

© Д. Е. ШИЛИН, И. Г. СИЧИНАВА, 1995

УДК 616-056.235-055.25-02:616.432-006

Д. Е. Шилин, И. Г. Сичинаева

## ПРЕПУБЕРТАТНЫЙ ГИГАНТИЗМ У ДЕВОЧКИ С ОПУХОЛЬЮ ГИПОФИЗА

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина)  
Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

Контроль за нормальным ростом ребенка — одна из первостепенных задач детского эндокринолога. Наиболее распространенной аномалией роста являются разнообразные варианты его задержки, выявляемые у 3% детей. Значительно реже поводом для визита к врачу служит высокорослость. Самая неблагоприятная для здоровья и жизни причина гигантизма у детей — состояния, сопровождаемые гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ). В педиатрической практике последние, по общему признанию, составляют эндокринный раритет [3, 5, 6].

Так, по данным 11-летних наблюдений более чем за 800 детьми в Амбулаторном центре детской эндокринологии университетского госпиталя North Shore в США [5], в структуре патологии роста частота высокорослости составила 2,5% — примерно 75 случаев на 100 000 детского населения. При этом на каждый случай обращения за консультацией по поводу чрезмерного роста приходилось около 40 обращений в связи с его задержкой. Истинный гигантизм установлен только у каждого 5-го ребенка с необычно высоким ростом, или менее чем в 0,5% среди детей с отклонениями в длине тела. С другой стороны, по данным М. И. Балаболкина, только у 9% больных акромегалией дебют заболевания приходится на возраст до 20 лет [1]. Эти статистические сведения еще раз под-

черкивают чрезвычайную редкость заболеваний, протекающих с патологическим превышением роста в детстве.

Приводим собственное наблюдение.

Больная М. из Белгородской области впервые госпитализирована в отделение детской эндокринологии Центральной клинической больницы № 3 МПС в возрасте 9 лет 1 мес с жалобами на опережение в физическом развитии, увеличение размера стоп (за последний год сменила обувь с 38-го на 41-й размер), преждевременное лобковое оволосение и головную боль в течение года.

Из семьи, где много высокорослых родственников по линии отца: у деда, родного брата, его взрослой дочери рост 180 см, у отца — 187 см, у брата-сисбы 16 лет — 184 см. Рост матери 170 см. Расчетный финальный рост пациентки по росту родителей  $172 \pm 10$  см.

У матери 1-я беременность (мальчик) завершилась мертворождением (ножное предлежание, выпадение пуповины); от 2-й беременности — сын с длиной тела при рождении 52 см, оперирован по поводу двустороннего крипторхизма. Девочка — от 3-й нормально протекавшей беременности, когда матери был 31 год, отцу — 35 лет; роды на 42-й неделе беременности, без осложнений при рождении, масса 4300 г, длина 54 см — нормальные для гестационного возраста. Раннее развитие без особенностей, с 2 лет — частые ОРВИ, в 2,5 года — ветряная оспа.

Из анамнеза заболевания известно, что в физическом развитии опережала сверстников с первых лет жизни, при этом гигантизм (когда фактический рост превысил крайний предел половозрастной нормы плюс 3 стандартных отклонения) сформировался к 3 годам жизни (рис. 1, а), а патологическое опережение темпов роста прослеживалось с 1,5-2 лет (рис. 1, б). Родителей в связи с семейной высокорослостью это не беспокоило, но заставило впервые обратиться к педиатру-эндокринологу по месту жительства в возрасте ребенка 8,5 лет, когда за полгода до этого дебютировало преждевременное пубархе и появились цефалгии.

При поступлении девочка 9 лет физически развита на 18 лет: рост 172 см опережает среднюю нормальную для паспортного возраста величину (134 см) на 38 см и уже находится на финальном генетически прогнозируемом уровне. Нормированное отклонение (standard deviation score, SDS) ее фактического роста составило  $+6,1 \sigma$ , а темпов роста за последний год (12 см) —  $+8,7 \sigma$ . Масса тела 58,5 кг (норма на рост).

При осмотре habitus — признаки акромегалоидизации: черты лица грубые, выраженные надбровные дуги, укрупненный нос, диастема, макроглоссия, массивная выступающая нижняя челюсть, укрупненные стопы. Умеренно выражены стигмы дизэмбриогенеза (диспластические ушные раковины, узкий лоб, антимоноголоидный разрез глаз, гипертелоризм глазных щелей и носков, двойное искривление грудины — килевидная с ложкообразным вдавлением в нижней трети, западение верхних ребер справа, сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, плоскостопие, деформация стоп, сандалевидная щель). Гипергидроз кожных покровов по верхнему типу, обилие мелких «родимых пятен» на спине. По внутренним органам — без особенностей, за исключением транзиторной тахикардии (до 92-98 в минуту) и артериальной гипотонии (до 90 и 60 мм рт.ст.). В неврологическом статусе (по заключению специалиста) — заторможенность, медлительность, моторная неловкость, легкая правосторонняя пирамидная недостаточность (опущение угла рта, сплаженность носогубной складки, асимметрия оскала, девиация языка), периферическая цервикальная недостаточность слева (гипотония и гипотрофия мышц шеи), преобладание

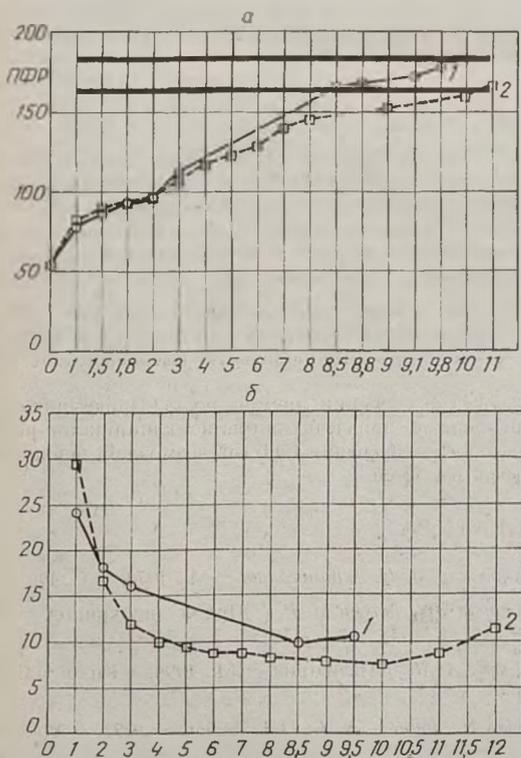


Рис. 1. Показатели возрастной динамики роста больной М. (1) по отношению к предельной границе нормы (плюс 3 стандартных отклонения; 2).

ПФР — прогнозируемый (по росту родителей) финальный рост ( $172 \pm 10$  см). По оси ординат — абсолютные величины роста (в см; а), темпы прироста (в см/год; б); по оси абсцисс — возраст (в годах).

сухожильных рефлексов на левой ноге. Щитовидная железа не пальпируется, клинически — эутиреоз. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные, судорог в анамнезе не было. Половая формула:  $Ma_0P_1Ax_0Me_0$ . Пропорции и оволосение тела, строение наружных половых органов — по женскому типу. Выделений из сосков молочных желез нет.

Клинические анализы крови и мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови — значительное повышение активности щелочной фосфатазы (604 ед/л при норме до 220 ед/л) при отсутствии отклонений остальных рутинных показателей и глюкозотолерантного теста. Половой хроматин 16%, кариотип 46, XX. Величина экскреции 17-кетостероидов с мочой (трижды) — в норме.

Костный возраст соответствует 10 годам. Прогноз финального роста по костному возрасту [4] — 204,5 см (+3,25  $\sigma$  к среднему генетически прогнозируемому). Рентгенологически толщина мягких тканей стопы (скрининг на акромегалию [2]) увеличена до 23 мм (норма для взрослых женщин 21 мм), небольшое обызвествление по ходу пяточных сухожилий. На рентгенокраниограмме — резкая гиперпневматизация основной лазухи, турецкое седло 10×6 мм не изменено. При компьютерной томографии головного мозга объемных образований не обнаружено, отмечен гиперостоз внутренней пластинки правой теменной кости.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, почек, надпочечников и сердца спланхномегалии не выявлено — размеры органов соответствуют физическому развитию. При эхокардиографии установлен пролапс митрального клапана. При УЗИ щитовидной железы объем железы не увеличен (9,6 мл), структура паренхимы однородная. При УЗИ малого таза размеры матки и яичников соответствуют препубертатным, структура овариальной ткани гетерогенная, фолликулы не визуализируются.

ЭЭГ: умеренные общемозговые изменения (дезорганизация  $\alpha$ -ритма, диффузное распределение  $\beta$ -активности, реакция активации на открывание глаз снижена). Эхоэлектроэнцефалограмма — без смещения срединных структур мозга, отчетливые признаки повышения внутричерепного давления.

Заключение окулиста: без патологии; ЛОР-врача: хронический тонзиллит; детского гинеколога: первичной патологии половых органов нет.

Клинико-анамнестические данные (резкое ускорение темпов линейного роста, акромегализация) и инструментальные признаки (утолщение мягких тканей стопы, внутричерепная гипертензия) у девочки 9 лет с гигантизмом и ранним пубертатом (без существенного опережения созревания скелета, без пороков развития половых органов и без гиперплазии надпочечников) требовали исключения первичной гипоталамо-гипофизарной патологии. Проведено специальное гормональное обследование (см. ниже), до получения результатов которого девочка была выписана.

Повторная госпитализация 8 мес спустя, в возрасте 9 лет 9 мес. За это время рост увеличился еще на 6 см, костный возраст прогрессировал на 1 год, паховое оволосение достигло R<sub>3</sub>. Отрицательной динамики со стороны других клинических и рутинных параклинических данных, на рентгенокраниограмме, глазном дне и при УЗИ внутренних органов не отмечено. Сохранился генитальный инфантилизм.

По данным радиоиммунологического анализа (доц. Г. В. Ибрагимова) в крови резко повышен утренний уровень СТГ — 50,93 и 53,79 мкг/л (норма до 10 мкг/л) и пролактина — 78,88 и 79,14 мкг/л (норма до 20 мкг/л).

Уровень СТГ после нагрузки глюкозой (рис. 2, а) достиг минимального значения (17,56 мкг/л; норма менее 5 мкг/л) через 300 мин; такая ослабленная реакция наблюдается при патологии соматотропной функции гипофиза. Ответная реакция СТГ на стимуляцию L-ДОФА (см. рис. 2, а) также носила специфический извращенный характер: через 150 мин отмечено снижение уровня гормона на 60% от исходного, что типично для акромегалии [3, 5, 6]. Кривая значений пролактина после стимуляции церукалом (рис. 2, б) имела анергический тип (недостовверное повышение уровня всего на 9% через 90 мин, т.е. в пределах спонтанного ритма; для здоровых характерен многократный прирост уровня гормона через 15-30 мин). Таким образом, все диагностические пробы имели патологический характер, присущий центральному нарушению регуляции гипофизарных гормонов из семейства соматоматотропинов.

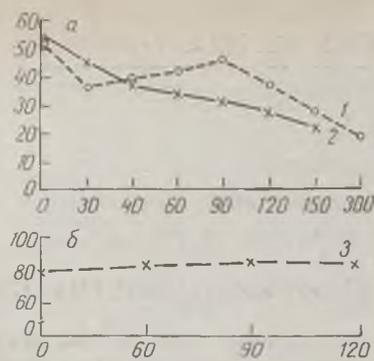


Рис. 2. Динамика уровня СТГ (а) и ПРЛ (б) при диагностических пероральных тестах с глюкозой (75 г; 1), L-ДОФА (500 мкг; 2) и церукалом (10 мг; 3).

По оси ординат — концентрация гормонов в сыворотке крови (в мкг/л); по оси абсцисс — время после введения тестирующего препарата (в мин).

Содержание гонадотропинов (ФСГ 9,48 МЕ/л, ЛГ 2,03 МЕ/л), их отношение (ФСГ/ЛГ 4,67) и концентрация эстрадиола (11,7 пмоль/л) в периферической крови соответствует картине начала полового созревания.

Обнаруженные гормональные изменения, свидетельствующие о наличии смешанной опухоли гипофиза, явились весомым основанием для динамической ревизии его морфологического состояния с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии. При компьютерной томографии в гипофизарной ямке визуализируется объемное образование (округлой формы, диаметром 11 мм, повышенной до 40 ед. Н плотности), интенсивно накапливающее контрастное вещество; параселлярная цистерна расширена. При магнитно-резонансной томографии наличие эндоселлярной аденомы гипофиза подтверждено.

Заключительный диагноз: интраселлярная соматотропин-пролактинпродуцирующая аденома гипофиза, хроническая внутричерепная гипертензия у девочки 9 лет с клиникой гигантизма-акромегалии-раннего пубертата. Назначено комбинированное медикаментозное (парлоделом) и лучевое (протоноterapia) лечение.

Таким образом, особенностями случая следует признать формирование гипофизарной опухоли со смешанной гормональной продукцией у девочки задолго до начала пубертата — с 2-3-летнего возраста, тогда как ранее подобные казуистические для детского возраста описания значительно чаще касались мальчиков-подростков [3, 6].

Дифференциальная диагностика гигантизма сложна, включает более 40 патологических состояний (см. Приложение) и семейно-конституциональную высокорослость. Но в отличие от соматотропиномы все они протекают без первичных нарушений секреции гормона роста. Приведенное наблюдение должно привлечь внимание клиницистов-педиатров к патологии секреции СТГ как возможной причине высокорослости у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Акромегалия. — М., 1974. — С. 49.
2. Бухман А. И., Авакян М. Р. // Пробл. эндокринолог. — 1989. — № 5. — С. 6-11.
3. ДиGeorge А. М. // Педиатрия. — М., 1994. — Кт. 6. — С. 370-373.
4. Bayley N., Pinneau S. E. // J. Pediat. — 1952. — Vol. 40. — P. 432-441.
5. Lifshitz F., Zandsbergs S. // Pediatric Endocrinology. — New York, 1985. — P. 3-36.
6. Zachmann M., Prader A. // Clinical Endocrinology; Theory and Practice. — Berlin; Heidelberg, 1986. — P. 133-134.

**Генетические синдромы (с.), сопровождаемые избыточным ростом**

- Акромегалоидизм, cutis verticis gyrata, лейкома Амелия, расщепленная верхняя губа/небо, гидроцефалия, колобома радужки
- Бекуита-Видеманна (Beckwith-Wiedemann) с. (син.: EMG-с; пупочной грыжи-макроглоссии-гигантизма с.)
- Билса (Beals) контрактурная арахнодактилия
- Брахидактилии-симфалангизма с. (син.: брахидактилия, синдактилия, сколиоз, высокорослость)
- Вивера (Weaver) с. (син.: камптодактилия, чрезмерно быстрый рост, необычное лицо)
- Генерализованная липодистрофия (син.: Berardinelli липодистрофии с., Seip с.)
- Гигантизм, опережение костного возраста, грубый крик (син.: Mogeno-Zachai-Kaufman с.)
- Гидроцефалия, высокорослость, кифосколиоз
- Гипертрихоз, остеохондродисплазия
- Гомоцистинурия
- Ихтиоз, умственная отсталость, макросомия, колобомы (син.: ихтиоз, неврологические аномалии; Zurich-Kaye с.)
- Карлотарзальный остеоз, нефропатия (син.: Thielfy-Shurtleff с.)
- Кохена (Cohen) с. (син.: гипотония, ожирение, выступающие резцы)
- Cutis laxa, расщепленное небо, необычное лицо Марфана (Marfan) с.
- Марфаноидный с. множественных врожденных аномалий (син.: контрактурная арахнодактилия, дефекты сердца, глаз, центральной нервной системы)
- Марфаноидный синдром с краниосиностозом
- Марфаноидный с. умственной отсталости, тип Fragoso-Cantu (син.: Fragoso-Cantu с.)

Маршалла-Смита (Marshall-Smith) с. (син.: ускоренное созревание скелета, медленный рост, ненормальное лицо; Shurtleff с.)

**Метагерия**

- Миксомы, лентиго, эндокринная гиперфункция (син.: NAME с.)
- Нево (Nevo) с.
- Перлмана (Perlman) с. (син.: почечная дисплазия, опухоль Вильямса, фетальный гигантизм, гамартома)
- Пигментный ретинит, глухота, витилиго
- Псевдомарфанизм (син.: Dinno-Shearer-Weisskopf с.)
- Рувалкабы-Мире (Ruvalkaba-Myhre) с. (син.: Сотоса с. + полипоз толстой кишки + пигментация кожи полового члена)
- Симпсона-Голлаби-Бемела (Simpson-Golabi-Behmel) с. (син.: Golabi-Rosen с.)
- Склеростеоз (син.: кортикальный гиперостоз с синдактилией)
- Стиклера (Stickler) с. (син.: наследственная прогрессирующая артроофтальмопатия; Cervenka с.)
- Тиби (Teebi) тип чрезмерно быстрого роста с. Умственная отсталость, эпилепсия, "луковичный" нос
- Хромосома 1, частичная дупликация 1 (q25-q32)
- Хромосома 4, частичная дупликация 4p
- Хромосома 8, трисомия 8 мозаицизм (син.: Warkany с.)
- Хромосома 18, интерстициальная делеция 18p
- Хромосома d/u, 47XXY (Klinefelter с.)
- X-сцепленный гигантизм (син.: с. дисморфии-тип Симпсона; с. бульдога)
- X-сцепленная умственная отсталость, марфаноидное сложение (син.: Lujan-Carlin-Lubs с.)
- Церебральный гигантизм (син.: Sotos с.)
- Церебральный гигантизм, челюстные кисти
- Эдвардса-Гале (Edwards-Gale) с.