

## Случай врожденного адренокортикального рака

Л.Р. Карасева<sup>1,2</sup>, Л.П. Привалова<sup>1</sup>, Е.Г. Новопольцева<sup>2</sup>, В.В. Радовский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Контактные данные:** Лариса Романовна Карасева [chardimova@yandex.ru](mailto:chardimova@yandex.ru)

В статье представлено уникальное клиническое наблюдение адренокортикального рака (АКР) у новорожденного ребенка, мать которого страдала рецидивирующей формой фибросаркомы верхней челюсти и имелаотягощенный акушерский и гинекологический анамнез, но не была обследована врачом-генетиком. Осложнениями АКР у представленного пациента были вторичная гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных трактов обоих желудочков, синдром Иценко–Кушинга. Несмотря на проведенное по жизненным показаниям хирургическое лечение (туморадреналэктомия справа при гормональной поддержке солу-кортефом), ребенок погиб при прогрессировании полиорганной недостаточности и сепсиса.

**Ключевые слова:** адренокортикальный рак, новорожденный, синдром Иценко–Кушинга, гипертрофическая кардиомиопатия, нейробластома, сепсис, полиорганная недостаточность

**Для цитирования:** Карасева Л.Р., Привалова Л.П., Новопольцева Е.Г., Радовский В.В. Случай врожденного адренокортикального рака. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):76–9.

### Case of congenital adrenocortical cancer

L.R. Karaseva<sup>1,2</sup>, L.P. Privalova<sup>1</sup>, E.G. Novopoltseva<sup>2</sup>, V.V. Radovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; <sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The article presents a unique clinical observation of adrenocortical cancer (ACC) in a newborn baby, whose mother suffered from a recurrent form of maxillary fibrosarcoma and had a burdened obstetric and gynecological history, but was not examined by a geneticist. Complications of ACC in the presented patient were secondary hypertrophic cardiomyopathy with obstruction of the exit paths of both ventricles, Itsenko–Cushing syndrome. Despite the surgical treatment carried out according to vital indications (tumoradnectomy on the right with hormonal support with a Solu-Cortef), the child died during the progression of multiple organ failure and sepsis.

**Key words:** adrenocortical cancer, newborn, Itsenko–Cushing syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, neuroblastoma, sepsis, multiple organ failure

**For citation:** Karaseva L.R., Privalova L.P., Novopoltseva E.G., Radovsky V.V. Case of congenital adrenocortical cancer. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):76–9.

#### Информация об авторах

Л.Р. Карасева: к.м.н., врач онкологического отделения НОДКБ, доцент кафедры детской хирургии ПИМУ, e-mail: [chardimova@yandex.ru](mailto:chardimova@yandex.ru)

Л.П. Привалова: заведующая онкологическим отделением НОДКБ, e-mail: [doprival@mail.ru](mailto:doprival@mail.ru)

Е.Г. Новопольцева: д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии ПИМУ, e-mail: [eknovopol@mail.ru](mailto:eknovopol@mail.ru)

В.В. Радовский: врач патологоанатомического отделения НОДКБ, e-mail: [info@nodkb.ru](mailto:info@nodkb.ru)

#### Information about the authors

L.R. Karaseva: Cand. of Sci. (Med.), Physician of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Docent Department of Pediatric Surgery of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: [chardimova@yandex.ru](mailto:chardimova@yandex.ru)

L.P. Privalova: Head of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: [doprival@mail.ru](mailto:doprival@mail.ru)

E.G. Novopoltseva: Dr. of Sci. (Med.), Docent, Professor of Department of Pediatrics Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: [eknovopol@mail.ru](mailto:eknovopol@mail.ru)

V.V. Radovsky: Physician of Pathoanatomical Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: [info@nodkb.ru](mailto:info@nodkb.ru)

#### Вклад авторов

Л.Р. Карасева: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка иллюстративного материала, хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая, подготовка списка литературы

Л.П. Привалова: хирургическое сопровождение пациента, анализ полученных данных

Е.Г. Новопольцева: научная редакция статьи, литературное редактирование

В.В. Радовский: предоставление гистологических рисунков и их описание

#### Authors' contributions

L.R. Karaseva: design development of the article, writing the text of the manuscript, composing a resume, preparing illustrative material, surgical support for the patient, describing a clinical case, preparation of a list of references

L.P. Privalova: surgical support of the patient, analysis of the data

E.G. Novopoltseva: scientific editing of the article, literary editing

V.V. Radovsky: providing histological drawings and their description

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность врачебному и административному коллективу ГБУЗ НО «НОДКБ» и доценту кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, к.м.н. Людмиле Глебовне Шиповой за содействие в организации и проведении научных исследований, результаты которых упомянуты в данной статье.

**Gratitude.** The authors are grateful to the medical and administrative team of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital and the associate professor of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) Lyudmila Glebovna Shipova for assistance in organizing and conducting research, the results of which are mentioned in this article.

## Введение

Адренкортикальный рак (АКР) у взрослых является очень редким заболеванием и, по данным зарубежной статистики, его доля составляет 0,04–0,2 % при ежегодной заболеваемости 0,5–5 случаев на 100 000 населения [1]. Известен ряд наследственных синдромов (Ли–Фраумени, Гарднера, множественных эндокринных неоплазий 1-го типа), сочетающихся с АКР [2]. У детей частота рака коры надпочечников составляет приблизительно 0,5 % всех злокачественных опухолей. В анализе отечественных литературных источников случаев врожденного АКР нам не встретилось [3]. Самыми маленькими по возрасту из представленных в отечественной литературе пациентов были дети 4 и 6 месяцев с синдромом Кушинга на фоне аденомы надпочечника [4, 5]. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатии) у них не описано. АКР в дебюте своего развития имеет большую диагностическую сложность, так как в основном у детей периода новорожденности и раннего возраста встречаются эмбриональные нейрогенные опухоли с поражением надпочечника. Актуальной является проблема сердечно-сосудистых осложнений при АКР, которые могут существенно усугублять прогноз при проведении хирургической коррекции. В данной статье представлен клинический случай врожденного АКР, осложнившегося вторичной обструктивной кардиомиопатией, синдромом Иценко–Кушинга у новорожденного ребенка, мать которого имела отягощенный акушерский, гинекологический и онкологический анамнез.

## Клинический случай

В клинике ПИМУ на базе ГБУЗ НО «НОДКБ» наблюдался новорожденный, дата рождения 01.10.2018, с диагнозом: АКР правого надпочечника.

У матери больного выявлен отягощенный онкологический, акушерский и гинекологический анамнез: перенесла 9 оперативных вмешательств по поводу мягкотканной опухоли челюсти (фибросаркомы), нечувствительной к химиолучевой терапии, по поводу эндокринного бесплодия длительно получала гормональную терапию. У других членов семьи онкозаболеваний не выявлено, 2 больны сахарным диабетом 2-го типа. Данная беременность – 2-я (1-я была прервана из-за рецидива онкозаболевания), наступила в возрасте 36 лет, протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии, пост-

янной гормонотерапии (прогестерон), обострения генитального герпеса на 20-й и 34-й неделях. Ультразвуковая диагностика плода пороков развития не выявила. Роды на 34-й неделе путем кесарева сечения, с зелеными околоплодными водами.

С момента рождения у ребенка отмечалась выраженная отечность мягких тканей, мышечная гипотония и гипорефлексия, синдром короткой шеи и увеличение размеров живота. С рождения пациент получал допамин, парентеральное питание, антибактериальную, противогрибковую и инфузионную терапию. В возрасте 7 суток выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием брюшной полости и забрюшинного пространства, которые выявили опухоль правого надпочечника солидной структуры размерами 42 × 29 × 40 мм (рис. 1). Нейронспецифическая енолаза крови составила 16,3 нг/мл. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружена гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных отделов обоих желудочков и недостаточностью кровообращения 2А, перикардит. В крови выявлен высокий титр антител к аспергилам. Пациент консультирован врачом-кардиохирургом, сделано заключение, что хирургическая коррекция врожденной гипертрофической кардиомиопатии не может быть выполнена, онкологическая операция возможна только по жизненным показаниям с высоким анестезиологическим риском. Несмотря на проводимую антибактериальную, противогрибковую и кардиотоническую терапию, состояние больного постепенно ухудшалось, признаков вирилизации не было, но появился и нарастал синдром Кушинга, не исключая

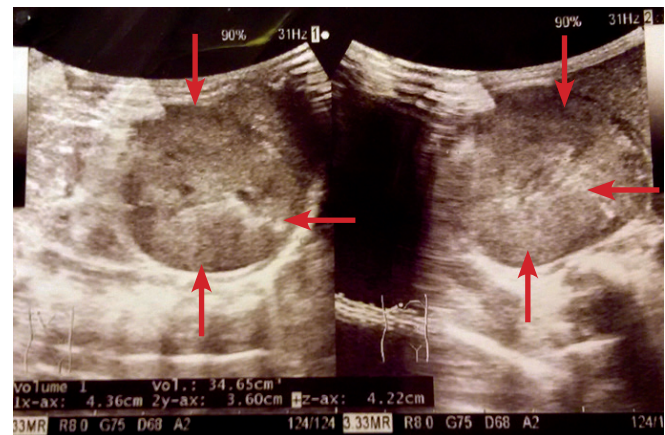


Рис. 1. УЗИ новообразования правого надпочечника  
 Fig. 1. Ultrasound of the tumor of the right adrenal gland



лось присоединение правосторонней пневмонии. Обнаружено повышение уровня кортизола крови до 59,8 мкг/дл и дегидроэпиандростерона сульфата до 721,2 мкг/дл при стабильном уровне нейронспецифической енолазы до 19 нг/мл, что подтверждало картину АКР.

По жизненным показаниям на фоне проведения заместительной терапии солу-кортефом выполнена срединная лапаротомия, туморадреналэктомия справа (рис. 2). Гистологически и по результатам иммуногистохимического исследования подтвержден АКР правого надпочечника с обширными некрозами (рис. 3). После операции продолжено интенсивное лечение: введение солу-кортефа, искусственная вентиляция легких, антибактериальная, противогрибковая терапия, введение пентаглобина,  $\beta$ -адреноблокаторов, мочегонных, но прогрессировал парез кишечника, полисерозит, миоперикардит, присоединился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Отмечалось нарастание уровня прокальцитонина в динамике. На 5-е сутки после оперативного вмешательства при прогрессировании полиорганной недостаточности пациент погиб. На вскрытии подтверждены септикопиемический вариант сепсиса, вторичная гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных трактов обоих желудочков (рис. 4).

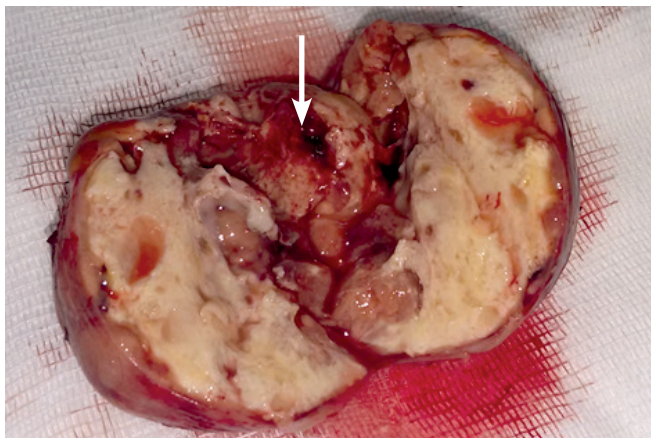


Рис. 2. Макропрепарат удаленной опухоли (стрелкой отмечена зона некроза)

Fig. 2. Macrodrug of the removed tumor (the zone of a necrosis is noted)

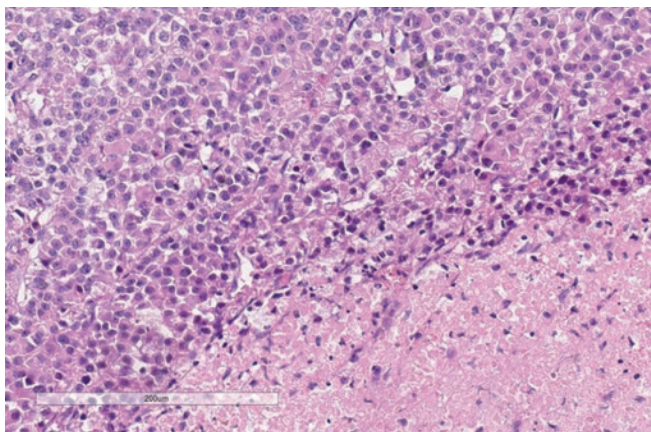


Рис. 3. Гистологическая картина АКР (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 3. Histological picture of ACC (colored with hematoxylin and eosin)

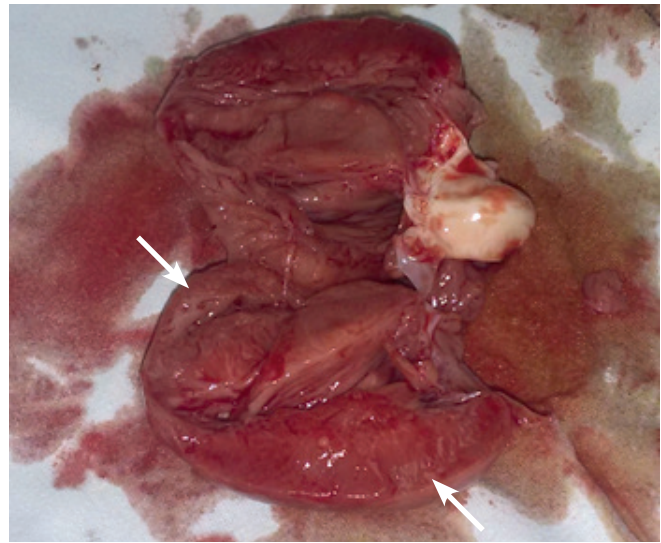


Рис. 4. Признаки обструктивной миокардиопатии на аутопсии. Масса сердца – 48 г. Толщина стенки левого желудочка – 1,2 см, правого – 0,6 см, межжелудочковой перегородки – 1,6 см

Fig. 4. Signs of obstructive myocardopathy at autopsy. Heart mass – 48 g. The wall thickness of the left ventricle – 1.2 cm, right – 0.6 cm, interventricular septum – 1.6 cm

#### Обсуждение

В нашем наблюдении мы впервые столкнулись с АКР у новорожденного. Нельзя исключить, что наличие у его матери рецидивирующего онкозаболевания, хронических очагов инфекции и эндокринного бесплодия с длительной гормональной коррекцией, вторичного иммунодефицитного состояния могло спровоцировать грубые нарушения эмбриогенеза. Хотя в зарубежной литературе описана только взаимосвязь между возникновением АКР у женщин, длительно принимавших оральные контрацептивы, и мужчин-курильщиков [6]. Следует отметить, что мать пациента, имея рецидивирующую фибросаркому, ни разу не была консультирована врачом-генетиком. Тем не менее нельзя исключить наличие у нее и у ребенка неуточненного генетически обусловленного мультиопухолевого синдрома (Ли–Фраумени, Туркота). Известно, что при изучении этиологии семейного полиорганного ракового синдрома Ли–Фраумени обнаружена его ассоциация с герминальной (наследуемой) мутацией гена *TP53* [7, 8]. Но анализа ДНК гена *TP53* в данном клиническом случае на этапе подготовки к беременности и родам не выполнено.

Мы впервые наблюдали осложнения врожденного гиперкортицизма в виде прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходных отделов обоих желудочков и недостаточностью кровообращения и перикардитом. По данным ЭхоКГ у ребенка обнаружена выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки с толщиной до 11/7 мм (норма – до 6 мм), задней стенки левого желудочка до 7 мм (норма – до 5 мм). Градиент давления на выводном отделе левого желудочка составлял 14 мм рт. ст., правого желудочка – 19 мм рт. ст.

На аутопсии сердце полнокровно, выражен интерстициальный отек, кардиомиоциты гипертрофированы и с потерей исчерченности. Толщина стенки левого желудочка – 1,2 см, правого желудочка – 0,6 см, межжелудочковой перегородки – 1,6 см. Следовательно, АКР возник и прогрессировал внутриутробно, а его гормональная активность была причиной гиперкортицизма у плода и артериальной гипертензии у матери. Заслуживает внимания тот факт, что заключения УЗИ на различных сроках беременности, представленные матерью, вообще не отражали никаких отклонений в развитии плода. Учитывая бесспорную редкость АКР у детей, изначально при поступлении данного пациента весь диагностический поиск был направлен на выявление врожденной нейробластомы, и только особенности гормонального профиля крови, появление и прогрессирование синдрома Кушинга, артериальной гипертензии, кардиомиопатии позволило верифицировать диагноз. Несмотря на то, что операция туморадреналэктомии при АКР была предложена О.В. Николаевым еще в 1946 г., и в настоящее время является рутинной [3], в данном клиническом случае она не привела к выздоровлению больного. При поступлении и в динамике ребенку проводился микробный мониторинг, при этом в исследуемых образцах крови постоянно, несмотря на противогрибковую, антибактериальную терапию и инфузии иммуноглобулина, определялись антитела иммуноглобулина G к аспергиллам, а в посевах из носа и в кале – *Klebsiella pneumoniae*. Таким образом, прогрессирующая полиорганная недостаточность, вторичный иммунодефицит и сепсис стали причиной летального исхода. При анализе гистологической картины удаленной опухоли

у новорожденного обращало на себя внимание огромное количество некрозов и отсутствие выраженного клеточного полиморфизма, характерного для взрослых форм АКР.

### Заключение

Нельзя исключить зависимости между приемом матерью гормональных препаратов до и во время беременности и возникновением врожденного АКР у плода. Вероятно, усугубило ситуацию наличие у матери гипоиммунного состояния за счет рецидивирующего онкозаболевания (возможно, обусловленного герминальными мутациями гена *TP53*) и хронических очагов инфекции. Следовательно, при планировании беременности женщинам с отягощенным онкологическим личным и семейным анамнезом показано обследование на носительство мутаций в гене *TP53*, т. е. исключение синдрома Ли–Фраумени. Врожденная гормонально-активная форма АКР в сочетании с клиникой гипертрофической кардиомиопатии и внутриутробной инфекцией является фатальной и, с одной стороны, требует разработки дополнительных мероприятий по профилактике и раннему выявлению пороков развития плода, а с другой стороны, привлечения специалистов различного профиля (кардиологов, эндокринологов, неонатологов, реаниматологов). На базе кафедры детской хирургии ПИМУ введен курс лекций по детской онкологии для студентов не только педиатрического, но и лечебного факультета в рамках повышения онкологической настороженности у врачей различных специальностей (педиатров, неонатологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов, врачей функциональной диагностики).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):667–80. doi: 10.1677/erc.1.01029.
- Шароев Т.А., Иванова Н.М., Бондаренко С.Б. Рак коры надпочечников у детей. *Онкопедиатрия* 2015;2(1):16–25. [Sharoyev T.A., Ivanova N.M., Bondarenko S.B. The role of radiological methods of diagnosis in providing venous access. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):16–25. (In Russ.).]
- Жуковский М.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. С. 294. [Zhukovsky M.A. Pediatric endocrinology. A guide for doctors. M.: Medicine, 1995. P. 294. (In Russ.).]
- Гаврилова А.Е. Адренкортикальный рак левого надпочечника. Состояние после адреналэктомии слева от 07.04.10. Синдром Кушинга. АКТГ-независимый гиперкортицизм. РГМУ им. Н.И. Пирогова. М., 2011. С. 22. [Gavrilova A.E. Adrenocortical cancer of the left adrenal gland. Condition after adrenalectomy to the left of 04.07.10. Cushing's syndrome. ACTH-independent hypercorticism. RSMU them N.I. Pirogov. M., 2011. P. 22. (In Russ.).]
- Карева М.А., Маказан Н.В., Орлова Е.М., Поддубный И.В., Петеркова В.А. Синдром Кушинга у ребенка первого года жизни. Проблемы эндокринологии 2017;63(2):92–7. [Kareva M.A., Makazan N.V., Orlova E.M., Poddubny I.V., Peterkova V.A. Cushing's syndrome in an infant. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2017;63(2):92–7. (In Russ.).]
- Hsing A.W., Nam J.M., Co Chien H.T., McLaughlin J.K., Fraumeni J.F. Jr. Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int J Cancer* 1996;65(4):432–6. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<432::AID-IJC6>3.0.CO;2-Y.
- Козлова В.М., Валиев Т.Т., Казубская Т.П., Ковалёва Я.В., Лукьянова Е.Н., Стрельников В.В., Поспехова Н.И., Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Любченко Л.Н. Клинические случаи синдрома Ли–Фраумени в детской онкологической практике. *Онкопедиатрия* 2016;3(3):207–13. [Kozlova V.M., Valiev T.T., Kazubskaya T.P., Kovaleva Ya.V., Lukyanova E.N., Strelnikov V.V., Pospekhova N.I., Mikhailova S.N., Zayeva G.E., Lyubchenko L.N. Li–Fraumeni syndrome: clinical cases in pediatric oncology practice. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;3(3):207–13. (In Russ.).]
- Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015; 2(4):384–95. [Kazubskaya T.P., Belev N.F., Kozlova V.M., Tamrazov R.I., Filippova M.G., Ermilova V.D., Trofimov E.I., Kondratieva T.T. The hereditary syndromes associated with polyps and development of malignant tumours in children. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(4):384–95. (In Russ.).]