

УДК 616.71-007.152-079.4-039

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Дифференциальная диагностика акромегалии и пахидермопериостоза

Н. В. Холупко, Е. Н. Ващенко, Е. С. Махлина,
Я. Л. Навменова, А. В. Рожко

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание с многообразными клиническими проявлениями, развивающимися в течение длительного времени. В процессе обследования пациента может возникнуть необходимость проведения дифференциальной диагностики акромегалии с различными синдромами и состояниями, в том числе с таким редким заболеванием, как пахидермопериостоз. Особенности клинической картины и диагностики представлены в описании клинического случая из нашей практики.

Ключевые слова: акромегалия, пахидермопериостоз, дифференциальная диагностика

Вклад авторов. Холупко Н.В., Ващенко Е.Н., Махлина Е.С., Навменова Я.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, обсуждение данных; Рожко А.В.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Холупко Н.В., Ващенко Е.Н., Махлина Е.С., Навменова Я.Л., Рожко А.В. Дифференциальная диагностика акромегалии и пахидермопериостоза. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):146–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Differential diagnosis of acromegaly and pachydermoperiostosis

Natalia V. Kholupko, Elena N. Vashchenko, Alena S. Makhlina,
Yana L. Naumenava, Alexandr V. Razhko

Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology, Gomel, Belarus

Abstract

Acromegaly is a neuroendocrine disease with diverse clinical manifestations that develop over a long period. In the process of examining a patient, it may be necessary to conduct a differential diagnosis of acromegaly with various syndromes and conditions, including such a rare disease as pachydermoperiostosis. Features of the clinical presentation and diagnosis are given in the description of a clinical case from our practice.

Keywords: acromegaly, pachydermoperiostosis, differential diagnosis

Author contributions. N. Kholupko, E. Vashchenko, A. Makhlina, Ya. Naumenava: concept and design of the study, collection and processing of material, editing, discussion of data; A. Razhko: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kholupko NV, Vashchenko EN, Makhlina AS, Naumenava YaL, Razhko AV. Differential diagnosis of acromegaly and pachydermoperiostosis *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):146–151. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-19>

Введение

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста — соматотропина (СТГ)

у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также

нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Чаще всего развитие акромегалии связано с наличием аденомы гипофиза, продуцирующей СТГ (98 % случаев), в редких случаях акромегалия может быть обусловлена наличием новообразования внегипофизарной локализации [1].

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на характерной клинической симптоматике, но вследствие медленного развития изменений заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным. Постепенное появление клинических симптомов часто приводит к тому, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте человека: средний возраст пациентов на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет и старше [2].

Наиболее яркими клиническими проявлениями акромегалии являются: изменение внешности, укрупнение носа, губ, языка, утолщение кожи, надбровных дуг, диастема (расширение межзубных промежутков), прогнатизм, особенно нижней челюсти, приводящий к нарушению прикуса, увеличение в размерах конечностей — кистей, пальцев, стоп, что вынуждает пациента менять кольца, перчатки, обувь. Гипертрофия сальных и потовых желез на фоне утолщения кожи приводит к появлению жирной себореи, акне, формированию глубоких кожных складок, особенно на лице, а также к жалобам на обильное потоотделение и неприятный запах тела. Характерным симптомом нередко является постоянная, изнуряющая головная боль. Боли в суставах возникают приблизительно у 62–75 % пациентов с акромегалией [3], что связано с развитием артропатии, вплоть до остеоартритов, могут также развиваться деформации скелета по типу патологического кифоза. Значительное распространение новообразования гипофиза латерально в кавернозные синусы может привести к нарушению функции (парезу) III, IV, V и VI пар черепных нервов, что может проявиться офтальмоплегией, птозом, дисфункцией зрачков, болями по ходу тройничного нерва, снижением рефлексов. У женщин нередко появляется гирсутизм, лакторея, нарушения менструального цикла, чаще по типу олиго- и аменореи; у мужчин может возникать снижение либидо и потенции. Одним из серьезных осложнений при акромегалии являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, акромегалическая кардиомиопатия. Разрастание челюстей и мягких тканей языка и надгортанника приводит к развитию обструктивных ночных апноэ у 60 % па-

циентов, в основном у мужчин [3]. Частота новообразований у пациентов с акромегалией более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции. Наиболее часто встречаются кишечные аденоматозные полипы, а также рак толстой кишки.

Хроническая избыточная секреция гормона роста приводит к выраженным метаболическим сдвигам с развитием гиперфосфатемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, нарушениям углеводного обмена, вплоть до развития сахарного диабета.

При выявлении подозрительных на акромегалию клинических симптомов необходимо проведение лабораторных исследований. В первую очередь необходимо провести измерение показателя инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), при высоком уровне ИФР-1 необходимо провести анализ уровня гормона роста. Существует также ряд состояний и заболеваний, при которых может быть ложное повышение уровня СТГ натошак. К ним относятся боль, стресс, недоедание или длительное голодание, беременность, инсулинозависимый сахарный диабет, хронические заболевания почек, сопровождающиеся развитием почечной недостаточности, печеночная недостаточность и др. В настоящее время золотым стандартом в лабораторной диагностике акромегалии является оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с исследованием уровня СТГ до теста (базальная точка) и каждые 30 мин. в течение 2 ч. [4]. Нормальным показателем считается уровень СТГ менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из пяти точек, кроме базальной.

Для визуализации аденомы используется МРТ головного мозга и области гипофиза, при необходимости с контрастированием; при наличии противопоказаний к этому исследованию — компьютерная томография.

В ряде случаев акромегалия может быть составляющей наследственных синдромов, таких как синдром Мак-Кьюна – Олбрайта (McCune – Albright), синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1), семейная акромегалия, синдром Карни. Дифференциальный диагноз sporadic акромегалии проводится также с гипотиреозом, болезнью Педжета и пахидермопериостозом (ПДП) [5].

Пахидермопериостоз (лат. *pachydermoperiosis* — первичная гипертрофическая остеоартропатия, синдром Турена – Соланта – Голе) — редкое заболевание, представляющее собой мезоэктодермальную дисплазию с преимущественным поражением кожи и костной системы. Основными клиническими признаками заболевания являются пахидермия лица (гипертрофия и гиперплазия всех слоев кожи), периостоз (невоспалительное изменение надкостницы) и изменение дистальных

фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек. Первое описание ПДП было сделано Фридрайхом N. в 1868 г. [6], однако в качестве отдельной нозологической единицы его впервые выделил французский дерматолог Турен А. в 1935 г. Было выделено три формы заболевания: полная, включающая три основных симптома, неполная (только периостоз без изменений кожи) и форма пахидермии с минимальными скелетными проявлениями [6, 7].

Патогенез пахидермопериостоза недостаточно изучен. В настоящее время выявлено два гена, мутации в которых отвечают за развитие патологии: мутация в гене HPGD, приводящая к стабильному повышению уровня простагландина PgE2 в сыворотке крови, и мутация в гене SLC02A1, отвечающем за синтез трансмембранного транспортера PgE2 [8]. Предполагается, что повышенный уровень PgE2 способен индуцировать опосредованное цитокинами ремоделирование тканей и стимуляцию сосудов, что приводит к гипергидрозу, периостозу, акроостеолитису, артриту и пахидермии. Выделяют несколько типов наследования: с рецессивным или аутомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью, хотя ПДП может проявляться и спорадически [9]. ПДП встречается преимущественно у мужчин (соотношение 7:1), обычно начинается в подростковом возрасте с прогрессированием клинических проявлений в течение 5–20 лет и последующей стабилизацией состояния, распространенность составляет 0,16 % [10].

Клиническая картина при ПДП характеризуется утолщением кожи лица, тыла кистей и стоп с формированием складчатости (пахидермии), утолщением кожи век, приводящим к сужению глазной щели, возможно формирование кератоконуса. Изменения кожи волосистой части головы соответствуют складчатой пахидермии: толстые, грубые, извилистые складки кожи, разделенные глубокими бороздами, напоминают мозговые извилины (*cutis verticis gyrate*). Характерна повышенная активность сальных желез на лице, волосистой части головы, выражен гипергидроз кистей и стоп.

Изменения скелета носят генерализованный характер. Исходом пролиферативного периостита является периостальная оссификация костей конечностей без увеличения их длины. Утолщение фаланг вызывает своеобразные изменения кистей и стоп: пальцы утолщаются по типу барабанных палочек, ногти приобретают вид часовых стекол. В поздней стадии развития заболевания происходит окостенение связок различной степени выраженности, затрудняющее движения. При рентгенологическом исследовании обнаруживают периостоз, крупные очаги остеопороза, остеосклероз. Кроме основных проявлений могут наблюдаться гипергидроз, себорея, акне, блефа-

роптоз, артропатия, миелофиброз, язвенная болезнь желудка и болезнь Крона.

Вторичный ПДП может развиваться у пациентов с бронхоэктазиями, абсцессами легких, аденокарциномой бронхов, реже — у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода, желудка или тимуса, преимущественно у мужчин в возрасте 30–70 лет. В клинической картине доминируют костные изменения, а изменения со стороны кожи могут отсутствовать или быть невыраженными [8].

Клинический диагноз ПДП в большинстве случаев основывается на триаде клинических симптомов (пахидермия, периостоз, симптом «барабанных палочек»), исключении причин вторичной гипертрофической остеоартропатии. Для обнаружения патологических мутаций генов HPGD, SLC02A1 рекомендуется проведение молекулярно-генетического анализа [8, 9].

Случай из клинической практики

Пациент К., 24 года, поступил в отделение эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с жалобами на грубость и складчатость кожи лица, утолщение и деформацию дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, голеностопных суставов, коленных суставов, на боли в суставах, потливость. Вышеперечисленные жалобы впервые появились в возрасте 20 лет.

На амбулаторном этапе у пациента был исключен гипотиреоз (тиреотропный гормон — 1,06 мМЕ/л (референсные значения — 0,27–4,2 мМЕ/л), свободный Т4 — 13,64 пмоль/л (референсные значения — 11,5–23,0 пмоль/л), уровень СТГ — 0,203 мМЕ/л (референсные значения — менее 20 мМЕ/л), ИФР-1 — 230,2 нг/мл (референсные значения — 135–328 нг/мл)).

При осмотре: рост пациента — 177 см, вес — 68 кг, индекс массы тела — 21,7 кг/м². У пациента имеются резко очерченные грубые складки кожи лба, утолщение кожи век, отечность коленных, голеностопных суставов, увеличение кистей и стоп, симптом барабанных палочек и часовых стекол (рисунки 1–4).



Рисунок 1. Кожные складки и отечность век у пациента
Figure 1. Skin folds and swelling of the eyelids in a patient



Рисунок 2. Утолщение кожи кистей рук, пальцы в виде барабанных палочек
Figure 2. Thickening of the skin of the hands, fingers in the form of drumsticks



Рисунок 3. Пальцы в виде барабанных палочек и ногти в виде часовых стекол
Figure 3. Fingers in the form of drumsticks and nails in the form of watch glasses



Рисунок 4. Отечность коленного и голеностопного суставов, утолщение пальцев стоп
Figure 4. Swelling of the knee and ankle joints, thickening of the toes

Учитывая наличие характерных для акромегалии признаков (крупные кисти и стопы, гипергидроз, артралгия), была проведена оценка гормональной активности гипофиза. Во время проведения ОГТТ максимальный уровень СТГ составил 0,28 нг/мл, что соответствует нормальной реакции гипофиза на нагрузку глюкозой. У пациента были выполнены и другие лабораторные исследования (таблица 1).

Проведенная магнитно-резонансная томография головного мозга патологии гипофиза не выявила, выявлены признаки кисты кармана Ратке.

При исследовании состояния костной системы методом остеоденситометрии (DEXA) не было обнаружено значимых изменений минеральной плотности костной ткани (таблица 2).

Таблица 1. Результаты лабораторного исследования крови

Table 1. Results of a laboratory blood test

Показатель	Результаты измерения	Референсные значения
СТГ после проведения ОГТТ, нг/мл	0,28	0,02–1,23
АКТГ, пг/мл	8,26	4,7–48,8
ФСГ, мМЕ/мл	1,51	0,95–11,95
ЛГ, мМЕ/мл	3,05	0,57–12,07
Пролактин, нг/мл	11,6	3,46–19,4
Тестостерон, нг/мл	28,7	4,94–32,01
Инсулин, мкЕд/мл	2,0	< 17
Мочевая кислота, ммоль/л	0,27	0,21–0,42
Кальций, ммоль/л	2,33	2,15–2,5

Таблица 2. МПК по результатам остеоденситометрии

Table 2. BMD according to the results of osteodensitometry

Область исследования	Z-критерий
L1	–0,3
L2	0,3
L3	1,1
L4	1,0
Правая шейка бедренной кости	1,5
Левая шейка бедренной кости	1,4

При рентгенографическом исследовании кистей, выполненном на амбулаторном этапе, выявлено утолщение кортикальной костной ткани.

При проведении ректосигмоколоноскопии патологии не выявлено, при эзофагогастродуоденоскопии выявлен хронический слабовыраженный неактивный антральный гастрит без атрофии, без метаплазии, с лимфофолликулярной гиперплазией с герминативным центром, НР++, признаки формирования гиперпластического полипа.

Заключение

На основании проведенных лабораторных и инструментальных исследований, клинических данных предполагаемый диагноз акромегалии был исключен. У пациента был установлен диагноз «Пахидермопериостоз», который относится к редким заболеваниям и является междисциплинарной проблемой, что может вызвать трудности в диагностике у эндокринологов и дерматологов. Описанный случай приводится в связи с редкостью данного дерматоза и демонстрирует этапы диагностического поиска.

Список литературы / References

1. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(1):46-59.
Molitevoslava N.N. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment. *Problemy Endokrinologii*. 2011;57(1):46-59. (In Russ.).
2. Вакс В.В. Диагностика и лечение акромегалии. *Лечащий врач*. 2004;(6):8-14.
Vaks V.V. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Lechashhij vrach*. 2004;(6):8-14. (In Russ.).
3. Паньков В.И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, методы лечения. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;4(36):11-28.
Pan'kov V.I. Acromegaly: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment methods. *Mezhdunarodny'j e'ndokrinologicheskij zhurnal*. 2011;4(36):11-28.
4. Древал А.В., Покрамович Ю.Г. Проявления, диагностика и лечение акромегалии. Подавление роста соматотропиномы аналогами соматостатина. *РМЖ*. 2016;1:13-18.
Dreval' AV, Pokramovich YuG. Manifestations, diagnosis and treatment of acromegaly. Growth suppression of somatotropinoma with somatostatin analogues. *RMZh*. 2016;1:13-18.
5. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: клинические рекомендации. Москва, 2014. 36 с.
Acromegaly: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods: clinical guidelines. Moscow, 2014. 36 p.
6. Фурсенко В.А., Гребенникова Т.А., Никитин А.Г., Белая Ж.Е. Пахидермопериостоз: особенности диагностики на примере клинического случая. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(2):52-57.
DOI: <https://doi.org/10.14341/osteop2017252-57>

Fursenko VA, Grebennikova TA, Nikitin AG, Belaya ZE. Pachydermoperiostosis: a case report. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):52-57. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo2017252-57>

7. Salah BI, Husari KI, Hassouneh A, Al-Ali Z, Rawashdeh B. Complete primary pachydermoperiostosis: A case report from Jordan and review of literature. *Clin Case Rep*. 2019 Jan 9;7(2):346-352.

DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1971>

8. Карачева Ю.В., Винник Ю.Ю., Смыкова А.Н., Карачев А.Ю., Маковецкая О.Д. Первичный пахидермопериостоз. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3-2):139-143.

Karacheva YuV, Vinnik YuYu, Smykova AN, Karachev AYu, Makovetskaya OD. Primary pachydermoperiostosis.

Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2021;20(3-2):139-143. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma202120032139>

9. Chakraborty PP, Bhattacharjee R, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Pseudoacromegaly in pachydermoperiostosis. *BMJ Case Rep*. 2016 Feb 17; 2016: bcr2016214624.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-214624>

10. Kartal Baykan E, Türkyılmaz A. Differential Diagnosis of Acromegaly: Pachydermoperiostosis Two New Cases from Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022 Aug 25;14(3):350-355.

DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2020.0301>

Информация об авторах / Information about authors

Холупко Наталья Владимировна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Ващенко Елена Николаевна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-4077>

e-mail: elenavashenko@mail.ru

Махлина Елена Семеновна, к.м.н., доцент, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Навменова Яна Леонидовна, к.м.н., доцент, врач-эндокринолог (заведующий) эндокринологического отделения, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>

e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Рожко Александр Валентинович д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-8424>

Natalia V. Kholupko, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Elena N. Vashchenko, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-4077>

e-mail: elenavashenko@mail.ru

Alena S. Makhlina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Endocrinologist at the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Yana L. Naumenava, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>

e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Alexandr V. Razhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-8424>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Холупко Наталья Владимировна

e-mail: n-ata@tut.by

Natalia V. Kholupko

e-mail: n-ata@tut.by

Поступила в редакцию / Received 11.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 28.04.2023

Принята к публикации / Revised 05.06.2023