Guz nadnerczy o typie *myelolipoma* u 14-letniej dziewczynki z wrodzonym przerostem nadnerczy

Adrenal tumor in type of *myelolipoma* at 14-year-old girl with congenital adrenal hypertrophy

¹Karolina Klimaszewska-Adamus, ²Lidia Kajdas, ²Tomasz Szczepański, ¹Anna Jarzumbek, ¹Agnieszka Jędzura, ¹Katarzyna Ziora

¹Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze

²Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej

¹School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Paediatrics in Zabrze

²School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Pediatric, Hematology and Oncology in Zabrze

Słowa kluczowe

myelolipoma, wrodzony przerost nadnerczy

Key words

myelolipoma, congenital adrenal hyperplasia

Streszczenie

Myelolipoma nadnerczy to rzadko występujący łagodny guz nadnerczy, w większości przypadków niemy klinicznie, nieaktywny hormonalnie. Niezwykle rzadko występuje w populacji dziecięcej. Może towarzyszyć chorobie Cushinga, a także wrodzonemu przerostowi nadnerczy. Na ogół guz ten jest wykrywany przypadkowo podczas rutynowych badań obrazowych. Najczulszą metodą diagnostyczną identyfikującą *myelolipoma* jest tomografia komputerowa. Bezobjawowe guzy typu *myelolipoma* nie wymagają leczenia, natomiast duże zmiany powinny być leczone operacyjnie. W prezentowanym przypadku guz *myelolipoma* został wykryty u 14-letniej dziewczynki z wrodzonym przerostem nadnerczy, u której manifestował się silnymi bólami brzucha.

Endokrynol. Ped. 2015.14.4.53.43-48.

© Copyright by PTEIDD 2015

Abstract

Adrenal *myelolipoma* is a rare, benign tumor of the adrenal glands, in most cases, a clinically silent, hormonally inactive. Extremely rare occurs in the pediatric population. It may be accompanied by Cushing disease and congenital adrenal hyperplasia as well. Generally, this tumor is detected incidentally during routine imaging tests. The most sensitive diagnostic method to identify *myelolipoma* is a computed tomography. Asymptomatic tumors do not require treatment, whereas large lesions should be treated surgically. In this case, the *myelolipoma* tumor was detected in a 14-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia and manifested with severe abdominal pain.

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.4.53.43-48.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Myelolipoma (szpiczakotłuszczak) jest rzadko występującym łagodnym guzem zbudowanym z dojrzałych elementów tkanki tłuszczowej i składowych hematopoetycznych szpiku kostnego – ko-

mórek prekursorowych krwinek białych, czerwonych, megakariocytów [1]. Po raz pierwszy guz tego typu został opisany w 1905 r. przez Gierke [2] jako guz nadnercza złożony z komórek tłuszczowych, erytroidalnych i szpikowych, a dopiero

w 1929 r. Oberling [3] wprowadził powszechnie stosowany obecnie termin *myelolipoma*.

Szpiczakotłuszczyk najczęściej rozwija się w nadnerczach, stanowiąc ok. 3–5% pierwotnych guzów nadnerczy [4,5]. Zwykle jest wykrywany jednostronnie, ale w ok. 10% przypadków stwierdza się lokalizację w obu nadnerczach [6]. Pozanadnerczowo *myelolipoma* może występować w przestrzeni zaotrzewnowej, najczęściej w regionie przedkrzyżowym, ale też w miednicy, okolicy okołonerkowej, w wątrobie, żołądku, śródpiersiu, powięzi mięśniowej [7]. Opisano także przypadek postaci uogólnionej tego guza u 6-letniej dziewczynki, u której guz *myelolipoma* był zlokalizowany w jamie brzusznej, miednicy, klatce piersiowej i okolicy zaoczdolowej [8].

Guzy *myelolipoma* spotyka się u obu płci, najczęściej między czwartą a siódmą dekadą życia [5]. Niezwykle rzadko są wykrywane u dzieci [1]. Z reguły szpiczakotłuszczyki są nieczynne hormonalnie, jednak są doniesienia, że mogą współwystępować z nadprodukcją hormonów steroidowych kory nadnerczy, np. siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) [4]. Guzy te obserwowano też u osób z niedoczynnością lub nadczynnością kory nadnerczy [4].

Prezentujemy przypadek 14-letniej pacjentki z wrodzonym przerostem nadnerczy, spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy, u której rozpoznano duży guz typu *myelolipoma*, dający nawracające dolegliwości bólowe brzucha.

Opis przypadku

14-letnia pacjentka z postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy bez zespołu utraty soli (prosta wirylizacja, *simple virilising form* = SV) została przyjęta do Oddziału Endokrynologii Dzieci z powodu wykrytego w badaniu USG jamy brzusznej guza prawego nadnercza.

Dotychczasowy wywiad chorobowy: Dziewczynka urodzona z ciążą II, porodu II, siłami natury w 40 tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 4500 g i długością ciała 56 cm, oceniona w skali Apgar na 10/10 pkt. Rozwój psychomotoryczny przebiegał prawidłowo.

W 5 roku życia trafiła po raz pierwszy do Oddziału Endokrynologii Dzieci z powodu pojawienia się objawów rzekomego przedwczesnego dojrzewania płciowego (*pubarche praecox*, akceleracja wzrostu, przyspieszenie wieku kostnego o 3 lata). W badaniu fizykalnym stwierdzono III^o ma-

skulinizacji zewnętrznych narządów płciowych według skali Pradera. Na podstawie przeprowadzonej wówczas diagnostyki rozpoznano wrodzony przerost nadnerczy, spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy, i rozpoczęto substytucyjne leczenie hydrokortyzonem. Wykonano także zabieg plastyki narządów płciowych.

W 7 roku życia z uwagi na pojawienie się klinicznych i biochemicznych cech prawdziwego – centralnego dojrzewania płciowego (*thelarche*, *pubarche praecox*, dalsze awansowanie wzrostu i wieku kostnego, wzrost stężenia gonadotropin w surowicy krwi do poziomów pokwitaniowych; MRI przysadki w normie) do terapii włączono leczenie analogiem gonadoliberyny (Diphereline), które kontynuowano do 11 roku życia, uzyskując wyhamowanie objawów postępującego przedwczesnego pokwitania.

Do tutejszej Kliniki Endokrynologii Dzieci trafiła ponownie w wieku 14 lat z powodu nawracających od kilku miesięcy dolegliwości bólowych brzucha i poboлевania w okolicy lędźwiowo-krzyżowej po stronie prawej. Przy przyjęciu stan dziewczynki był dobry. W wykonanych badaniach obrazowych (USG, TK jamy brzusznej) stwierdzono guz prawego nadnercza o wym. 7,5 x 6,5 cm ze zwapnieniami o średnicy ok. 1 cm (ryc. 1, 2). Zdjęcie rtg klatki piersiowej nie wykazało zmian.

Ryc. 1. Guz nadnercza prawego w badaniu USG
Fig. 1. The tumor of right adrenal gland in USG

Po konsultacji onkologicznej, podejrzewając zmianę złośliwą w obrębie nadnerczy (*neuroblastoma* czy guz chromochłonny nadnercza), przekazano dziewczynkę do Oddziału Hematologii i Onkologii Dziecięcej. Badanie MRI jamy brzusznej (ryc. 3) potwierdziło zmianę guzową nadnercza

Ryc. 2. Zwapnienia w guzie nadnercza prawego w badaniu USG

Fig. 2. Calcifications in the tumor of right adrenal gland (USG)

Ryc.3. Zmiana guzowata nadnercza prawego w badaniu MR

Fig. 3. Tumor lesion of right adrenal gland in MRI

prawego. Stężenie metoksykatecholamin w dobowej zbiórce moczu mieściło się w granicach normy [normetanefryna: 0,137 ug/mg kreatyniny (Norma 0,10-0,41 ug/mg kreatyniny); metanefryna: 0,065 ug/mg kreatyniny (Norma 0,04-0,3ug/mg kreatyniny); 3-metoksytyramina: 0,439 ug/mg kreatyniny (Norma 0,05-0,27 ug/mg kreatyniny)], co pozwoliło wykluczyć guz chromochłonny nadnerczy.

Stężenia markerów nowotworowych we krwi były także niskie [AFP: 2,14 ng/ml (Norma <20 ng/ml); beta – hCG: <0,1 j.m./l (Norma <5 j.m./l); CEA: <0,2 ng/ml (Norma <5 ng/ml) Ca-125: 9,65 U/ml (Norma <35 U/ml)].

Powolna dynamika wzrostu guza, ostre granice zmiany, brak cech rozsiewu i brak aktywności hormonalnej guza przemawiały za zmianą łagodną. Nie można było jednak wykluczyć zmiany rozrostowej o ograniczonym stopniu złośliwości.

Pacjentkę przekazano do Kliniki Chirurgii Dzieci celem operacyjnego usunięcia guza. Zabieg przeprowadzono z dostępu laparoskopowego, stwierdzając śródoperacyjnie obecność dużego guza nadnercza prawego wchodzącego głęboko pod wątrobę. Odpreparowano i usunięto zmienione chorobowo nadnercze wraz z guzem. Z uwagi na dobry stan ogólny pacjentkę wypisano do domu w trzeciej dobie po zabiegu operacyjnym. Badanie histopatologiczne wykazało guz o charakterze *myelolipoma*.

Dziewczynka pozostaje pod stałą kontrolą w Poradni Endokrynologicznej. Kontrolne badania obrazowe nadnerczy i jamy brzusznej nie wykazują cech wznowy.

Omówienie

W prezentowanej tu pracy przedstawiliśmy przypadek szpiczakotłuszczaka nadnercza u kilkunastoletniej dziewczynki, chorującej na wrodzony przerost nadnerczy. Diagnoza tego typu guza w nadnerczach jest stawiana bardzo rzadko u dzieci, w dostępnej literaturze można bowiem znaleźć jedynie kilka opisów przypadków *myelolipoma* nadnerczy u dzieci [1,9]. Nie znaleziono dotychczas opisu współwystępowania u dzieci tego guza z wrodzonym przerostem nadnerczy. Także sporadycznie w wieku dziecięcym notowano przypadki występowania *myelolipoma* o lokalizacji pozanadnerczowej [10], stwierdzono tylko jeden przypadek uogólnionego szpiczakotłuszczaka [8].

Guzy te są zwykle hormonalnie nieaktywne. Niektóre jednak współwystępują z gruczolakami nadnerczy, które mogą wykazywać aktywność hormonalną. Guzy *myelolipoma* obserwuje się w przebiegu endokrynopatii, takich jak: wrodzony przerost nadnerczy spowodowany deficytem 21-hydroksylazy (podobnie jak u naszej pacjentki) czy deficytem 17-hydroksylazy, choroba Cushinga, zespół Conna, niewydolność nadnerczy, *pheochromocytoma* [4,5]. Dwa najpowszechniejsze zaburze-

nia endokrynne u osób z *myelolipoma* to wrodzony przerost nadnerczy i zespół Cushinga [4]. Notowano także przypadki tych guzów u osób otyłych, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, z *ganglioneuroma*, *carcinoma* oraz u chorych z ranami pooparzeniowymi [11].

Etiologia rozwoju guzów o typie *myelolipoma* nie jest znana. Istnieje kilka historycznych hipotez na temat tworzenia się tych guzów. Jedna z nich zakłada, że z powodu zatorów pochodzących ze szpiku kostnego w gruczołach nadnerczowych zagnieżdżają się pierwotne prymitywne komórki mezenchymalne pochodzenia zarodkowego [12]. Inna zakłada rozwój guza z resztkowych embrionalnych komórek mezenchymalnych, pozostałych w gruczołach nadnerczowych z okresu życia zarodkowego. Jeszcze inna teoria mówi o transformacji metaplastycznej niezróżnicowanych komórek podścieliska lub komórek siateczkowo-śródbłonkowych naczyń włosowatych w nadnerczach, prowadzącej do tworzenia się *myelolipoma* [12].

Badania eksperymentalne prowadzone przez Seyle i Stone [9,17] w latach 50. ubiegłego wieku wykazały transformację komórek nadnerczowych w tkankę szpikową, poddanych działaniu ekstraktów z kortykotropiny i testosteronu.

Interesujące są spostrzeżenia kliniczne wskazujące na współwystępowanie szpiczakotłuszczaków z chorobami nadnerczy. Stąd w literaturze znaleźć można jeszcze inne wytłumaczenia dotyczące etiologii i patogenety *myelolipoma* nadnerczy. Najbardziej powszechna teoria zakłada, że metaplasja komórek kory nadnerczy z komórek siateczkowo-śródbłonkowych naczyń włosowatych jest stymulowana w odpowiedzi na martwicę, infekcję czy stres, co wiąże się z nadmierną, przewlekłą sekrecją ACTH przez przysadkę [11,12]. Dowodem klinicznym na to jest rozwój *myelolipoma* u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy, zespołem Nelsona czy chorobą Addisona [12]. Większość opisywanych pacjentów z tymi schorzeniami była bowiem nieleczona i ekspozowana na długie okresy podwyższonych poziomów ACTH we krwi [12]. Nasza chora także była nieleczona aż do 5 roku życia, kiedy to dopiero wtedy postawiono po raz pierwszy u niej rozpoznanie niedoboru 21-hydroksylazy. Naraziło ją to na podwyższone stężenia ACTH we krwi.

Zauważono, że guzy *myelolipoma* nadnerczy rozwijają się w stanach chronicznego stresu wywołanego cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, otyłością i przewlekłymi stanami zapalnymi. Metaplasja komórek kory nadnerczy jest obserwowana

również u pacjentów z ciężkimi oparzeniami lub rakiem, którzy z racji choroby są poddani długotrwałym okresom silnego stresu [13]. Inne badania również potwierdzają teorię, że ACTH indukuje rozwój *myelolipoma*, bowiem guzy te są obserwowane u pacjentów z ektopicznym wydzielaniem ACTH produkowanym przez raka owśianokomorowego płuc [14].

Z drugiej jednak strony są doniesienia wskazujące ograniczoną rolę ACTH w patogenecie tych guzów. Przykładem jest rozwój guzów typu *myelolipoma* nadnerczy obserwowany u chorych z ACTH- niezależnym zespołem Cushinga [15]. W innym badaniu doświadczalnym ocena histologiczna tych guzów nie potwierdziła nadmiernej ekspresji receptorów dla ACTH [16].

Z kolei Chang i wp. [18] opisali przypadek *myelolipoma* nadnerczy z translokacją (3;21) (q25;p11), sugerując, że ta klonalna proliferacja potwierdza naturę nowotworową *myelolipoma*.

Guzy nadnerczy typu *myelolipoma* są najczęściej bezobjawowe i stanowią przypadkowe znaleziska (*incidentaloma*) [4,7]. W badaniu retrospektywnym oceniającym dorosłych pacjentów z guzem *myelolipoma* nadnerczy, rozpoznanym na podstawie badań radiologicznych (TK, MRI), ustalono, że tylko czterech wśród 20 badanych zgłaszało dolegliwości bólowe brzucha, a jedna kobieta była leczona z powodu zespołu Cushinga. W przeszłości guzy te były wykrywane głównie podczas autopsji i w tych badaniach częstość występowania określana była na 0,08–0,4% [4,19]. Obecnie powszechne stosowanie badań obrazowych (USG jamy brzusznej) daje częściej możliwość przypadkowego wykrycia *myelolipoma*. Zarówno badanie USG, TK, jak i MRI są skuteczne w diagnozowaniu ok. 90% guzów nadnerczy. Według większości autorów TK jamy brzusznej jest czulszą metodą diagnostyczną guzów *myelolipoma* aniżeli MRI. Odgrywa bowiem większą rolę w identyfikacji tłuszczu, zwapnień czy krwawień w obrębie *myelolipoma* [4].

W momencie wykrycia wymiary *myelolipoma* wynoszą od 2 mm do 34 cm, ale zwykle średnica guza nie przekracza 4 cm, choć są przypadki guzów o znacznie większych rozmiarach. Największy guz opisany w literaturze był olbrzymi i ważył 5900 g [4]. U naszej pacjentki guz był duży, o średnicy 7,5 x 6,5 cm, podobnie jak u opisywanej przez Cobanoglu i wsp. [9] 14-letniej dziewczynki z niewydolnością nerek.

W badaniu Han i wsp. [11] zanotowano, że guzy *myelolipoma* występowały częściej u kobiet (60%)

aniżeli u mężczyzn. Inni autorzy [1] natomiast uważają, że częstość występowania tych guzów jest podobna u obu płci. Aż u 13 badanych przez Han i wsp. [11] osób spośród 19 badanych z guzem zlokalizowanym w jednym nadnerczu stwierdzono szpiczakotłuszczaka po stronie prawej. Podobnie było u naszej pacjentki oraz w innych opisanych przypadkach u dzieci [1,9]. Przy obustronnej lokalizacji *myelolipoma* w nadnerczach zauważono asymetrię w wielkości guzów. Z reguły większe guzy znajdowały się po stronie lewej niż po prawej [12]. Autorzy tłumaczą to tym, że wzrost *myelolipoma* po stronie prawej jest ograniczony z powodu mniejszej przestrzeni, gdyż po tej stronie znajduje się wątroba.

Nasza pacjentka zgłaszała nawracające bóle brzucha i w związku z tym wykonano badanie USG, które ujawniło guza nadnerczy. Mimo iż *myelolipoma* nadnerczy w większości przypadków przebiega bezobjawowo, to najczęstszymi dolegliwościami podawanymi przez tych chorych są pobolewania w obrębie jamy brzusznej lub okolicy krzyżowo-lędźwiowej, zwłaszcza gdy rozmiary guza są duże. Innymi opisywanymi symptomami choroby może być krwimocz, nadciśnienie tętnicze i inne objawy spowodowane mechanicznym uciskiem na przylegające narządy jamy brzusznej, pęknięciem lub martwicą guza. Może wystąpić krwotok do przestrzeni zaotrzewnowej, wymagający przeprowadzenia pilnego zabiegu operacyjnego [1,12].

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować gruczolaki lub raki nadnerczy, przerzuty nowo-

tworowe do nadnerczy, pierwotne nowotwory nadnercza oraz rzadsze guzy, jak: *angiolipoma*, *lipoma* i *liposarcoma* [20]. U opisywanej przez nas pacjentki w różnicowaniu wzięto pod uwagę również *pheochromocytoma* oraz *neuroblastoma*.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku guzów nadnerczy o charakterze *myelolipoma* należy rozważać indywidualnie. Małe bezobjawowe guzy mierzące mniej niż 5 cm mogą być monitorowane przez okres 1–2 lat za pomocą badań obrazowych, ponieważ istnieje niewielkie ryzyko pęknięcia lub samoistnego krwawienia [21]. Guzy dające objawy kliniczne lub guzy większe niż 7 cm powinny być usunięte chirurgicznie, ponieważ stwarzają niebezpieczeństwo krwawienia zaotrzewnowego [4]. U naszej chorej guz miał wymiary 7,5 x 6,5 cm, a u chorej obserwowano bóle brzucha, dlatego guz został usunięty operacyjnie.

Wybór metody zabiegu operacyjnego pomiędzy metodą tradycyjną a metodą laparoskopową zależy w głównej mierze od wielkości guza. Wprowadzone w roku 1992 przez Gagnera [1] operacje laparoskopowe guzów nadnerczy są coraz bardziej rozpowszechnione. W opisywanym przez nas przypadku, pomimo stosunkowo dużych rozmiarów guza, udało się przeprowadzić zabieg metodą laparoskopową.

Guzy *myelolipoma* nadnerczy po resekcji na ogół nie nawracają, na co wskazują długoletnie, bo aż 12-letnie obserwacje [4].

Piśmiennictwo / References

- Barman S., Mandal K.Ch., Mukhopadhyay M.: Adrenal myelolipoma: An incidental and rare benign tumor in children. J. Indian Assoc. Pediatr. Surg., 2014;19(4), 236-238.
- Gierke E.: Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Beitr. Pathol. Anat. (Suppl), 1905;7, 311-325.
- Oberling C.: Les formations myelolipomatouses. Bull. Cancer., 1929;18, 234-236.
- Daneshmand S., Quek M.L.: Adrenal myelolipoma: diagnosis and management". J. Urol. Spring., 2006;3(2), 71-74.
- Nabi J., Rafiq D., Authoy F.N. et al.: Incidental detection of adrenal myelolipoma: A case report and review of literature. Case Rep. Urol., 2013; 2013:789481. doi: 10.1155/2013/789481.
- Doddi S., Singhal T., Leake T. et al.: Management of an incidentally found large adrenal myelolipoma: a case report. Cases J., 2009; 2, 8414.
- Haque F., Harish S., Ahmad I. et al.: Adrenal myelolipoma: A case report. Indian J. Radiol. Imaging., 2004;14, 301-302.
- Arzanian M.T., Khaleghnejad-Tabari A., Shamsian B.S. et al.: Generalized myelolipoma. Arch. Iran. Med., 2006;9(3), 274-276.
- Cobanoglu U., Yaris N., Cay A.: Adrenal myelolipoma in a child. Pediatr. Surg. Int., 2005;21, 500-502.
- Sohoni Ch.A.: Extra-Adrenal Myelolipoma: A rare entity in paediatric age group. APSP J. Case. Rep., 2013;4(3), 36.
- Han M., Burnett A.L., Fishmann E.K. et al.: The natural history and treatment of adrenal myelolipoma. J. Urol., 1997;167, 1213-1216.
- Al-Bahri S., Tariq A., Lowentritt B., et al.: Giant bilateral adrenal myelolipoma with congenital adrenal hyperplasia. Case Rep. Surg., 2014; 2014:728198. doi: 10.1155/2014/728198. Epub 2014 Jul 16.
- Delarue J., Monsaingeon A.: Myeloid metaplasia in the adrenal cortex of burned subjects. Compt. Rend. Séanc. Soc. Biol. Fil., 1950;144, 777-778.
- Sieber S.C., Gelfman N.A., Dandurand R. et al.: Ectopic ACTH and adrenal myelolipoma. Connecticut Medicine, 1989;53, 7-10.

15. Rockall A.G., Babar S.A., Sohaib A. et al.: CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing syndrome. *Radiographics.*, 2004;24, 435-452.
16. Hagiwara H., Usui T., Kimura T. et al.: Lack of ACTH and androgen receptor expression in a giant adrenal myelolipoma associated with 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Pathol.*, 2008;19, 122-127.
17. Selye H., Stone H.: Hormonally induced transformation of adrenal into myeloid tissue *Am. J. Pathol.*, 1950;26, 211-233.
18. Chang K.C., Chen P., Huang ZH. et al: Adrenal myelolipoma with translocation (3;21) (q25;p11). *Cancer. Genet. Cytogenet.*, 2002;134, 77-80.
19. Al Harthi B., Riaz M.M., Al Khalaf A.H. et al.: Adrenal myelolipoma a rare benign tumor managed laparoscopically: Report of two cases. *J. Minim. Access. Surg.*, 2009;5(4), 118-120.
20. Meyer A., Behrend M.: Presentation and therapy of myelolipoma. *Int. J. Urol.*, 2005;12(3), 239-243.
21. Tyritzis S.I., Adamakis I., Migdalis V. et al.: Giant adrenal myelolipoma, a rare urological issue with increasing incidence: a case report. *Cases J.*, 2009;2, 8863.