

ТРАНЗИТОРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТВЕТ НА РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЛИЗИСА ОПУХОЛИ У РЕБЕНКА С ЛИМФОМОЙ БУРКИТА

А. Ваняркина, D. Plantaz, D. Papadimitriou

(Россия, Иркутск, Государственный медицинский университет; Франция, Гренобль, Отделение педиатрии Университетского госпитального центра)

Резюме. Лимфома Буркита — неоплазия, часто сопровождающаяся синдромом лизиса опухоли. Массивная деструкция опухолевых клеток провоцирует выход в экстрацеллюлярное пространство внутриклеточных метаболитов, в т.ч. цитокинов, которые играют одну из ключевых ролей в патогенезе транзиторной тиреоидной дисфункции. В статье приведено описание редкого осложнения лимфомы Буркита — «синдрома слабости щитовидной железы» — у 4-хлетнего ребенка. Своевременная клинико-лабораторная диагностика и раннее начало заместительной гормональной терапии позволили добиться нормализации эндокринной функции щитовидной железы.

Ключевые слова: лимфома Буркита, дисфункция щитовидной железы, дети.

Термин «синдром слабости щитовидной железы», в англо-саксонской литературе более известный как «T 3 low syndrome», («euthyroid sick syndrome») отражает нарушения показателей эндокринной функции и наблюдается у пациентов с системными заболеваниями, по своей природе не связанные с органическим поражением этого органа [4,6,10]. Синдром может быть ассоциирован с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, неоплазия, иммунодефицитные состояния, которые ведут к снижению активности фермента 5'-монодейодиназы (5-МДИ), что провоцирует снижение превращения трийодтиронина в тироксин в периферических тканях [2,4]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в дебюте противоопухолевого лечения рассматривается, как один из факторов риска развития данного состояния. С целью иллюстрации развившегося «T3 low» синдрома на фоне стартовой химиотерапии массивной опухоли (лимфома Буркитта), мы приводим историю болезни ребенка С.

Мальчик 4-х лет, находился в онкогематологическом отделении Гренобльского университетского госпитального центра с диагнозом: Лимфома Буркита, синдром лизиса опухоли. Синдром снижения трийодтиронина.

Из анамнеза болезни известно, что у ребенка в течение нескольких дней отмечались вялость, слабость, сопровождающиеся абдоминальным болевым синдромом, увеличением размеров живота, одышка, появившаяся утром в день обращения. Ребенок был осмотрен врачом по месту жительства, который выявил повышение температуры до фебрильных значений (38°C), увеличение лимфоузлов в правой подключичной области, клинические признаки наличия плеврального выпота слева и асцита, ассоциированного с гепатомегалией. На рентгенограмме легких — признаки плеврита слева; по УЗИ брюшной полости — асцит с выпотом в интрапериitoneальное пространство, объемом 27,6 мм.

Общий анализ крови и электролиты — без патологии, в биохимическом анализе крови — повышение уровня ЛДГ более 12000 (при норме 240-480), увеличение уровня трансаминаз — АЛТ 473 (норма 37), АСТ- 517 ммоль/л (норма 41).

С предварительным диагнозом лимфома Буркита, ребенок переведен в палату интенсивной терапии (ПИТ) госпитального центра. Учитывая объемный процесс, требующий начала специфической терапии в ближайшие сроки, с целью предупреждения развития синдрома лизиса опухоли, назначена ощелачивающая водная нагрузка в объеме 2 л/сут.

При поступлении: состояние ребенка тяжелое, обусловлено основным заболеванием, осложненным развитием почечной недостаточности — анурия в течение 10 ч, несмотря на проводимую инфузионную терапию. Диурез получен после введения фуросемида в условиях ПИТ. Повторные инструментальные исследования (рентгенография легких, УЗИ брюшной полости) подтвердили предварительный диагноз: Лимфома Буркитта с локализацией в подвздошной области справа, объемный перитонеальный выпот, двусторонний плевральный выпот, аденопатия мезентериальных лимфоузлов, подозрение на инфильтрацию перипортального пространства. С лечебно-диагностической целью проведена плевральная пункция с двух сторон — получен транссудат (цитологическое заключение — лимфома Буркитта). Исследование ликвора — без патологии. Миелограмма — патологических клеток не обнаружено.

Учитывая вышеперечисленное, речь идет о 3 стадии, согласно классификации Мерфи, когда имеется поражение лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы, без вовлечения в патологический процесс менингеальных оболочек и костного мозга. Цитогенетическое исследование плевральной жидкости — транслокация $t(8; 14)(q2-4; 32)6$ характерная для данного вида лимфомы. Иммунофенотипирование — маркеры дифференциации В — клеток: CD 19; 20; 22.

Начало специфической терапии — по протоколу LMB 2003 BRAS B, включала префазу глюкокортикоидными гормонами (тип COP), и профилактика синдрома лизиса опухоли уриколитиком (фастуртек) и гипергидратация (2 л/сут).

На 2-е сутки госпитализации клинически — рецидив выпота в плевральную полость, что потребовало повторной пункции. Лабораторные показатели — признаки синдрома лизиса опухоли (уве-

личение ЛДГ до 30160, гиперфосфатемия — 2,27, гипокальциемия — 1,72 ммоль/л, гипомagnesия, без гипокалиемии.). Однако уровень мочевой кислоты оставался сниженным (менее 10 ммоль/л, на фоне приема фастуртека) (рис. 1,2,3). Кроме того, отмечалось нарушение функции почек (тубулопатия), с повышенной экскрецией с мочой натрия и фосфора, но стабильными показателями креатинина (более 45 ммоль/л) (рис. 4). В лечении — положительный эффект при повышении дозы диуретиков, инфузионной терапии с супплементацией электролитами. На 3 день госпитализации — при мониторинге выявлены гипотермия, синусовая брадикардия до 47/мин в фазу глубокого сна, не объяснимая электролитными нарушениями; атропиновая проба — положительная. ЭХО-КГ — расширение полостей сердца, сократительная функция не нарушена. Холтер ЭКГ — синусовая брадикардия (до 35/мин), отсутствие пауз и гипервозбудимости.

Исключив кардиогенную природу брадикардии, было проведено исследование уровня тиреоидных гормонов, обнаружено снижение Т3 до 2,470 (нижняя граница нормы), ТТГ — 2,470 (норма), Т4 8,9 пкмоль/л (снижен) (рис. 5, 6, 7).

Данное исследование в сочетании с клиническими признаками гипотиреоидного состояния (гипотермия, брадикардия), позволило сделать заключение о развившемся синдроме «слабости функции щитовидной железы», когда имеет место снижение трансформации тироксина в трийодтиронин. Учитывая наличие гемодинамических нарушений, назначена заместительная гормональная терапия (трийодтиронин 1 мг/кг/сут) на 3-й день после выявления данного синдрома.

На фоне проводимой комплексной терапии состояние ребенка постепенно улучшалось — отсутствовали признаки дыхательной недостаточности, нарушения ритма сердца, нормализовались электролиты крови. На 6-е сутки мальчик переведен в профильное отделение для продолжения химиотерапии согласно протоколу. Для предотвращения риска повторного развития гипотиреоидного состояния на фоне продолжающегося лечения основного заболевания, лечение гормонами щитовидной железы продолжено — трийодтиронин — 4 дня, затем тироксин — 7 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с постепенным снижением дозы. Контроль уровня гормонов проводился на протяжении всего курса химиотерапии. Нормализация показателей функции щитовидной железы подтвердило транзиторный характер нарушений (рис. 5, 6, 7).

Термин «euthyroid sick syndrome» подразумевает транзиторное нарушение функции щитовидной железы, которое развивается при системных заболеваниях, не связанных с поражением этого органа [5, 6, 10, 12]. Классификация: 1) снижение Т3; 2) снижение Т3 и Т4; 3) увеличение Т4; 4) другие нарушения [6].

Наиболее часто встречается снижение Т3 сыворотки при системных заболеваниях. Синдром характеризуется сниженным уровнем Т3 (3,5,3-трийодтиронин), при этом ТТГ сыворотки чаще всего не изменен. Отмечена частая ассоциация данного синдрома с широким спектром заболеваний, таких как сепсис, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция.

Предположительно, в основе заболевания ле-

жит нарушение превращения тироксина в трийодтиронин в периферических тканях организма за счет сниженной ферментативной активности 5-МДИ. Данный фермент относится к группе селеносодержащих белков, который синтезируется в печени [6]. Уменьшение содержания Т3 в тканях может объясняться сниженным захватом тироксина. Однако следует заметить, что метаболизм тироксина происходит не только за счет 5-МДИ, но и за счет йодиназы 3 типа. Этот альтернативный путь может играть компенсаторную роль в трансформации данного гормона [4,5,6].

Существует множество исследований, указывающих на роль провоспалительных цитокинов в патогенезе данного синдрома. Он может существовать в рамках острой фазы воспалительной реакции при остром или хроническом воспалении [3, 6-8, 11]. В частности, ИЛ-6 влияет на синтез белков в печени. Исследования с использованием первичной тканевой культуры гепатоцитов мышей показали, что ИЛ-1 и ИЛ-6 ингибируют индукцию и активность 5-МДИ трийодтиронином за счет снижения его экспрессии [2, 9, 12]. В основе предложенного механизма лежит соревнование между промотором 5-МДИ и промотором генов индукторов цитокинов [4].

Исследования других авторов показали, что TNF является прямым ингибитором воздействия ТТГ на щитовидную железу и снижения концентрации Т4 и Т3 сыворотки [8,11].

Глюкокортикоиды, являющиеся гормонами ответной реакции организма на стресс и воспаление, также вовлечены в патогенез снижения Т3 [4]. Эффект заключается в индукции действия белков острой фазы воспаления, и, в то же время, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов. Однако причинно-значимая роль глюкокортикоидов в развитии дисфункции щитовидной железы не доказана [4].

На практике для постановки диагноза необходимо наличие сочетания клинических симптомов (гипотермия, брадикардия, сомнолентность) и лабораторных признаков сниженной функции щитовидной железы, без нарушения гипофизарного звена регуляции [6].

В нашем случае отмечалось развитие синдрома на фоне метаболических ионных нарушений, вследствие лизиса опухолевой массы. Синдром лизиса часто сопровождается объемными неопластическими процессами (например, лимфома Буркитта), характеризуется повышением в плазме уровня маркера деструкции опухолевых клеток — ЛДГ (30000 ммоль/л в нашем случае). Массивная гибель опухолевых клеток провоцирует выход в экстрацеллюлярное пространство внутриклеточных метаболитов — калий, фосфор, мочевая кислота [5]. Кроме того, из разрушенных клеток высвобождаются цитокины, которые, как уже было сказано выше, играют одну из ключевых ролей в развитии синдрома транзиторной тиреоидной дисфункции.

Учитывая патогенетические основы, в качестве стартовой терапии гипотиреоза, ребенку был назначен с заместительной целью Трийодтиронин. Выбор обусловлен тем, что препарат обладает всей биологической активностью природного гормона и рекомендован в случаях кардиоваскулярных осложнений (нарушение ритма сердца, наблюдавшиеся в нашем случае), когда требуется быстрый

и одновременно транзиторный эффект [1,6].

Приведенный случай показывает, что сочетание транзиторных нарушений функции щитовидной железы может сопровождать синдром лизиса опухоли. Эта ассоциация редко встречается в практике детского онколога. Стабилизация состояния ребенка были обусловлены ранним и сво-

временным включением в терапию препаратов щитовидной железы, что позволило добиться быстрого перелома в ходе заболевания. В настоящее время продолжается курс химиотерапии согласно протоколу. Регулярный контроль тиреоидных гормонов показал нормализацию эндокринной функции железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник VIDAL: Лекарственные препараты России. — М.: Астрафарм Сервис, 2004. — 1402 с.
2. Bartalena L., Brogioni S., Grasso L., et al. Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness. // *Endocrinol. Invest.* — 1994. — Vol. 17(4). — P. 269-740.
3. Bartalena L., Grasso L., Brogioni S., Martino E. Interleukin 6 effects on the pituitary-thyroid axis in the rat. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 131(3). — P. 302-306.
4. Boelen A., Maas M.A.W., Lowik C.W.G., et al. Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: a causal role of IL-6 in the development of the Low 3, 5, 3'-triiodothyronine syndrome. // *Endocrinology.* — 2005. — Vol. 137. — P. 5250-5254.
5. Chopra I.J. Euthyroid sick Syndrome: Is it a misnomer? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82(2). — P. 329-334.
6. Chopra I.J., Sakane S., Teco G.N. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72(5). — P. 1113-1116.

7. Feelders R.A., Swaak A.J., Romijn J.A., et al. Characteristics of recovery from the sick euthyroid syndrome induced by tumor necrosis factor-alpha in cancer patients. // *Metabolism.* — 1999. — Vol. 48(3). — P. 324-329.
8. Kung A.W., Lai C.L., Wong K.L., Tam C.F. Thyroid functions in patients with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. // *Q. J. Med.* — 1992. — Vol. 82(297). — P. 33-42.
9. Marechaud R. Low T3 syndrome. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Rev. Prat 15. — Vol. 48 (18). — P. 2018-2022.
10. Ozawa M., Sato K., Han D.C., et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. // *Endocrinology.* — 1998. — Vol. 123(3). — P. 1461-1467.
11. Yu J., Koenig R.J. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — 8;275 (49):38296-301
12. Varet B. Le livre de l'interne-hematology. — Paris: Flammarion Medecine-Sciences, 2002. — P. 379-382.

TRANSIT DYSFUNCTION OF THE THYROID GLAND IN REPLY TO DEVELOPMENT OF SYNDROME LYSIS OF THE TUMOUR IN THE CHILD WITH BURKITT LYMPHOMA

A. Vanyarkina, D. Plantaz, D. Papadimitriou
(Russia, Irkutsk State Medical University;
France, Grenoble, University Hospital Centre)

Burkitt Lymphoma is the neoplastic process in which massive cells death provokes the intracellular metabolites output into the extracellular space. Tumor lysis syndrome provoke also cytokine concentration from the cells destroyed, which play a key role in the thyroid dysfunction. In this report a 4-year-old male with an unusual endocrinological complication of Burkitt's lymphoma — T3 low syndrome — is described. Clinical and biological signs of the euthyroid sick syndrome resolved after supportive hormonal treatment with Triiodothyronin and L-thyroxin.

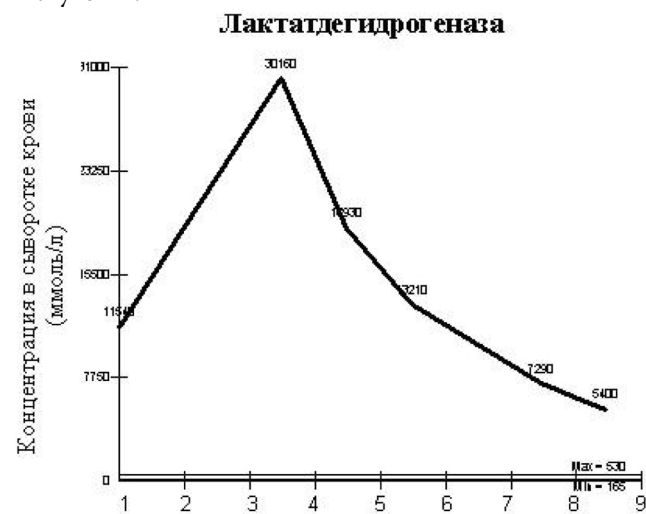


Рис. 1. Время наблюдения (единица измерения — 1 день)

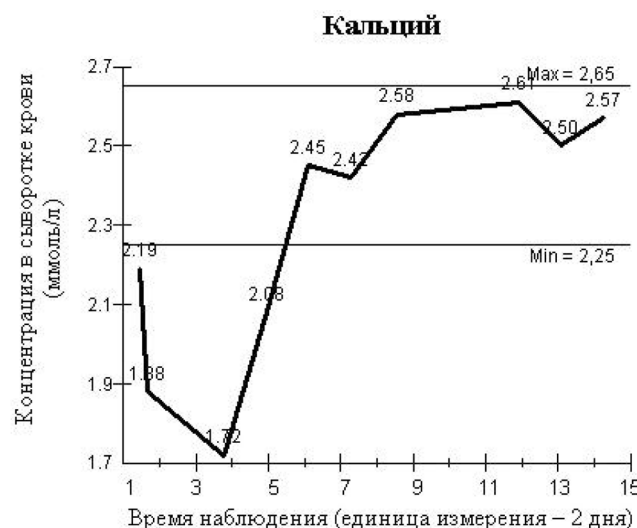


Рис. 2.



Рис. 3.

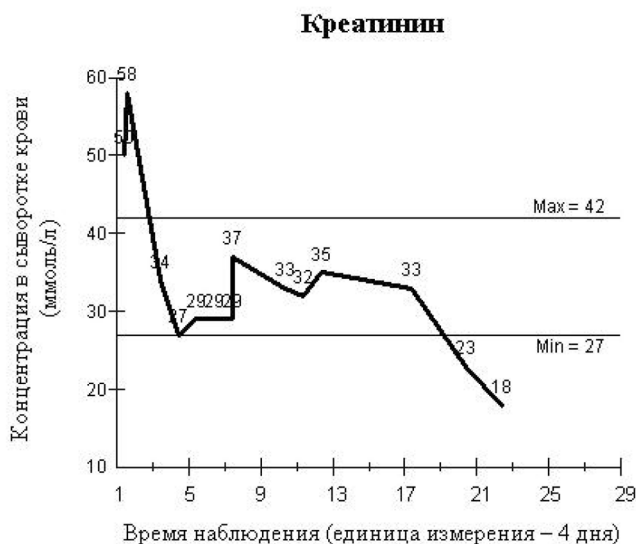


Рис. 4.

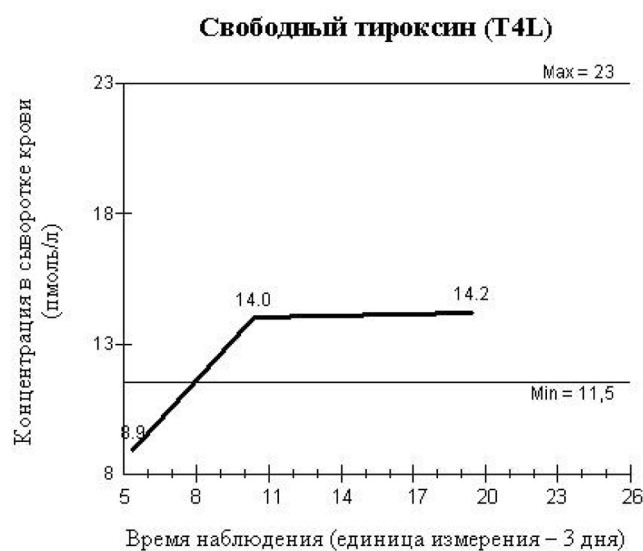


Рис. 5.

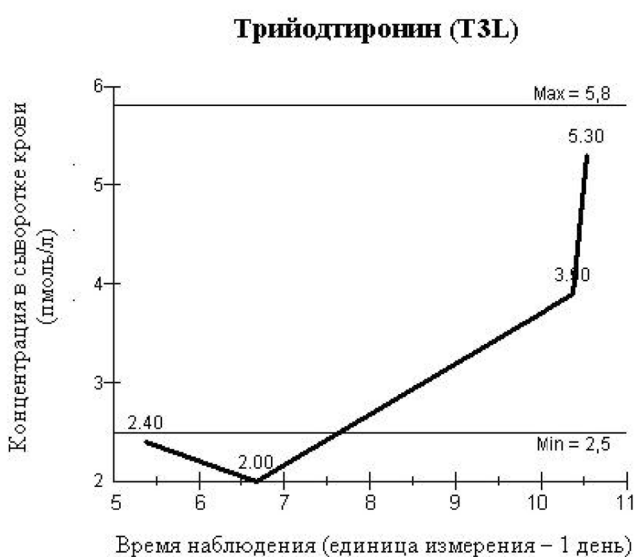


Рис. 6.

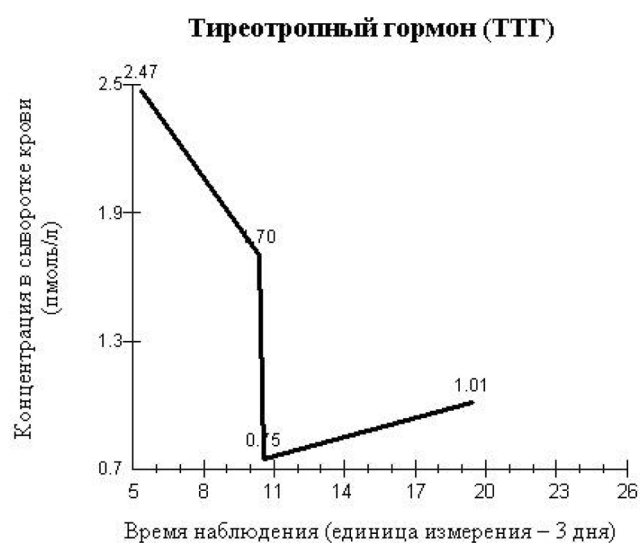


Рис. 7.