

УДК 616.433

ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА (СОМАТОТРОПИНОМЫ-КОРТИКОТРОПИНОМЫ). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.Э. Третьяк, Л.В. Щекатурова, Г.А. Кидалова, Д.Г. Когут

*Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев*



Третьяк Елена Эдуардовна
*М. н. с. отдела нейроэндокринологии
и общей эндокринологии
01021 г. Киев, Кловский спуск, 13-А
Тел.: (044) 254-32-16, (097) 276-94-90
E-mail: tretyake3@gmail.com*



Щекатурова Лючия Вячеславовна
*С. н. с. отдела нейроэндокринологии и общей
эндокринологии
01021 г. Киев, Кловский спуск, 13-А
Тел.: (044) 254-32-16
E-mail: lshchekaturova@mail.com*

Кидалова Галина Аркадьевна

*Заместитель главного врача по поликлинической работе
01021 г. Киев, Кловский спуск, 13-А
Тел.: (044) 254-32-16, (066) 753-27-18
E-mail: gkidalova@mail.ru*

Когут Дмитрий Георгиевич

*заведующий эндокринологическим отделением
E-mail: kogutd63@gmail.com*

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия (код МКБ – E22.0) – это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез. Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, патология характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Смертность среди больных акромегалией превышает в десять раз таковую в популяции. Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет [1]. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста: сердечно-сосудистая патология, диабет и его осложнения, заболевания органов дыхания, злокачественные новообразования желудочно-

кишечного тракта. В свою очередь, своевременная диагностика и адекватное лечение акромегалии позволяют сократить риск смерти в 2-5 раз [2].

Гипофизарный гиперкортицизм (связанный с развитием кортикотропин-секретирующей опухоли гипофиза) или собственно болезнь Кушинга составляет не менее 80-85% всех случаев эндогенного гиперкортицизма и является медленно развивающейся, скрытой, но склонной к неуклонному прогрессированию патогенетической формой синдрома Кушинга. При медленно растущих опухолях манифестация клинического синдрома Кушинга может длиться несколько лет.

Особенностью представленного клинического случая является редкое сочетание – наличие у пациента макроаденомы гипофиза, секретирующей соматотропный (СТГ) и аденокортикотропный (АКТГ) гормоны, при отсутствии явных клинических признаков акромегалии и болезни Кушинга, за исключением сахарного диабета. Сахарный диабет как клинический синдром, позволяющий установить диагноз акромегалии, составляет 10-68% [3].

При изучении литературы авторами замечено, что при указании на смешанную гиперпродукцию СТГ и АКТГ в абсолютном большинстве случаев речь

идет о наличии двух и более гормонально-активных аденом гипофиза. По данным нейрохирургических вмешательств частота указанной патологии составляет 0,2-1,8% [4]. Первый опубликованный случай двух синхронных гипофизарных аденом, вызывающих болезнь Кушинга и акромегалию, был представлен Blevins [5]. В данном клиническом случае трудно сказать, имели место 2 микроаденомы (АКТГ и СТГ-продуцирующие) или плюригормональная (продуцирующая 2 и более гормона) опухоль, которая, в свою очередь, может быть морфологически мономорфной (состоит из одного вида клеток, продуцирующих разные гормоны) или плюриморфной (состоит из нескольких видов клеток, продуцирующих разные гормоны). Патогенез смешанных гипофизарных аденом остается неизвестным. В нормальном гипофизе плюрипотентная клетка-предшественник дифференцируется в три различных производных, которые секретируют АКТГ, ФСГ-ЛГ и СТГ-ПРЛ-ТТГ [1]. При проведении сравнительного клинического исследования 279 пациентов с чистыми и смешанными СТГ-пролактин (ПРЛ) секретирующими аденомами было отмечено, что у больных со смешанными аденомами наблюдались менее выраженные внешние проявления акромегалии (изменение лицевого скелета, увеличение кистей, стоп), сердечно-сосудистые и обменные нарушения [6]. Для смешанных аденом характерны: относительно ранний возраст постановки диагноза ($40,4 \pm 11,4$ против $45,6 \pm 13,9$ года), менее высокое содержание СТГ, большие размеры максимального диаметра аденомы ($2,6 \pm 1,1$ против $2,2 \pm 0,9$ см), менее успешный хирургический контроль и более частые послеоперационные рецидивы. Также смешанные аденомы отличаются меньшей гормональной, но более высокой пролиферативной активностью [6].

Описание клинического случая

Пациент М., 24 года, поступил в отделение эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей (УНПЦЭХ), для коррекции инсулинотерапии и определения дальнейшей тактики лечения с диагнозом впервые выявленного сахарного диабета. При поступлении имели место жалобы на гипергликемию (сахар крови 26-28 ммоль/л на фоне интенсивной инсулинотерапии 110 ед/сутки), полиурию, выраженную мышечную слабость, сонливость, головные боли, преимущественно вечером. Неделей ранее в порядке скорой

Таблица 1

Результаты гормональных исследований, проведенных для диагностики гормональной активности опухоли гипофиза при поступлении.

Показатель	Значение	Референтные значения
Т4 св.	0,912	0,93 - 1,71 нг/дл
ТТГ	0,44	0,27 - 4,2 мкМЕ /мл
Пролактин	5,03	2,1 - 17,7 нг/мл
СТГ	154,0	менее 1 нг/мл
Соматомедин С (ИФР-1)	966	116-358 нг/мл
Кортизол крови утром	26	6,2 - 19,4 мкг/дл
АКТГ	66	7 - 69 пг/мл
С-пептид	2,36	0,5 - 4,5 нг/мл

Примечания: Т4 св. – тироксин свободный; ТТГ – тиреотропин; СТГ – соматотропный гормон; АКТГ – адренокортикотропный гормон; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста.

медицинской помощи был госпитализирован в отделение интенсивной терапии по месту жительства в состоянии кетоацидоза на фоне гипергликемии (более 30 ммоль/л), явлениями острой почечной недостаточности на фоне острого повреждения почек (уровень креатинина на момент поступления 600 мкмоль/л). Регидратационная терапия позволила улучшить состояние, функция почек восстановлена, на фоне интенсивной инсулинотерапии гликемия снижена до уровня 22-24 ммоль/л. Из анамнеза известно, что состояние прогрессивно ухудшалось в течение двух месяцев. Доминирующими симптомами, со слов пациента, было снижение зрения и головные боли, преимущественно вечером. Прогрессирующей потери массы тела не отмечено. Хронические заболевания отсутствовали, семейный анамнез не отягощен.

При объективном осмотре обращало на себя внимание не резко выраженное «акромегалоидное» изменение внешности (при сравнении с фотографией в 16-летнем возрасте изменения лица практически нет). Пациент нормостенического телосложения, индекс массы тела 23 кг/м². Кожные

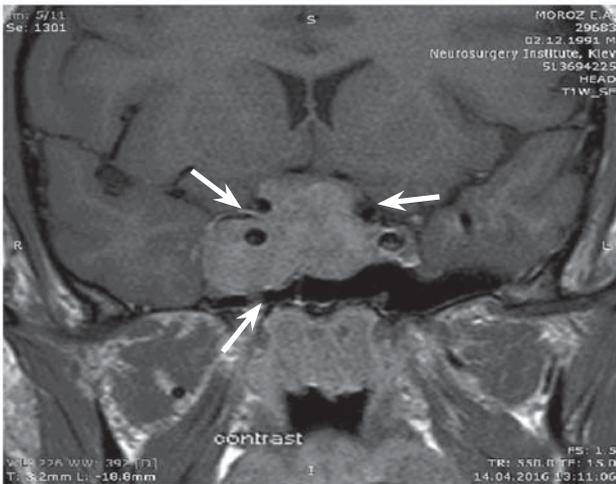


Рис. 1. Макроаденома гипофиза с признаками распространения в кавернозный синус на МРТ-срезе во фронтальной плоскости.

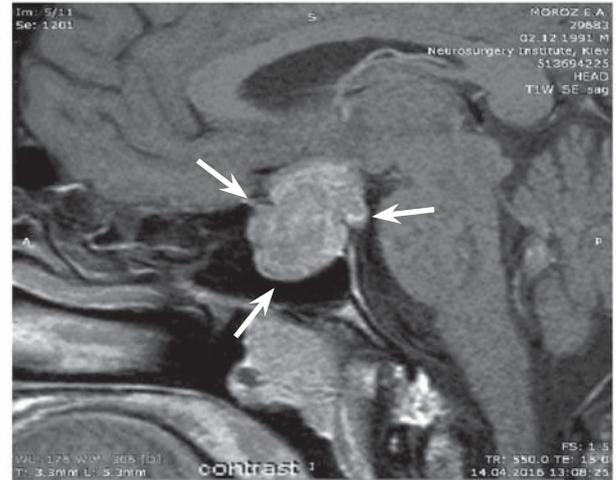


Рис. 2. Макроаденома гипофиза с признаками распространения в кавернозный синус на МРТ-срезе в сагиттальной плоскости.

покрыты обычного цвета, без патологических изменений, умеренной влажности. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., пульс 60 в мин, ритмичный.

Лабораторно при поступлении гликемия 20,8-17,9-18,2 ммоль/л, кальций ионизированный 1,21 ммоль/л, калий 5,35 ммоль/л, натрий 132 ммоль/л, креатинин 0,098 ммоль/л, мочевины 6,24 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 51,9 Ед/л. В общем анализе крови патологических отклонений нет. Суточный диурез 5,3 л на фоне глюкозурии. Кетоны и белок в моче отсутствуют.

При выполнении функциональных исследований верифицированы метаболические (дисэлектролитные) изменения на электрокардиограмме; по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – спленомегалия, эхо-признаки жирового гепатоза с участком 70x65см³. Гиперплазия щитовидной железы с объемами долей до 17 см³, без очаговых изменений. При офтальмологическом обследовании изменения полей зрения и глазного дна отсутствуют.

Учитывая наличие нерезко выраженных внешних признаков акромегалии при стойкой инсулинорезистентности и отсутствии кетоацидоза, предположен вторичный характер гипергликемии и выполнен ряд гормональных обследований, представленных в табл. 1.

На основании данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, функциональных исследований установлен клинический диагноз:

активная акромегалия, предположительно гипофизарного происхождения, вторичный гипотиреоз, субклинический гиперкортицизм, вторичный сахарный диабет.

Изменена тактика лечения: отменена инсулинотерапия (суточная доза инсулина составляла 150 Ед, при этом уровень гликемии не снижался менее 14 ммоль/л); иницирована терапия метформином в дозе 3000 мг/сут; назначен L-тироксин в дозе 50 мкг/сут.

Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастированием на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Визуализирована интра/инфра/супраселлярная макроаденома гипофиза с признаками распространения в кавернозный синус. Данные МРТ-исследования представлены на рис.1, 2.

Пациент проконсультирован нейрохирургом, запланировано оперативное лечение. При подготовке к хирургическому вмешательству обсуждалась возможность терапии аналогами сандостатина с целью стабилизации гликемии, так как на фоне монотерапии метформином показатели гликемии составляли 12-14 ммоль/л. Согласно рекомендациям некоторых авторов [7] терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения короткого курса лечения в предоперационном периоде. В нейрохирургической клинике выполнено оперативное лечение – удалены анте-супра-ретроселлярные, частично эндо-параселлярная

части опухоли, однако, учитывая размеры и распространенность опухоли в кавернозные синусы, радикальное лечение не представлялось возможным и изначально рассматривалось как этап перед лучевой терапией. Через сутки после оперативного лечения показатель СТГ составлял >40нг/мл. Предиктором долгосрочной ремиссии в случае радикального оперативного вмешательства является уровень СТГ в первые сутки после оперативного лечения <2 нг/мл [8].

Согласно результату патогистологического исследования резецированной ткани опухоли, это хромофобно-эозинофильная аденома гипофиза, экспрессия Ki-67 2%, экспрессия АКТГ слабо-позитивна, СТГ-экспрессия слабо позитивна, ПРЛ-экспрессия негативна. Прогноз заболевания с учетом 2% Ki 67 в целом благоприятный – агрессивность самой опухоли низкая. Наличие экспрессии АКТГ подтверждает наличие эндогенного гиперкортицизма гипофизарного генеза. Кортизол крови на фоне супрессивного теста с дексаметазоном 1мг (выполнен через 2 недели после операции, на фоне стабилизации гликемии) составлял 7,61 мкг/дл – показатель, соответствующий уровню кортизола у пациентов с клиническим синдромом Кушинга. В позднем послеоперационном периоде пациент повторно госпитализирован в отделение эндокринологии для коррекции гликемии и инициации консервативной терапии акромегалии. Согласно рекомендациям по лечению акромегалии [9] в настоящее время применяются три класса препаратов: аналоги соматостатина, агонисты рецепторов дофамина, антагонисты рецепторов СТГ. Аналоги соматостатина – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии, поскольку позволяют достигнуть снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений у 55% пациентов и уменьшения объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57% от исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в терапии *de novo* [10]. Однако вследствие высокой стоимости препаратов данной группы принято решение о лечении агонистом рецепторов дофамина. К терапии добавлен бромокриптин — 2,5 мг/сут с титрацией до 7,5 мг/сутки в течении трех дней. Практически с момента инициации терапии отмечена стабилизация прандиальной и постпрандиальной гликемии на уровне 5-7 ммоль/л, побочные эффекты препарата отсутствовали. Совместным решением нейрохирургов и радиологов лучевая

Таблица 2

Результаты гормональных исследований, выполненных через 4 месяца после оперативного лечения и 1 месяц после радиотерапии макроаденомы гипофиза, на фоне терапии бромокриптином.

Показатель	Значение	Референтные значения
T4 св.	0,86	0,93-1,71 нг/дл
ТТГ	0,38	0,27-4,2 мкМЕ /мл
Пролактин	1,20	2,1-17,7 нг/мл
СТГ	180	менее 1 нг/мл
Кортизол крови утром	16	6,2-19,4 мкг/дл
АКТГ	77	7-69 пг/мл
ЛГ	2,33	1,7-8,6 мМЕ/мл
ФСГ	2,60	1,5-12,4 мМЕ/мл
Общий тестостерон	0,256	1,93-8,36 нг/мл

Примечания: T4 св. – тироксин свободный; ТТГ – тиреотропин; СТГ – соматотропный гормон; АКТГ – адренкортикотропный гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

терапия иницирована спустя 3 недели после оперативного вмешательства. Выбран метод лечения – фракционная радиотерапия, в режиме 5 раз в неделю в течение 6 недель, суммарная доза составила 5000 рад.

Пациент обследован в клинике спустя 1 мес после окончания курса лучевой терапии и 3 месяца после операции. На момент осмотра жалобы на головные боли, усиливающиеся вечером. Следует заметить, что стойкие головные боли сохраняются приблизительно у 55% пациентов как следствие роста опухоли с вовлечением твердой мозговой оболочки, распространением в кавернозный синус или непосредственно гиперпродукцией СТГ [11]. При осмотре глазного дна – состояние стабильное, диск зрительного нерва не изменен, признаков венозного застоя, имевших место в первые недели после операции, нет. По данным МРТ – состояние после удаления инвазивной аденомы гипофиза, размеры резидуальной опухоли 38х33х45мм, признаки вращающего в кавернозный синус.

Пациент получает терапию бромокриптином 7,5 мг/сут, метформинном 2000 мг/сут, тироксином 50 мкг/сут, иницирована заместительная терапия по поводу гипогонадизма. Результаты гормональных исследований представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Плюригормональность опухоли гипофиза не всегда приводит к клиническим проявлениям избытка того или иного гормона, поэтому пациенты с СТГ/АКТГ-секретирующими аденомами могут обращаться за медицинской помощью поздно, когда опухоль достигает больших размеров, характеризуется инвазивным ростом и плохо поддается хирургическому лечению. Полного излечения после операции удается достичь только у трети пациентов. Дополнительными методами лечения после хирургического вмешательства являются радиотерапия и/или медикаментозная терапия. В описанном случае основным клиническим синдромом была гипергликемия на фоне инсулинорезистентности. Можно допустить, что макроаденома гипофиза существовала уже длительное время, но интенсивная продукция соматотропина развилась гораздо позднее, незадолго до манифестации заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Случай демонстрирует редкую, но не исключительную, комбинацию гиперсекреции СТГ и АКТГ опухолью гипофиза, при отсутствии ярко выраженных признаков акромегалии и болезни Кушинга. Заболевание манифестировало сахарным диабетом. При этом имел место парциальный гипопитуитаризм в виде снижения тиреотропной и гонадотропной функции гипофиза.
2. В случае плюригормональной опухоли клинические проявления избытка гормонов неярко выражены.
3. Хирургическое радикальное удаление опухоли в данном случае невозможно из-за размеров и инвазивного роста, однако комбинированное лечение (хирургическое + лучевая терапия + консервативная терапия) в долгосрочной перспективе может привести к стойкому эффекту, учитывая низкую пролиферативную активность клеток аденомы.
4. Эффективным средством для снижения гликемии в случае избытка СТГ и АКТГ является терапия агонистами дофамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Post K, Jackson I, Reichlin S. The Pituitary Adenoma. Plenum Medical Book Company: NY and London; 1980.
2. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14:284-294.
3. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16:294-302.
4. Kim K, Yamada S, Usui M, Sano T. Preoperative identification of clearly separated double pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:26-30.
5. Blevins LS Jr, Hall GS, Madoff DH, Laws ER Jr, Wand GS. Case report: acromegaly and Cushing's disease in a patient with synchronous pituitary adenomas. *Am J Med Sci*. 1992;304:294-297.
6. Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Teriu K, Anzai J, Sakihara S, Suda T. A multihormonal pituitary adenoma with growth hormone and adrenocorticotrophic hormone production, causing acromegaly and Cushing's disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:326-330.
7. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2984-2990.
8. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg*. 2003;98:719-724.
9. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. First Published Online: 2014. [Internet]. Available at <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
10. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2957-2968.
11. Levy MJ. The association of pituitary tumors and headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11:164-170.

РЕЗЮМЕ

Вперше виявлений цукровий діабет як маніфестація плюригормональної пухлини гіпофіза (соматотропіноми-кортикотропіноми). Клінічний випадок

О.Е. Третьяк, Л.В. Щекатурова, Г.А. Кідалова, Д.Г. Козут.

На прикладі клінічного випадку маніфестації акромегалії внаслідок плюригормональної (СТГ/АКТГ-продукуючої) аденоми гіпофіза у пацієнта молодого віку розглянуті питання діагностики змішаних аденом гіпофізу та лікування акромегалії на тлі субклінічного синдрому Кушинга і інсулінорезистентності.

Ключові слова: акромегалія, цукровий діабет, інсулінорезистентність, субклінічний гіперкортицизм, плюригормональна СТГ/АКТГ-продукуюча аденома гіпофіза.

РЕЗЮМЕ

Впервые выявленный сахарный диабет как манифестация плюригормональной опухоли гипофиза (соматотропиномы-кортикотропиномы). Клинический случай
Е.Э. Третьяк, Л.В. Щекатурова, Г.А. Кидалова, Д.Г. Козут.

На примере клинического случая манифестации акромегалии вследствие плюригормональной (СТГ/АКТГ-продуцирующей) аденомы гипофиза у пациента молодого возраста с гипергликемией рассмотрены вопросы диагностики смешанных аденом гипофиза и лечения акромегалии на фоне субклинического синдрома Кушинга и инсулинорезистентности.

Ключевые слова: акромегалия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, субклинический гиперкортицизм, плюригормональная СТГ/АКТГ-продуцирующая аденома гипофиза.

SUMMARY

Newly revealed diabetes mellitus as a manifestation of plurihormonal pituitary adenoma (GH/ACTH-producing). Case report

Tretyak O, Shchekaturova L, Kidalova G, Kogut D

On the clinical example of acromegaly manifestation as a consequence of plurihormonal (GH/ACTH-producing) pituitary adenoma in young patient with hyperglycemia the questions about diagnosis of mixed pituitary adenomas and acromegaly treatment on the background of a subclinical Cushing syndrome and insulin resistance are considered.

Key words: acromegaly, diabetes mellitus, insulin resistance, subclinical Cushing syndrome, plurihormonal GH/ACTH-producing pituitary adenoma.

Дата надходження до редакції 25.10.2016 р.