытом.

Описание случая

В клинику ФГБОУ ВО РостГМУ обратился пациент Б. 39 лет по поводу образования левого надпочечника. Из анамнеза известно: с 35 лет страдает артериальной гипертензией, регулярно принимает гипотензивные препараты (валсартан 160 мг, конкор 5 мг, амлодипин 5 мг), однако на фоне лечения возникают гипертонические кризы до 200/100 мм рт.ст. с частотой до 3–4 раз в месяц. Ежегодно проходил обследование по поводу артериальной гипертензии. В 36 лет при плановой госпитализации была выявлена гипергликемия натощак – 6,5 ммоль/л, в связи с чем выполнен оральный глюкозотолерантный тест: глюкоза крови натощак – 6,7 ммоль/л, через 2 ч после приема раствора глюкозы – 5,0 ммоль/л (норма до 7,8 ммоль/л), было диагностировано нарушение гликемии натощак, назначен метформин в дозе 1000 мг/сут. В 37 лет при очередном обследовании по поводу артериальной гипертензии в общем анализе мочи (ОАМ) впервые были выявлены изменения в виде протеинурии и гематурии, для уточнения диагноза выполнена нефробиопсия: “Светооптическое описание – клубочки неравномерно увеличены в размерах, гиперклеточные за счет умеренной пролиферации клеток мезангия; базальные мембраны капиллярных петель утолщены, местами с признаками раздвоения по типу “трамвайных рельсов”, капсула единичных клубочков очагово склерозирована, встречается гиалиноз отдельных клубочков; при окраске серебром PAS отмечает утолщение, удвоение базальных мембран капиллярных петель клубочков по типу “трамвайных рельсов”. В межклубочковом веществе перигломерулярно, между канальцевыми структурами встречаются мелкие скопления лимфоцитов, гистиоцитов с участками фиброза стромы. Белковая дистрофия эпителия извитых канальцев, отек стенок артерий мелкого калибра, артериол. Иммуногистохимическое описание нефробиоптата: крупногранулярные депозиты IgM в клетках мезангия, по ходу базальных мембран клубочков,

мелко-крупногранулярные депозиты IgM в клетках эпителия извитых канальцев, небольшое количество белка IgA в мезангиуме, по ходу капиллярных петель клубочков, умеренное количество крупногранулярных депозитов белка IgG в мезангиуме, по ходу петель капилляров клубочков.

Заключение: морфогистохимическая, иммуногистохимическая картина соответствует мембранопролиферативному/мезангиокапиллярному гломерулонефриту, тип I”.

Нефрологом к гипотензивной терапии (валсартан 160 мг, конкор 5 мг, амлодипин 5 мг) была добавлена но-шпа 40 мг 3 раза в день. В дальнейшем при выполнении ОАМ в динамике патологические изменения отсутствовали. В декабре 2017 г. нефрологом диагноз был пересмотрен в пользу вторичной нефропатии гипертонического генеза. В январе 2018 г. выполнено плановое ультразвуковое исследование почек: “Правая почка – размеры 126 × 56 мм, контуры четкие, волнистые, паренхима 22 мм, умеренно неоднородная, на границе средней и нижней трети лоцируется эхо(-) образование округлой формы, аваскулярное при ЦДК, размерами 35 × 30 × 21 мм, в средней трети лоцируется образование аналогичной структуры, размерами около 12 мм в диаметре, кортико-медуллярная дифференциация прослеживается, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) не расширена с паренхиматозной перемычкой, неполное удвоение ЧЛС. Левая почка: размеры 112 × 52 мм, форма обычная, контуры четкие волнистые, паренхима 20 × 21 мм, умеренно неоднородная, кортико-медуллярная дифференциация прослеживается, ЧЛС не расширена, слева под капсулой лоцируется гипоехогенное образование, однородное, аваскулярное при ЦДК, овальной формы, размерами 40 × 14 мм, между верхним полюсом левой почки и аортой лоцируется образование с четкими контурами, пониженной эхогенности, однородное, аваскулярное при ЦДК, размерами 44 × 40 × 39 мм.

Заключение: ультразвуковые признаки умеренных диффузных изменений паренхимы почек, кист правой почки, субкапсулярной гематомы левой почки, образование в проекции верхнего полюса левой почки необходимо дифференцировать между надпочечником и добавочной долькой селезенки”. Стоит отметить, что по данным предыдущего УЗИ почек, выполненного шестью месяцами ранее в том же лечебном учреждении, образование не визуализировалось. Была выпол-



Рис. 1. Пациент Б., багровая стрия аксиллярной области.

нена СКТ надпочечников с контрастированием: “Визуализировано образование левого надпочечника размером 41 × 42 × 56 мм, с неоднородной структурой, по периферии – единичные включения кальция, плотность образования при нативном исследовании – 33 HU, плотность на 60-й секунде – 80 HU, плотность на 10-й минуте – 56 HU, плотность в артериальную фазу – 89 HU”. Нефрологом был направлен на консультацию к эндокринологу РостГМУ.

При объективном осмотре: общее состояние удовлетворительное, индекс массы тела – 29 кг/м², окружность талии – 89 см, артериальное давление – 160/90 мм рт.ст., ЧСС – 80 в минуту, в правой подмышечной области визуализировалась единичная багровая стрия шириной более 1 см (рис. 1).

После первичного осмотра пациента был выставлен предварительный диагноз: инциденталом левого надпочечника. Нам предстояло ответить на два вопроса: определить злокачественный потенциал образования и его гормональную активность.

На основании высокоплотного КТ-значения в нативную фазу (33 HU), задержки контраста в отсроченную фазу (“wash-out” – абсолютный

процент вымывания 30%), а также большого размера образования ($41 \times 42 \times 56$ мм) и высокой скорости роста (6 мес назад образование отсутствовало) злокачественный потенциал опухоли был оценен как высокий. Метастатическое поражение надпочечника было исключено в связи с отсутствием онкологического анамнеза у пациента.

С целью определения гормональной активности образования был выполнен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона: кортизол плазмы на следующее утро в 08:00 – 4,03 мкг/дл (норма <1,8 мкг/дл), АКТГ – 0,55 пмоль/л (1,6–13,9 пмоль/л), метанефрин в суточной моче – 373 мкг/сут (норма <320 мкг/сут), норметанефрин в суточной моче – 464 мкг/сут (норма <390 мкг/сут). Биохимические показатели: глюкоза крови натощак – 6,8 ммоль/л, общий холестерин – 4,9 ммоль/л. С учетом незначительного повышения в суточной моче уровня метанефрина и норметанефрина на фоне большого размера образования ($41 \times 42 \times 56$ мм) феохромоцитомы была исключена. Пациент был направлен в ФГБУ РНИОИ с диагнозом “адrenокортикальный рак, глюкокортикоид-продуцирующий”. Была выполнена лапароскопическая адреналэктомия слева. Заключение гистологического исследования удаленного образования: “Морфологическая картина более всего соответствует феохромоцитоме, дискомплексированный вариант, с очагами некроза, кровоизлияний, инвазия стенки сосудов (рис. 2, 3). Результат иммуногистохимического исследования: S-100 – отрицательная реакция, Chromogranin A – умеренно выраженная цитоплазматическая реакция в клетках опухоли, Synaptophysin – слабо выраженная цитоплазматическая реакция в клетках опухоли, Ki-67 – позитивная ядерная реакция в единичных клетках опухоли. **Заключение:** морфологическая картина и иммунофенотип более всего соответствуют феохромоцитоме”.

После получения результата иммуногистохимического исследования было принято решение о получении “второго мнения”, для этого был проведен пересмотр материала в условиях НМИЦ эндокринологии: “В доставленном материале определяются фрагменты опухоли, представленной диффузными полями и трабекулярно-альвеолярными структурами. Опухолевые клетки среднего и крупного размера с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными поли-

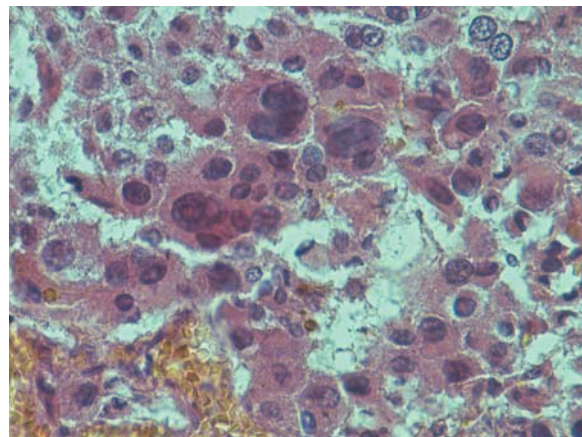


Рис. 2. Гистологическая картина удаленного образца надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$). Дискомплексированный вариант феохромоцитомы. Особо следует обратить внимание на неравномерную секреторную активность клеток коры надпочечника (клубочковая зона), активные светлые зоны с выраженным полнокровием.

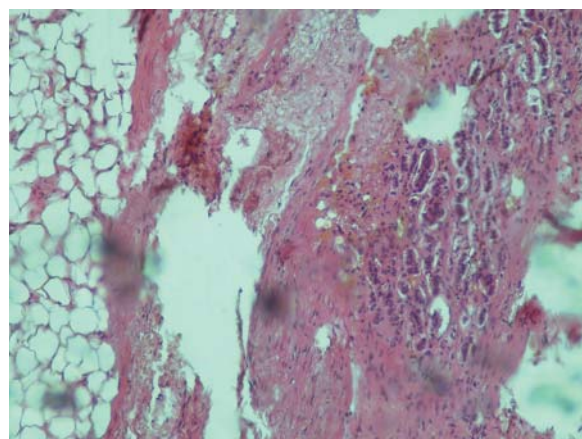


Рис. 3. Гистологическая картина удаленного образца надпочечника (окраска гематоксилином и эозином, $\times 120$). Феохромоцитомы злокачественная с умеренным инвазивным ростом в кору надпочечника (слева направо), сосуды, некрозы и периваскулярная воспалительная инфильтрация.

морфными ядрами. Строма представлена тонкими и местами гиалинизированными фиброваскулярными септами. Отмечается сосудистая инвазия и инвазия капсулы. Митотическая активность – 1 фигура митоза в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$. Выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к MelanA, α -Inhibin, Chromogranin A, Ki-67; с Chromogranin A реакция выраженная диффузная, с остальными антителами негативная.

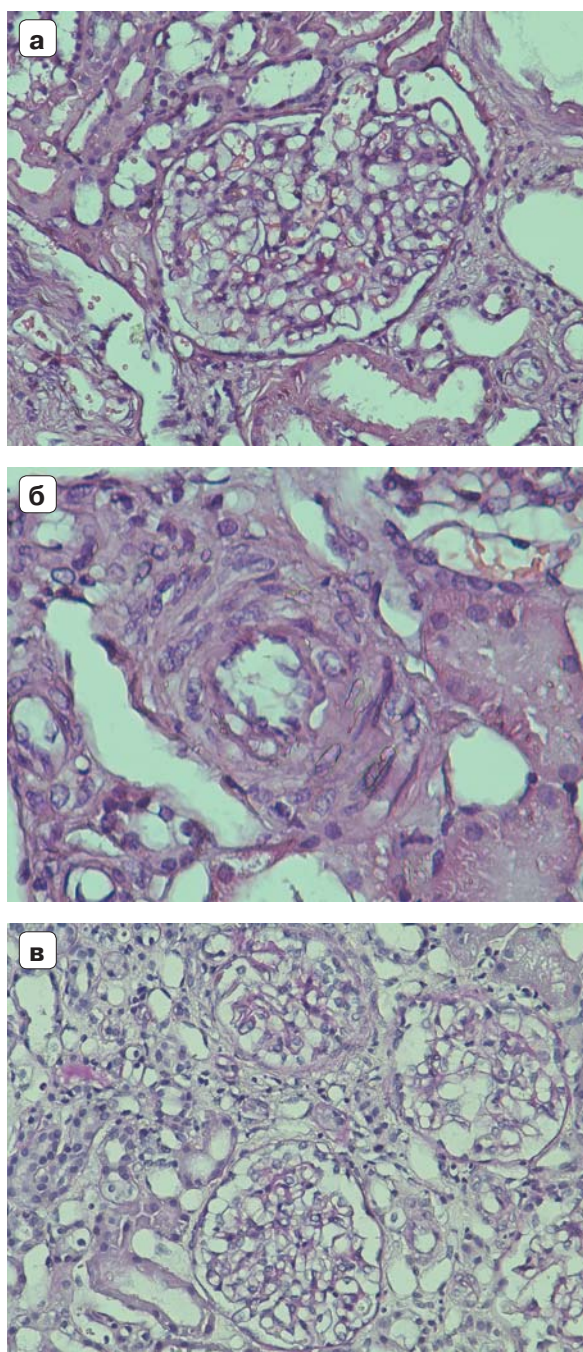


Рис. 4. Морфологическое описание нефробиоптатов: а – неравномерное увеличение клубочков в размере, гиперклеточность за счет умеренной пролиферации клеток мезангия (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$); б – отмечается утолщение стенок артериальных сосудов с дистрофическими изменениями эндотелия как признак гипертонической ангиопатии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$); в – базальные мембраны капиллярных петель утолщены, капсулы отдельных клубочков очагово склерозированы; гиалиноз отдельных клубочков (окраска гематоксилином и эозином, $\times 240$).

Уровень пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 менее 1%. **Заключение:** реакция и гистологические изменения соответствуют феохромоцитоме/параганглиоме с высоким риском метастазирования (7 баллов по шкале PASS, 3 балла по шкале GAPP). ICD-O code 8700/3”.

В послеоперационном периоде у пациента развилась гипотония, что было расценено как острая надпочечниковая недостаточность, назначен кортеф в суточной дозе 30 мг. Через 6 дней после операции АКТГ – 1,13 пмоль/л (1,6–13,9 пмоль/л), кортизол плазмы в 08:00 – 649 нмоль/л (171–536 нмоль/л), глюкоза крови натощак – 4,8 ммоль/л. Выставлен заключительный диагноз: феохромоцитома левого надпочечника, глюкокортикоид-секретирующая. После оперативного лечения был постепенно отменен кортеф, стабилизировались гемодинамические показатели и уровень глюкозы крови в пределах целевых значений.

Обсуждение

На наш взгляд, данный клинический случай представляет интерес по нескольким причинам. В первую очередь вызвало сомнение наличие у пациента гломерулонефрита, поскольку, несмотря на иммуногистохимическое описание нефробиоптата, имеется несколько противоречивых моментов: во-первых, первоначально диагноз гломерулонефрита был заподозрен на основании лишь однократного изменения в ОАМ, во-вторых, у пациента произошла спонтанная нормализация функции почек при отсутствии какого-либо специфического лечения гломерулонефрита. В связи с наличием вышеописанных противоречий нефробиоптат был пересмотрен морфологом ФГБУ РостГМУ: заключительная гистологическая картина более соответствует фокальному гломерулосклерозу с компенсаторным мембранопротрофическим процессом в клубочках. Признаки умеренно выраженной гипертонической ангиопатии (рис. 4 а–в). Присутствует один среднего размера лимфогистиоцитарный инфильтрат (признаков системного воспалительного ответа в представленных препаратах нет). По данным электронной микроскопии нефробиоптата – утолщение базальной мембраны клубочков, местами значительное. Обширные поля сглаживания малых отростков подоцитов (рис. 5).

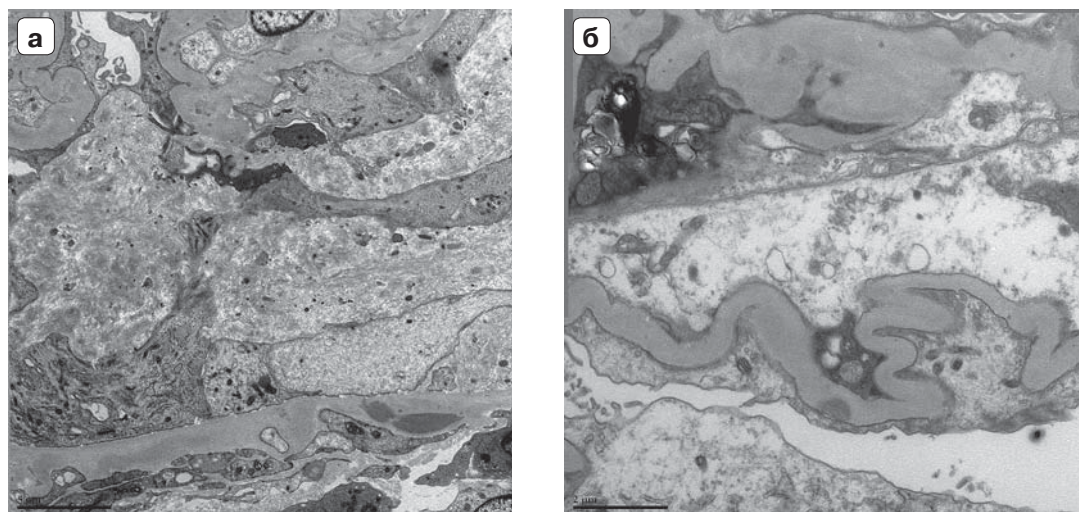


Рис. 5. Электронная микроскопия нефробиоптата (окраска – импрегнация серебром, $\times 10\,000$). Утолщение базальной мембраны клубочков, местами значительное. Обширные поля сглаживания малых отростков подоцитов.

Таким образом, нефрогенный генез синдрома артериальной гипертензии нами был исключен, вероятно, изменения в почках носят вторичный характер (следствие некомпенсированной артериальной гипертензии). На наш взгляд, неверный диагноз “гломерулонефрит” увел диагностический поиск причины артериальной гипертензии в сторону нефрогенного. Помимо этого, полученные данные позволяют думать, что клинические проявления феохромоцитомы в виде артериальной гипертензии дебютировали задолго (за 4 года) до появления изменений в структуре надпочечников. Во-вторых, КТ-характеристика (высокая плотность – 33 HU, гетерогенная, с участками различной плотности, структура), скорость роста (менее 6 мес), размер образования, незначительно повышенные уровни метанефрина и норметанефрина (16–18%) говорили в пользу аденокортикального рака. У пациента также присутствовали клинические и лабораторные признаки гиперкортицизма: багровая стрия шириной более 1 см, изменение углеводного обмена в виде нарушенной гликемии натощак, выявленное в 35 лет (следует отметить, что наследственный анамнез по диабету не отягощен), к тому же отсутствовало снижение кортизола плазмы в ходе проведения супрессивного теста с 1 мг дексаметазона и был подавлен уровень АКТГ. Эти данные позволили поставить диагноз

“аденокортикальный рак, глюкокортикоид-продуцирующий”. Однако результат дважды выполненного иммуногистохимического исследования удаленного образца указывал на наличие феохромоцитомы. Таким образом, можно сказать о несоответствии между большим размером образования и его низким уровнем гормональной активности, более того, пациент благополучно перенес оперативное лечение без предварительной подготовки альфа-адреноблокаторами. И в противоположность этому после адреналэктомии развилась надпочечниковая недостаточность.

Заключение

В статье представлено описание клинического случая диагностирования феохромоцитомы, продуцирующей глюкокортикоиды. Окончательный диагноз был поставлен на основании иммуногистохимического исследования, проведенного после операции. На дооперационном этапе результаты лабораторного и инструментального обследования указывали в пользу аденокортикального рака. Это свидетельствует о том, что “идеальные” диагностические подходы дифференциальной диагностики инциденталом еще не разработаны [3]. Поэтому продолжение исследований, направленных на усовершенствование диагностического алгоритма, позволяющего на дооперационном

этапе более точно определить морфологическую природу образования и его гормональную активность, актуально как в научном, так и в практическом плане.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента. Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

Список литературы (References)

1. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, et al. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;139(1):81-85. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.139.1.81>.
2. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., и др. Российская ассоциация эндокринологов, руководство по клинической практике надпочечниковой дифференциальной диагностики. // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10. – №4. – С. 31-42. [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine surgery.* 2016;10(4):31-42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>.
3. Ierardi AM, Petrillo M, Patella F, et al. Interventional radiology of the adrenal glands: current status. *Gland Surg.* 2018;7(2): 147-165. doi: <https://doi.org/10.21037/gs.2018.01.04>.
4. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, et al. Characteristics of adrenal incidentalomas in a large, prospective computed tomography-based multicenter study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J.* 2018;59(4):501-510. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.4.501>.
5. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii131-138. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds231>.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(2):G1-G34. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0467>.

Информация об авторах (Authors info)

***Ганенко Лилия Александровна**, ассистент [Liliya A. Ganenko, MD], адрес: г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29, индекс 344022 [address: 29, pereulok Nahichevanskij, 344022, Rostov-on-Don, Russia]; SPIN-код: 2570-8211; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3381-9894>, e-mail: ganenko.lilia@yandex.ru

Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор [Natalia I. Volkova, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 3146-8337; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4874-7835>, e-mail: n_i_volkova@mail.ru

Мажухин Владимир Юрьевич [Vladimir Y. Mazhuhin, MD]; SPIN-код: 1240-9210; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4559-6413>; e-mail: 79604623623@yandex.ru

Шевченко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Aleksej N. Shevchenko, MD, PhD, Professor]; SPIN-код: 2748-2638; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, e-mail: rnioi@list.ru

Как цитировать

Волкова Н.И., Ганенко Л.А., Мажухин В.Ю., Шевченко А.Н. Дифференциальная диагностика образования надпочечника: описание редкого клинического случая. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №3. – С. 150-156. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10033>

To cite this article

Volkova NI, Ganenko LA, Mazhuhin VY, Shevchenko AN. Differential diagnosis of adrenal gland tumor: rare case report. *Endocrine surgery.* 2018;12(3): 150-156. doi: <https://doi.org/10.14341/serg10033>

Рукопись получена: 11.12.2018.

Рукопись одобрена: 29.12.2018.

Received: 11.12.2018.

Accepted: 29.12.2018.