

УДК 616.71-007.17

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

Елфимов С.В., Пивень И.М., Кудрявцева И.П., Пелевин И.А.

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: sergdoctor@mail.ru

Болезнь Энгеля – Реклингхаузена (генерализованная фиброзная остеодистрофия) – это эндокринное заболевание, при котором отмечается повышенная функциональная активность околощитовидных желез, проявляющаяся гиперпаратиреозом и вторичными изменениями костной ткани. Присутствующие рентгенологические и гистологические изменения характерны как для изолированной костной кисты, так и для гигантоклеточной опухоли. Основу морфологической картины составляет лакунарное рассасывание костной ткани при продолжающемся процессе костеобразования. Диагностика гиперпаратиреоидной остеодистрофии представляет собой определенные трудности, учитывая специфические клинические проявления, рентгенологические данные, проявляющиеся в достаточно поздние сроки, отсутствие ясных биохимических изменений. Представлен интересный клинический случай, иллюстрирующий особенности течения этого заболевания. Данная ситуация показывает необходимость тщательного, детального обследования больного, при этом обращая особое внимание на анамнестические, рентгенологические и лабораторные данные.

Ключевые слова: гиперпаратиреоидная остеодистрофия, остеобластокластома, кистовидная перестройка

FEATURES OF THE CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSTICS OF THE VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

Elfimov S.V., Piven I.M., Kudryavtseva I.P., Pelevin I.A.

Ural Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Ekaterinburg, e-mail: sergdoctor@mail.ru

The Engel – von Recklinghausen's disease (generalized fibrous osteodystrophy) is an endocrine disorder in which there is increased functional activity of the parathyroid glands, manifested in hyperparathyroidism and secondary changes of the bone tissue. Radiographic and histological changes are typical for isolated bone cyst and giant cell tumor. Lacunar bone resorption in the ongoing process of bone formation is a basis of morphological findings. Diagnosis of hyperparathyroid osteodystrophy presents certain difficulties considering specific clinical manifestations, X-ray data shown in a rather later time, the absence of clear biochemical changes. The article presents an interesting clinical case illustrating features of the clinical course. This situation shows the need for careful, detailed examination of the patient, paying special attention to the anamnesis data, radiological and laboratory findings.

Keywords: hyperparathyroid osteodystrophy, osteoblastoklastoma, cystoid restructuring

Гиперпаратиреоидная остеодистрофия – системное заболевание, в основе которого лежит нарушение функции паращитовидных желез [2, 6, 7]. Болезнь характеризуется хроническим течением и выявляется преимущественно в возрасте 30–40 лет. Частота заболевания составляет 25–28 новых случаев на 100000 населения ежегодно, чаще поражаются женщины [13].

Целью данной работы является обзор современных взглядов на особенности патогенеза и клинико-лабораторной диагностики патологического состояния.

Результаты исследования и их обсуждение

В большинстве случаев солитарная или множественная аденома (80–85%) приводит к гиперфункции паращитовидных желез, реже – диффузная гиперплазия (2–12%) и гормонально активная карцинома (5%) [9]. Увеличение числа паренхиматозных клеток и патологическая клеточная регуляция освобождения паратгормона способствуют увеличению его продукции и со-

держания в плазме, первичному гиперпаратиреозу [10]. В результате чего нарушается функция остеобластов, возрастает число остеокластов, за счет ускорения созревания клеток-предшественников остеокластов [8]. В начале заболевания из-за остеокластической резорбции отмечается усиление лакунарного и очагового рассасывания кости, истончаются трабекулы, уменьшается их число, увеличивается расстояние между ними, появляется порозность кортикального слоя [3, 6]. В последующем нарастает содержание неминерализованного остеоида, недифференцированных мезенхимальных клеток и многоядерных гигантских остеокластов [5]. Необходимо отметить, что паратгормон воздействует на остеокластогенез опосредованно, через систему RANKLs/RANK/OPG [7]. RANKLs, являясь эффекторной молекулой, вызывает активацию и дифференцировку остеокластов [1]. Он связывается на поверхности клеток моноцитарно-макрофагальной линии с родственным трансмембранным рецептором RANK [1, 4]. Этот комплекс активирует

ядерный фактор κВ (NKκB), что в свою очередь стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеокластов, следовательно, усиливает процессы костной резорбции [1, 4]. OPG – остеокласт ингибирующий фактор, является ключевым звеном ингибирования остеокластов. Это растворимый рецептор – «ловушка» для RANKLs, «запрещающая» взаимодействие между RANKLs и RANK [1, 4]. Он тормозит процессы остеокластогенеза и костной деструкции. Дисбаланс этой системы приводит к нарушениям костеобразования и ремоделирования костной ткани [4].

Избыточная концентрация паратормона способствует увеличению содержания лимонной кислоты в костях, что создает благоприятные условия для действия кислых гидролаз и растворения солей кальция [8, 12]. При гиперпаратиреозе возникает снижение реабсорбции фосфатов в канальцах почек, что приводит к гиперфосфатурии и гипофосфатемии, избыточному накоплению солей кальция в тубулярной эпителиальной системе почки, что ведет к возникновению нефросклероза [11]. Считается, что почечные явления выражают интенсивность основного заболевания, а костные – длительность [3, 6].

М.К. Климова выделяет 3 типа структурных изменений при первичном гиперпаратиреозе: остеопоротический, кистозный, смешанный – и 2 стадии: начальная, при которой выявляются кистозные изменения и остеопороз в отдельных костях, вторая (выраженная) – остеопороз и множественные кистозные очаги, наблюдающиеся во всех костях [2]. Опухолевидные образования, макро- и микроскопически идентичны как гигантоклеточной опухоли – остеобластокластоме, так и множественным кистозным очагам, локализующимся в костномозговом канале [2, 3, 6].

Общепринятым методом диагностики определения уровня паратормона в плазме является иммунорадиологический метод [11]. Однако более перспективным направлением принято считать измерение уровня активности ксантиноксидазы в крови [12]. Для топической диагностики аденомы или гиперплазированной околощитовидной железы применяют ультразвуковое исследование, сканирование с таллием-технецием, непрямую лимфографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию [13].

На ранних стадиях заболевания чаще всего больные предъявляют жалобы на глухие неопределенные боли в костях, общую мышечную слабость, повышенную утомляемость, головные боли [6, 9]. Пациенты испытывают повышенную жажду, потерю

аппетита, описывают симптомы мочекаменной болезни. Часто при самоосмотре больные обнаруживают различные деформации: утолщения, бугристости в области метафизов длинных трубчатых костей [2, 3]. Отложение солей извести в барабанной перепонке или поражение пирамиды височной кости приводит к изменению слуха [8, 11]. Атрофия зрительного нерва и склеротические процессы глазного дна способствуют утрате зрения [6].

Представленный случай из практики интересен с точки зрения как клинических проявлений заболевания, так и своевременной диагностики гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Клинический случай. Больная Я., 1975 года рождения, находилась на лечении в ортопедическом отделении №1 ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» с диагнозом: остеобластокластома правой таранной кости с прорывом в мягкие ткани, фиброзная дисплазия нижней трети левой большеберцовой кости.

Жалобы при поступлении: постоянная боль в области правого голеностопного сустава, отек, местное повышение температуры, периодические боли в нижней трети левой голени.

Из анамнеза заболевания: зимой 2012 г. подвернула правую стопу, после чего появилась боль, отек и дискомфорт в области голеностопного сустава. В течение 1,5–2 месяцев отек не уменьшался, периодически увеличивался, кожная температура в области сустава была повышена. Летом 2012 г. обратилась в Свердловскую областную клиническую больницу №1, где была выполнена компьютерная томография и рентгенологическое исследование левой голени и правого голеностопного сустава. На основании выявленных патологических изменений поставлен промежуточный диагноз: гигантоклеточная опухоль правой таранной кости, фиброзная дисплазия левой большеберцовой кости. Пациентка была направлена в Свердловский областной онкологический диспансер, 24.08.12 выполнена трепанобиопсия таранной и большеберцовой костей (гистологический № 7625.12, 7626.13.1 – гигантоклеточная опухоль правой таранной кости, левой большеберцовой – губчатая кость без признаков атипии). В дальнейшем рекомендовано лечение в условиях ортопедического отделения УНИИТО.

Из анамнеза жизни: мочекаменная болезнь, хронический вторичный пиелонефрит вне обострения с 2010 г. В 2010 году плановая беременность, одни роды.

В УНИИТО повторно проводилось томографическое и рентгенологическое ис-

следование: гигантоклеточная опухоль правой таранной кости с признаками малигнизации, фиброзная дисплазия левой большеберцовой кости (рис. 1, 2).



Рис. 1. Компьютерная томограмма правой таранной кости больной Я.



Рис. 2. Компьютерная томограмма левой большеберцовой кости больной Я.

Клинико-биохимические показатели крови и мочи находились в пределах референсных значений, за исключением уровня креатинина (136 мкмоль/л).

12.09.12 выполнена частичная резекция правой таранной кости, удаление опухоли, пластика костным цементом. Интраоперационная картина: выделено тело таранной кости, имеется прорыв в мягкие ткани; они желтоватой окраски. Выявлена полость, занимающая тело, блок и шейку, заполненная рыхлой мягкой тканью, напоминающей

«рыбье мясо». Произведена экскохлеация опухоли, кюретаж, обработка электрокоагуляцией, экспозиция 5% йодом и 96% спиртом. Полость плотно заполнена костным цементом (20 грамм GMVsmartest с гентамицином) (рис. 3, 4). Полученное содержимое направлено на гистологическое исследование.



Рис. 3. Рентгенограмма правой таранной кости (фас) больной Я. после операции (дефект плотно заполнен костным цементом)



Рис. 4. Рентгенограмма правой таранной кости (профиль) больной Я. после операции (дефект плотно заполнен костным цементом)

Послеоперационный период протекал без особенностей. Клинико-биохимические показатели крови и мочи находились

в пределах референсных значений, уровень креатинина совпадал с его предоперационным значением. При выписке наложена циркулярная гипсовая повязка на 1,5 месяца.

При микроскопическом исследовании гистологического препарата определяется образование, состоящее из: вытянутых клеток с гиперхромным ядром, клеток овальной формы с умеренно выраженной цитоплазмой и светлым ядром, многоядерных гигантских клеток,

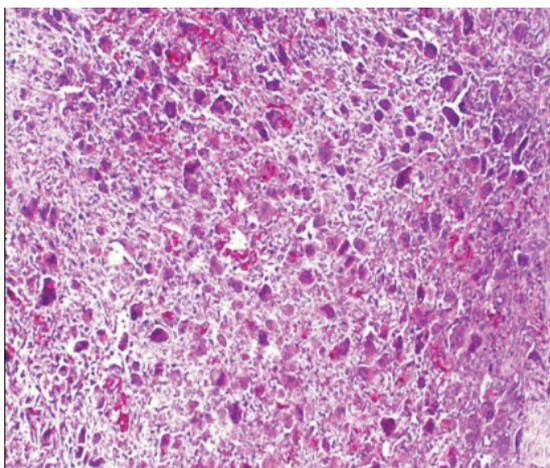


Рис. 5. Гигантоклеточная опухоль правой таранной кости больной Я. Г+Э. Ув. x 100 (фото гистологического препарата)

равномерно рассеянных по опухолевому полю, инфильтратов из лимфоцитов, скоплений эритроцитов. Имеются очажки пролиферации одноядерных остеобластических элементов. В периферических отделах располагаются пучки коллагеновых волокон и узкие прослойки волокнистой соединительной ткани. Таким образом, вышеописанная гистологическая картина представляет больше данных за гигантоклеточную опухоль [5] (рис. 5, 6).

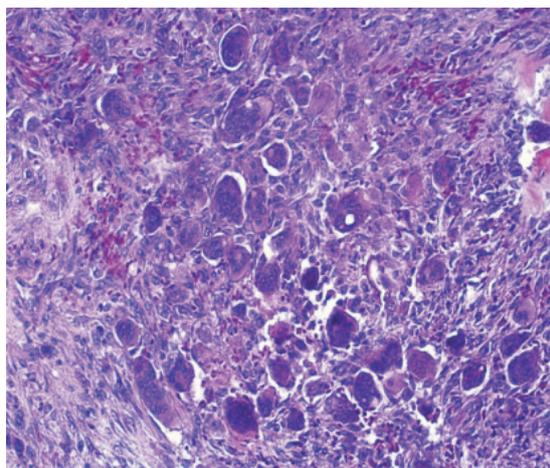


Рис. 6. Гигантоклеточная опухоль правой таранной кости больной Я. Г+Э. Ув. x 200 (фото гистологического препарата)

26.10.12 пациентка обратилась на повторный прием, снята гипсовая повязка. По данным томографического и рентгенологического исследований, дефект таранной кости замещен цементом, структура окружающей костной ткани не изменена, данных за рецидив опухоли нет.

13.05.13 на консультативном приеме больная предъявила жалобы на постоянную ноющую боль в правом тазобедренном суставе, подвздошной области, отек и боль

в правом коленном суставе, нарушение слуха и зрения справа. Выполнено рентгенологическое и томографическое обследование, выявлено: полифокальное очаговое поражение костей таза доброкачественного характера (рис. 7, 8). Рекомендовано исследовать гормональную активность щитовидной и паращитовидной желез в условиях эндокринологического отделения городской клинической больницы № 40, динамическое наблюдение в УНИИТО.



Рис. 7. Рентгенограмма обзорного снимка таза больной Я. (полифокальное очаговое поражение костей таза)

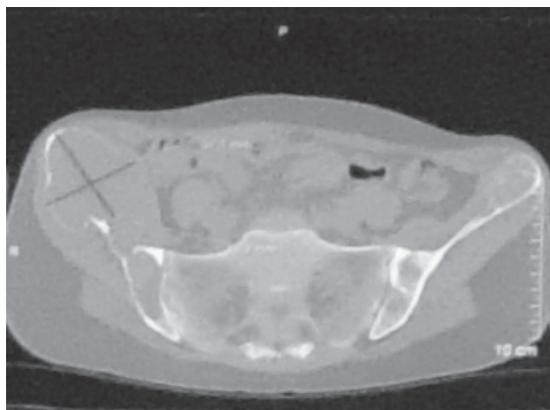


Рис. 8. Компьютерная томограмма костей таза больной Я. на одном из срезов (полифокальное очаговое поражение костей таза)

27.05.13 пациентка госпитализирована в хирургическое отделение № 5 городской клинической больницы № 40 с диагнозом: аденома паращитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз. Уровень паратгормона составил 748 пг/мл. 30.05.13 выполнена парааденомэктомия. Результат гистологического исследования: № 10607 – аденома окологитовидной железы. Рекомендовано наблюдение и лечение у эндокринолога по месту жительства, контроль уровня кальция, прием глюконата кальция.

18.10.13 проведен очередной консультативный прием в УНИИТО. Больная отметила положительную динамику собственного состояния: уменьшился болевой синдром, стала лучше слышать и видеть. По результатам рентгенологического исследования: полифокальное поражение костей таза доброкачественного характера без отрицательной динамики по сравнению с предыдущей картиной.

Заключение

Данный пример демонстрирует необходимость своевременной клинической, лабораторной диагностики больных с гиперпаратиреозной дистрофией на этапе консультативного приема, учитывая пол, возраст, анамнестические данные (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит) и в особенности обнаружения вторичных костных изменений («бурых» опухолей, кистозных поражений нескольких сегментов костной системы).

Список литературы

1. Зубов Д.А., Оксимец В.М. Цитокиновая иммунорегуляция репаративной регенерации костной ткани культивируемыми мезенхимальными стволовыми клетками // *Травма*. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 145–153.
2. Климова М.К. Дифференциальная рентгенодиагностика гиперпаратиреозной остеоидистрофии и остеолитического метастатического опухолевого поражения // *Актуальные вопросы травматологии и ортопедии*. – 1972. – Вып. 6. – С. 109–113.
3. Косинская Н.С. Фиброзные дистрофии и дисплазии костей. – Л.: Медицина, 1973. – 420 с.
4. Мякотин В.А. Генетические аспекты процессов костного ремоделирования // *Научно-практическая ревматология*. – 2006. – № 5. – С. 4–7.
5. Нейштад Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. – СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2007. – 344 с.: ил.
6. Рейнберг С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. – М., 1964. – Кн. 2. – 336 с.
7. Agarwal G. [et al.] Recovery pattern of patients with osteitisfibrosacystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy / G. Agarwal., S. K. Mishra, D. K. Kar [et al.] // *Surgery*. – 2002. – Vol.132 (6). – P. 1075–1083; discussion 1083–5. doi:10.1067/msy.2002.128484.
8. Aloia J.F., Feuerman M., Yeh J. K. Reference range for serum parathyroid hormone // *Endocrine practice*. – 2006. – Vol.12 (2). – P. 137–144. PMC 1482827.PMID 16690460.
9. Disseminated brown tumors from hyperparathyroidism masquerading as metastatic cancer: a complication of parathyroid carcinoma / A. Gupta, M.C. Horattas, A.R. Moattari, S.D.

Shorten // *Am. Surg.* – 2001. – Vol. 67 (10). – P. 951–955. PMID 11603552. Retrieved 2009-02-26.

10. Gulcelik N.E. Normal parathyroid hormone levels in a diabetic patient with parathyroid adenoma / N.E. Gulcelik, F. Bozkurt, G. G. Tezel [et al.] // *Endocrine*. – 2008. – Vol. 35 (2). – P. 147–150. doi:10.1007/s12020-008-9135-1. PMID 19116787.

11. Kearns A.E., Thompson G. B. Medical and surgical management of hyperparathyroidism // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2002. – Vol. 77(1). – P. 87–91. doi:10.4065/77.1.87. PMID 11794462.

12. Kemp Anna M.C., Bukvic M., Sturgis C.D. Fine needle aspiration diagnosis of osteitisfibrosacystica (brown tumor of bone) // *Acta Cytologica*. – 2008. – Vol. 52 (4). – P. 471–474. doi:10.1159/000325556. PMID 18702368.

13. Melton L. 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America // *J. Bone Mineral Res.* – 2002. – Vol. 17. – Suppl 2. – № 12–17. PMID 12412772.

References

1. Zubov D.A., Oksimets V.M. Cytokine immunoregulation of reparative regeneration the bone tissue cultured with mesenchymal stem cells // *Travma*. 2008. Tom 9, no. 2. pp. 145–153.
2. Klimova M.K. Differential X-ray diagnostics of hyperparathyroid osteodystrophy and metastatic osteolytic tumor lesions // *Aktual'nye voprosy travmatologii i ortopedii*. 1972. Vyp. 6. pp. 109–113.
3. Kosinskaya N.S. Fibrotic dystrophy and bone dysplasias L.: Medicina, 1973. 420 p.
4. Myakotin V.A. Genetic aspects of bone remodeling // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2006. no. 5. pp. 4–7.
5. Neyshtad E. L., Markochev A. B. Tumors and tumorlike bone disease. St. Petersburg: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2007. 344 s.: il
6. Rheinberg S.A. Roentgenology diagnostics of bones and joints diseases. M., 1964. Kn.2. 336 p.
7. Agarwal G. [et al.] Recovery pattern of patients with osteitisfibrosacystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy / G. Agarwal., S.K. Mishra, D.K. Kar [et al.] // *Surgery*. 2002. Vol.132 (6). P. 1075–1083; discussion 1083–5. doi:10.1067/msy.2002.128484.
8. Aloia J.F., Feuerman M., Yeh J.K. Reference range for serum parathyroid hormone // *Endocrine practice*. 2006. Vol.12 (2). pp. 137–144. PMC 1482827.PMID 16690460.
9. Disseminated brown tumors from hyperparathyroidism masquerading as metastatic cancer: a complication of parathyroid carcinoma / A. Gupta, M.C. Horattas, A.R. Moattari, S.D. Shorten // *Am. Surg.* 2001. Vol. 67 (10). P. 951–955. PMID 11603552. Retrieved 2009-02-26.
10. Gulcelik N.E. Normal parathyroid hormone levels in a diabetic patient with parathyroid adenoma / N.E. Gulcelik, F. Bozkurt, G.G. Tezel [et al.] // *Endocrine*. 2008. Vol. 35 (2). P. 147–150. doi:10.1007/s12020-008-9135-1. PMID 19116787.
11. Kearns A.E., Thompson G.B. Medical and surgical management of hyperparathyroidism // *Mayo Clinic Proceedings*. 2002. Vol. 77(1). pp. 87–91. doi:10.4065/77.1.87. PMID 11794462.
12. Kemp Anna M.C., Bukvic M., Sturgis C.D. Fine needle aspiration diagnosis of osteitisfibrosacystica (brown tumor of bone) // *Acta Cytologica*. 2008. Vol. 52 (4). pp. 471–474. doi:10.1159/000325556. PMID 18702368.
13. Melton L. 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America // *J. Bone Mineral Res.* 2002. Vol. 17. Suppl 2. no. 12–17. PMID 12412772.

Рецензенты:

Герасимов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург; Борзунов И.В., д.м.н., ученый секретарь Ученого совета, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.