

ВАРИАНТЫ МИЕЛОЛИПОМ НАДПОЧЕЧНИКА И РЕДКИЕ СОЧЕТАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Полякова Г.А., Калинин А.П.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Актуальность. Миелолипома надпочечников – редкая опухоль, этиология и патогенез которой окончательно не определены. Углубленное исследование структурных компонентов опухоли при сочетанных поражениях надпочечников и сопутствующих заболеваниях позволяет полнее раскрыть особенности ее гистогенеза и более адекватно оценить причину различного соотношения жировых и гемопоэтических компонентов опухоли.

Цель – на основании анализа результатов морфологического исследования миелолипом надпочечников уточнить структурные особенности различных вариантов этой опухоли, в том числе в зависимости от их сочетания с другими заболеваниями.

Материал и методы. Представлены 16 наблюдений миелолипом надпочечников, включающие 11 «чистых» опухолей, 2 смешанные (аденомы/миелолипомы) и 3 конкурентные (аденома и миелолипома).

Результаты. Соотношение гемопоэтических элементов и жировой ткани варьирует как в «чистой» миелолипеме, так и при комбинированной опухоли надпочечника. Кавернозная гемангиома селезенки, сопровождающаяся разрушением клеток гемопоэза, гастроинтестинальная стромальная опухоль и болезнь Хейли – Хейли, в основе которых лежат генетические мутации, являются редкими сопутствующими заболеваниями при миелолипеме надпочечников.

Заключение. Туморогенез миелолипомы зависит не только от сочетанной патологии в надпочечнике, но и от комбинации с заболеваниями, стимулирующими гистогенез жировых клеток и кроветворных элементов.

Ключевые слова: миелолипома надпочечника, смешанные опухоли, конкурентные опухоли, сочетанные заболевания.

VARIANTS OF ADRENAL MYELOLIPOMAS AND RARE CONCOMITANT DISEASES

Polyakova G.A., Kalinin A.P.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Background: Adrenal myelolipoma is a rare tumor, etiology and pathogenesis of which aren't completely defined. Intensified investigation of the tumor structural components in concomitant adrenal lesions and associated diseases enables more comprehensive discovery of its histogenesis features and more adequate assessment of the cause of different correlations between adipose and hemopoietic components of the tumor.

Aim: Specification of the structural features of different variants of adrenal myelomas based on the analysis of the outcome of this tumor morphologic study including possible influence of associated diseases.

Materials and methods: A total of 16 observations of adrenal myelolipomas are presented in the study including 11 "pure" tumors, 2 mixed (adenomas/myelolipomas), and 3 concurrent ones (adenoma and myelolipoma).

Results: Correlation between hemopoietic elements and adipose tissue varies in both "pure" myelolipoma and combined adrenal tumor. Cavernous spleen hemangioma, accompanied by destruction of hemopoietic cells, gastrointestinal stromal tumor, and Hailey-Hailey disease, all based on genetic mutations, are rare concomitant diseases in adrenal myelolipoma.

Conclusion: Myelolipoma tumorigenesis depends not only on concomitant pathology in adrenal gland but also on myelolipoma association with diseases stimulating histogenesis of both fatty cells and hemopoietic elements.

Key words: adrenal myelolipoma, mixed tumors, concurrent tumors, concomitant diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Миелолипома надпочечника – редкая опухоль из зрелой жировой ткани и гемопоэтических элементов, в большинстве случаев асимптомная, часто обнаруживается случайно при визуализирующих методах исследования и рассматривается как инциденталом [1, 2]. Локализация в правом надпочечнике является доминирующей, двусторонние миелолипомы встречаются редко. Преобладающий возраст больных – с четвертого по шестое десятилетие, значительно чаще заболевание встречается у женщин.

Предполагается, что миелолипома развивается в результате клональной пролиферации стволовой клетки, плюропотенциальной для гемопоэтических элементов и жировой ткани [3, 4]. Разнообразные факторы роста, участвующие в генезе липоцитов и кроветворных клеток, базируются на активации мезенхимальных стволовых клеток при определенных раздражителях. Для объяснения этиологии миелолипомы предложены различные теории: развитие эмбриональных зачатков, адренокортикальная метаплазия и эмболия клеток костного мозга. Подчеркивается связь с хроническими стрессорны-

ми состояниями, инфекциями, другими опухолями, хроническими воспалительными процессами, ожирением, сахарным диабетом, ожоговой болезнью, врожденной гиперплазией коры надпочечников и другими хроническими заболеваниями [5, 6]. В 5-15% миелолипомы проявляются синдромом Иценко – Кушинга, синдромом Конна, адреногенитальным синдромом [7, 8]. Выделяют адренокортикальные опухоли с резко выраженным миелолипоматозом (смешанные адренокортикальные опухоли) и сочетанные конкурентные опухоли (миелолипома и аденома) [9, 10]. Адренокортикальная опухоль в сочетанных случаях обычно представлена аденомой и единично – карциномой [11, 12, 13, 14].

Цель работы – на основании анализа результатов морфологического исследования миелолипом надпочечников уточнить структурные особенности этой опухоли при ассоциированной патологии надпочечника и сочетанных заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 16 наблюдений миелолипом надпочечников с позиций их макро- и микроскопической характеристики¹. Больные были в возрасте от 37 до 73 лет (в среднем – 53 года), большинство из них (14) – женщины. Патологоанатомический диагноз основывался на макроскопической характеристике опухолей и данных микроскопического исследования. Одиннадцать миелолипом были «чистыми». В одном наблюдении адреналэктомия произведена одновременно со спленэктомией из-за множественных кавернозных гемангиом селезенки, в другом – одновременно с резекцией желудка по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли. В двух наблюдениях верифицированы смешанные опухоли (аденомы/миелолипомы), обуславливающие синдром Кушинга, в одном из них опухоль надпочечника сочеталась с доброкачественной семейной наследственной пузырчаткой – болезнью Хейли – Хейли. Из трех конкурентных опухолей (миелолипома и аденома) две были гормонально неактивными, а одна обуславливала синдром гиперальдостеронизма.

¹Вопросы визуализации данных опухолей и их хирургического лечения требуют специального рассмотрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая верификация «чистой» миелолипомы надпочечников не вызывала затруднений. Макроскопически опухоль, как правило, представлена хорошо отграниченным узлом мягкой консистенции ярко-желтого цвета с вкраплением очагов красного цвета (рис. 1). Соотношение жирового и гемопозитического компонентов было различным. Так, у больной 46 лет с нормальными гормональными показателями, страдающей в течение 20 лет ожирением (вес 140 кг), 8 лет – сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертонией, опухоль была темно-багровой и характеризовалась высоким содержанием гемопозитических элементов (рис. 2, 3). У больной 56 лет (вес 130 кг) опухоль также была багрового цвета, диаметром 4×3,5 см с прилежащей кистой, окруженной истонченной корой надпочечника. Микроскопически идентифицированы миелолипома с геморрагическим пропитыванием и псевдокиста, возникшая в результате кровоизлияния в мозговое вещество. Миелолипома надпочечника у больной 73 лет, которая была удалена одновременно с опухолью почки (почечно-клеточный рак с образованием кист и кровоизлияниями), характеризовалась высоким содержанием жировой ткани и низким – кроветворных элементов (рис. 4, 5). Преобладание липоцитов и относительно низкое содержание клеток гемопозита отмечено и у больной 64 лет, ранее перенесшей комбинированное лечение по поводу рака молочной железы и страдающей лейко- и тромбоцитопенией. В миелолипомах крупного размера в центральной зоне опухоли часто обнаруживали кальцификаты.

Миелолипома надпочечника, сочетающаяся с множественными кавернозными гемангиомами селезенки, удалена у больной 67 лет, перенесшей аппендэктомию, операцию по поводу внематочной беременности и острый пиелонефрит. У одной из дочерей – болезнь Дауна. Опухоль надпочечника весом 180 г, размером 9×7×4,5 см, на разрезе ярко-желтого цвета с темно-красными очагами (рис. 6). Селезенка весом 715 г с бугристой поверхностью (множественные узлы диаметром от 5,0 до 1,0 см), на разрезе темно-вишневая с сосудистыми полостями различных размеров, заполненными кровью (рис. 7). С поверхности разреза обильно стекала

Полякова Галина Александровна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. патологоанатомического отделения МОНИКИ. **Калинин Ариан Павлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения хирургической эндокринологии МОНИКИ.

Для корреспонденции: Полякова Галина Александровна – 121099, г. Москва, Смоленская набережная, д. 2а, кв. 132, Российская Федерация. Тел.: +7 (915) 456 79 92. E-mail: galinapolyakova40@gmail.com

Polyakova Galina Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, senior scientific worker, Pathologoanatomy Department, MONIKI. **Kalinin Arian Pavlovich** – Corr. member of RAS, MD, PhD, Professor, leading scientific worker, Department of Surgical Endocrinology, MONIKI.

Correspondence to: Polyakova Galina Aleksandrovna – 2a Smolenskaya naberezhnaya, 132, Moscow, 121099, Russian Federation. Tel.: +7 (915) 456 79 92. E-mail: galinapolyakova40@gmail.com

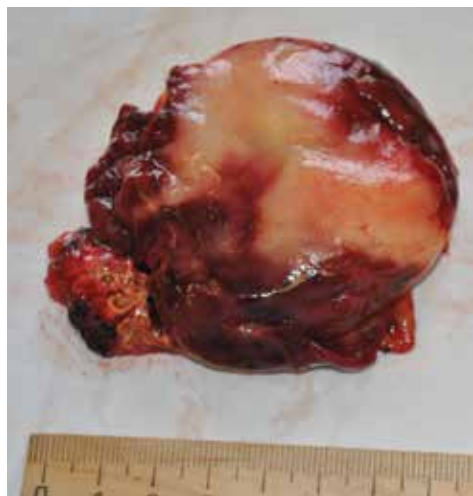


Рис. 1. «Чистая» миелолипома надпочечника.
Макропрепарат



Рис. 2. Миелолипома с высоким содержанием клеток гемопоэза. Макропрепарат

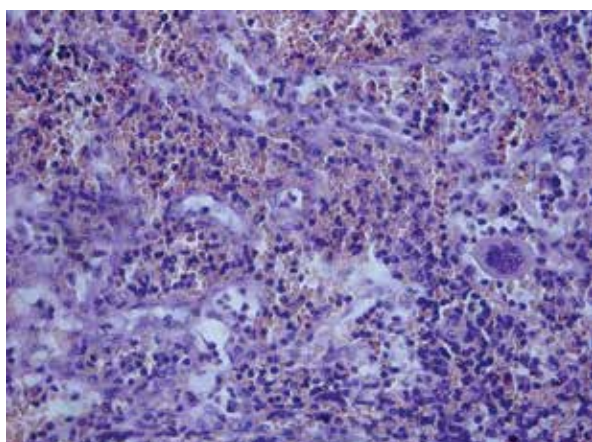


Рис. 3. Клетки гемопоэза в миелолипоме.
Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$



Рис. 4. Миелолипома с высоким содержанием клеток жировой ткани. Макропрепарат

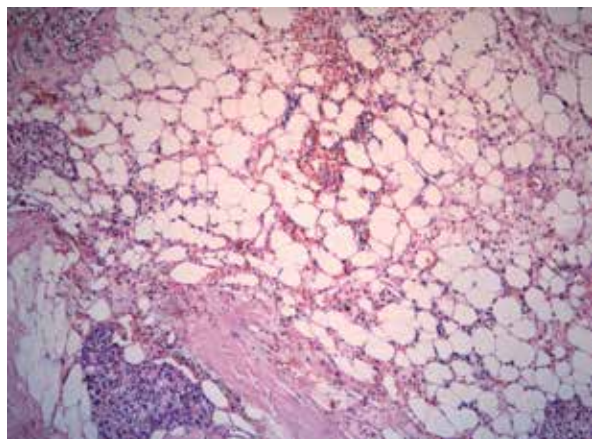


Рис. 5. Жировой компонент в миелолипоме.
Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$



Рис. 6. Миелолипома надпочечника, сочетающаяся с гемангиомой селезенки. Макропрепарат



Рис. 7. Кавернозная гемангиома селезенки.
Макропрепарат

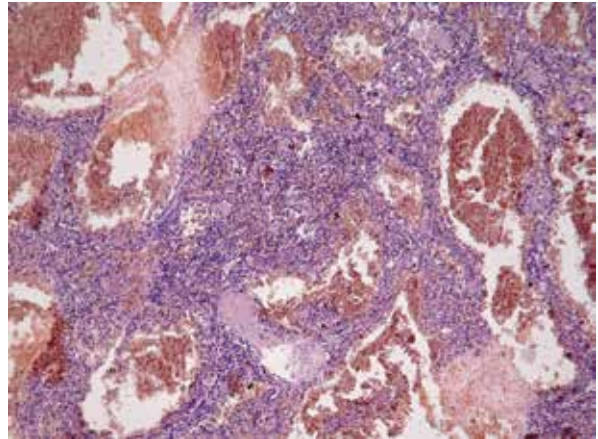


Рис. 9. Гемангиоматоз селезенки.
Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

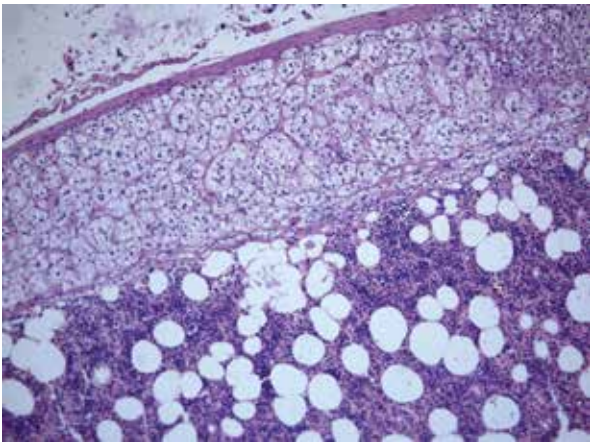
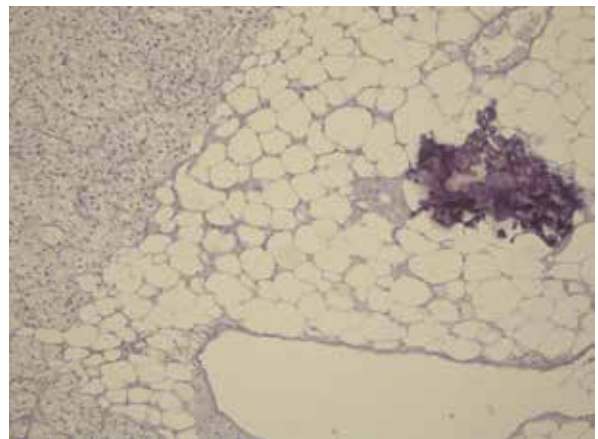


Рис. 8. Преобладание жирового компонента
в миелолипоме, сочетающейся с гемангиомами
селезенки. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$



а



б

Рис. 10. Смешанная опухоль (аденома/миелолипوما):
а – макропрепарат; б – микропрепарат: очаг
кальцификации.
Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

кровь. При повторном взвешивании – вес 470 г. Гистологически в надпочечнике верифицирована миелолипوما, в которой жировой компонент преобладал над гемопоэтическим (рис. 8). В селезенке верифицированы кавернозные гемангиомы (указывает на врожденный порок развития сосудов), гипоплазия лимфоидных фолликулов и гиалиноз центральных артериол (рис. 9). Биоптат почки: очаговый гиалиноз клубочков.

Смешанная (микст-) опухоль правого надпочечника – аденома/миелолипوما у больной 58 лет обуславливала адреногиперкортицизм. Опухоль весом 90 г, диаметром 6,0×4,0 см. Макроскопически – многоузловая ткань охряно-желтого цвета с очагами серовато-бурого цвета (рис. 10, а), гистологически – адренокортикальная аденома с кальцифицирующимися очагами миеломатоза (рис. 10, б).

Сочетание аденомы/миелолипомы надпочечника с гастроинтестинальной стромальной опу-

лью верифицировано у больной 59 лет. В 2008 г. она получала комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. В 2009 г. при ультразвуковом исследовании выявлены опухоли в левом за-

брюшинном пространстве и в правом надпочечнике. Гормональные данные – без особенностей. Гистологически и иммуногистохимически в желудке верифицирована гастроинтестинальная стромальная опухоль с высоким риском прогрессии заболевания. Опухоль надпочечника весом 32 г, диаметром 2,5×2,0 см верифицирована как аденома/миелолипома с обширными очагами кровоизлияний и псевдокистами.

Сочетание генерализованной формы болезни Хейли – Хейли и гормонально активной аденомы/миелолипомы надпочечника, обуславливающей адреногиперкортицизм, имелось у больной 38 лет, страдавшей доброкачественной семейной наследственной пузырчаткой в течение 8 лет. В течение 12 лет отмечались остеопороз и переломы ребер. Удален надпочечник с новообразованием, представленным хорошо отграниченным узлом диаметром 3,5 см, мягкой консистенции, ярко-желтого цвета с рассеянными очагами красного цвета (рис. 11). Гистологически – адренокортикальная аденома с обширными очагами миелолипоматоза (более 30%). Из гемопоэтических элементов преобладали плазматические клетки, лимфоциты и эозинофилы.

Конкурентные опухоли (миелолипома и аденома) выявлены у трех женщин. У больной 56 лет была гормонально-неактивная опухоль левого надпочечника. Вес надпочечника с новообразованиями – 2170 г. Один узел диаметром 17×16 см жирового вида в центральной зоне и темно-красного цвета в периферической, другой (3×2,5 см) – ярко-желтого цвета (рис. 12, а). Гистологически – узел большего размера являлся миелолипомой, меньшего – адренокортикальной аденомой. У больной 67 лет клинически и лабораторно диагностирован первичный гиперальдостеронизм. Опухоль надпочечника представлена двумя изолированными образованиями: одно диаметром 2 см желтого цвета с красными очагами, другое – диаметром 1,5 см охряно-желтого цвета. Гистологически первое соответствовало миелолипоме, второе – адренокортикальной аденоме гломерулезоподобного строения. Больной 64 лет ранее проводилось комбинированное лечение по поводу рака молочной железы. На фоне химиотерапии у нее отмечались лейко- и тромбоцитопения. Опухоль левого надпочечника весом 160 г состояла из двух образований (рис. 12, б): одно диаметром 7,5 см, желтого цвета с темно-багровыми очагами (гистологически – миелолипома с преобладанием липоцитов и относительно низким содержанием гемопоэтических элементов), другое – диаметром 1,3 см (гистологически – адренокортикальная аденома).

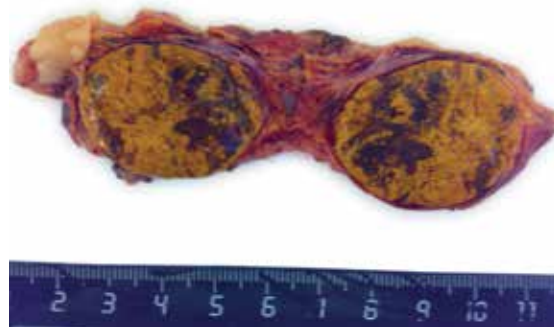
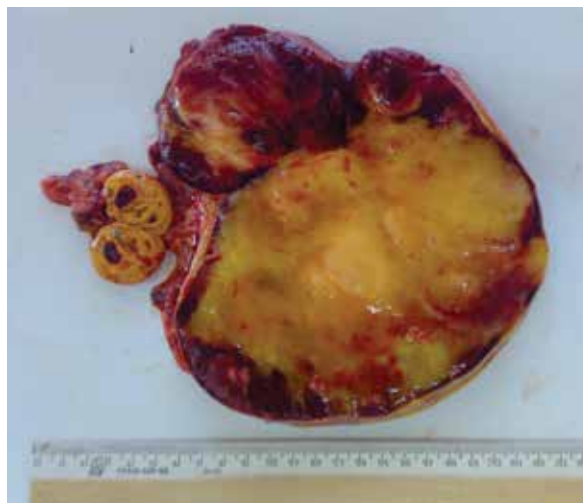


Рис. 11. Аденома/миелолипома, ассоциированная с болезнью Хейли – Хейли. Макропрепарат



а



б

Рис. 12. Конкурентные миелолипома и аденома. Макропрепарат: а – у больной с гормонально-неактивной опухолью левого надпочечника; б – у больной с раком молочной железы в анамнезе

ОБСУЖДЕНИЕ

В 16 представленных наблюдениях миелолипомы надпочечников ассоциировались с онкологическими заболеваниями (рак молочной железы, рак почки), ожирением, сахарным диабетом, ожоговой болезнью, что характерно для данной патологии. У больных ожирением содержание гемопоэтических элементов превалировало. Низкое содержание клеток гемопоэза отмечено у больных с онкологическими заболеваниями в анамнезе, которые перенесли комбинированное лечение и страдали лейкоцито- и тромбоцитопенией. Можно предположить, что такое различие связано с тем, что при ожирении жировая ткань служит резервом мезенхимальных стромальных клеток, а у больных с онкологическими заболеваниями вследствие химиотерапии активность стволовых клеток угнетается. Кальцификация миелолипом является характерной патологией, которая ассоциируется со слабой васкуляризацией в центральной части опухоли и возникает в результате снижения способности стволовых клеток самообновляться в связи с гипоксией [15].

Гастроинтестинальные стромальные опухоли – редкие опухоли желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения (1% всех опухолей). По совокупности макро- и микроскопических признаков выделяют доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли. Пропорция опухолей с высоким злокачественным потенциалом составляет 20-35%. Пусковой механизм гастроинтестинальной стромальной опухоли может быть обусловлен различными типами мутации в генах, относящихся к тирозинкиназным рецепторам III типа и ответственных за синтез белков KIT [16].

В гистоструктуре миелолипомы надпочечника, ассоциированной с множественными кавернозными гемангиомами селезенки, жировой компонент преобладал над гемопоэтическим. Установлено, что в кавернозных гемангиомах происходит разрушение кровяных клеток, в особенности наиболее крупных из них – тромбоцитов, в результате чего развивается нарушение гемопоэза, сопровождающееся кровотечениями. Механизм тромбоцитопении при гемангиомах неясен. Остается в силе предположение о том, что в кавернозных гемангиомах тромбоциты секвестрируются, и происходит «физиологический тормоз селезенки на костный мозг» [17]. Гипоплазия лимфоидных фолликулов и гиалиноз центральных артериол селезенки, обнаруженный в нашем наблюдении, свидетельствуют об ограниченном потенциале дифференцировки гемопоэтических клеток и подтверждают тот факт, что в миелолипоне и селезенке гемопоэтические элементы мало отличаются друг от друга. Сочетание с очаговым гиалинозом клубочков почки, обнару-

женное в нашем наблюдении, считается характерным для миелолипомы надпочечника [18].

Особый интерес представляет сочетание гормонально активной аденомы-миелолипомы надпочечника, обуславливающей адреногиперкортицизм, и болезни Хейли – Хейли, которая связана с дефектом хромосомы 3g21 [19], а также с мутацией в гене *ATP2C1*, кодирующем секреторно-проводящие пути, регулирующие содержание ионов кальция [20], что может привести к формированию патологического фенотипа и развитию опухоли. Наше наблюдение подтверждает точку зрения, что у пациентов с болезнью Хейли – Хейли в патологический процесс кроме кожи могут вовлекаться другие органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Туморогенез миелолипомы зависит не только от наличия комбинированной патологии в надпочечниках, но и от сочетанных заболеваний, стимулирующих гистогенез жировых клеток и кроветворных элементов. У больных, оперированных по поводу «чистой» миелолипомы надпочечника, смешанных опухолей (аденома/миелолипома) и конкурирующих опухолей (адренокортикальная опухоль и миелолипома), всегда необходимо исключать сочетанное заболевание и проводить динамическое наблюдение.

Литература

1. Дубова ЕА, Щеголев АИ, Кармазановский ГГ, Мишнев ОД, Косова ИА, Чебышева ЭН. Миелолипома надпочечника. Медицинская визуализация. 2006(1):22-8. (Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovskiy GG, Mishnev OD, Kosova IA, Chebysheva EN. [Adrenal myelolipoma]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2006;(1):22-8. Russian).
2. Кузнецов НС, Бельцевич ДГ, Ванушко ВЭ, Солдатова ТВ, Ремизов ОВ, Кац ЛЕ, Лысенко МА. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. Эндокринная хирургия. 2011;(1):5-16. (Kuznetsov NS, Bel'tsevich DG, Vanushko VE, Soldatova TV, Remizov OV, Kats LE, Lysenko MA. [Differential diagnosis of adrenal incidentalomas]. Endokrinnyaya khirurgiya. 2011;(1):5-16. Russian).
3. Bishop E, Eble JN, Cheng L, Wang M, Chase DR, Orazi A, O'Malley DP. Adrenal myelolipomas show nonrandom X-chromosome inactivation in hematopoietic elements and fat: support for a clonal origin of myelolipomas. Am J Surg Pathol. 2006;30(7):838-43.
4. Feng C, Jiang H, Ding Q, Wen H. Adrenal myelolipoma: a mangle of progenitor cells? Med Hypotheses. 2013;80(6):819-22.
5. Daneshmand S, Quek ML. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. Urol J. 2006;3(2):71-4.
6. Patel VG, Babalola OA, Fortson JK, Weaver WL. Adrenal myelolipoma: report of a case and review of the literature. Am Surg. 2006;72(7):649-54.
7. Oliva A, Duarte B, Hammadeh R, Ghosh L, Baker RJ. Myelolipoma and endocrine dysfunction. Surgery. 1988;103(6):711-5.
8. Sakaki M, Izaki H, Fukumori T, Taue R, Kishimoto T, Kanayama HO. Bilateral adrenal myelolipoma associated with adrenogenital syndrome. Int J Urol. 2006;13(6):801-2.
9. Osborn M, Smith M, Senbanjo T, Crofton M, Robinson S, Rajan P. Adrenal myelolipoma - clinical, radiological and cytological findings: a case report. Cytopathology. 2002;13(4):242-6.

10. Schaeffer EM, Kavoussi LR. Adrenal myelolipoma. *J Urol.* 2005;173(5):1760.
11. Manassero F, Pomara G, Rappa F, Cuttano MG, Crisci A, Selli C. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *Int J Urol.* 2004;11(5):326-8.
12. Al-Brahim N, Asa S. Myelolipoma with adrenocortical adenoma: an unusual combination that can resemble carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(2):103-5.
13. Ong K, Tan KB, Putti TC. Myelolipoma within a non-functional adrenal cortical adenoma. *Singapore Med J.* 2007;48(7):e200-2.
14. Sun X, Ayala A, Castro CY. Adrenocortical carcinoma with concomitant myelolipoma in a patient with hyperaldosteronism. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(6):e144-7.
15. Poiana C, Carsote M, Virtej I, Gruia A, Grgoriu C, Chirita C, Terzea D, Banceanu G. The adrenalectomy in rare endocrine tumors – 2 cases report. *Jurnalul de Chirurgie, Iasi.* 2010;6(1):47-53.
16. Казанцева ИА, Гуревич ЛЕ, Бобров МА. Патоморфологическая диагностика гастроинтестинальных стромальных опухолей. Цветной атлас. М.; 2013. (Kazantseva IA, Gurevich LE, Bobrov MA. Pathomorphologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. Color atlas. Moscow; 2013. Russian).
17. Кассирский ИА, Алексеев ГА. Клиническая гематология. М.: Медицина; 1970. (Kassirskiy IA, Alekseev GA. Clinical hematology. Moscow: Meditsina; 1970. Russian).
18. Alexopoulos E, Kirmizis D, Visvardis G, Grollios G, Leontsini M, Memmos D. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with large bilateral asymptomatic adrenal myelolipomas. *Ren Fail.* 2003;25(6):1051-6.
19. Richard G, Korge BP, Wright AR, Mazzanti C, Harth W, Annicchiarico-Petruzzelli M, Compton JG, Bale SJ. Hailey-Hailey disease maps to a 5 cM interval on chromosome 3q21-q24. *J Invest Dermatol.* 1995;105(3):357-60.
20. Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, Carter S, Ramser J, White J, Healy E, Dissanayake M, Larrègue M, Perrussel M, Lehrach H, Munro CS, Strachan T, Burge S, Hovnanian A, Monaco AP. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet.* 2000;9(7):1131-40.