

Медиастинальная тератома с эмбриональной тканью поджелудочной железы, незидиобластозом и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Наблюдение из практики

П.О. Румянцев¹, А.Ю. Абросимов¹, А.С. Тertychnyi², Л.С. Селиванова¹, К.Ю. Слэшук¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Представлен клинический случай редкой и трудной, с точки зрения диагностики, тератомы средостения, содержащей элементы зрелой ткани поджелудочной железы с незидиобластозом и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток у соматически здорового 25-летнего мужчины. Основные сложности в диагностике связаны с бессимптомным клиническим течением загрудинных тератом; как правило, это случайные находки при рентгенологических исследованиях, выполненных по поводу другого заболевания. Для этой патологии характерна выраженная морфологическая гетерогенность опухоли, что при недостаточной квалификации морфолога часто приводит к ложноположительным заключениям о наличии нейроэндокринной карциномы, а это в свою очередь — к неадекватному объему лечебных мероприятий и неверному прогнозу. Поэтому целесообразно отправлять гистологические препараты на верификацию диагноза к специалистам учреждений, имеющих опыт морфологической дифференциальной диагностики. В данном случае ключевым является иммуногистохимическое исследование опухоли на инсулин, цитокератины, маркеры нейроэндокринной дифференцировки, а также определение индекса пролиферации Ki-67 в нескольких зонах. Описанная патология встречается крайне редко, что обуславливает многочисленные диагностические ошибки.

Ключевые слова: тератома средостения, незидиобластоз, ткань поджелудочной железы, нейроэндокринные клетки.

Mediastinal teratoma with mature fetal pancreatic tissue, nesidioblastosis and focal hyperplasia of neuroendocrine cells. A case report

Pavel O. Romyantsev¹, Aleksandr Yu. Abrosimov¹, Aleksandr S. Tertychnyi², Liliya S. Selivanova¹, Konstantin Yu. Slashchuk¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

We present a clinical case of rare and poorly diagnosable mediastinal teratoma containing elements of mature pancreas tissue, nesidioblastosis, and focal hyperplasia of neuroendocrine cells in a somatically healthy 25-year-old male. The main diagnostic difficulties are associated with the asymptomatic clinical course of mediastinal teratomas that are usually incidentally discovered during X-ray for other conditions. The pathology is characterized by pronounced morphological heterogeneity of the tumor; if the morphologist is not sufficiently qualified, this often results in a false-positive conclusion of neuroendocrine carcinoma, which, in turn, leads to an inadequate amount of treatment and a wrong prognosis in the patient. Therefore, for verification of the diagnosis, histological specimens should be examined by experts of institutions experienced in morphological differential diagnosis. In this case, an immunohistochemical study of the tumor for insulin, cytokeratins, and markers of neuroendocrine differentiation as well as measurement of the proliferation index Ki-67 in several areas are the key tests. This pathology is extremely rare, which leads to numerous misdiagnoses.

Keywords: mediastinal teratoma, nesidioblastosis, pancreatic tissue, neuroendocrine cells.

Дифференциальная диагностика новообразований средостения чаще всего проводится между тимомой, нейроэндокринной опухолью тимуса, лимфомой, неоплазией зародышевых клеток, метастазами в лимфатические узлы и тератомой [1]. Доброкачественные тератомы средостения — достаточно редкие опухоли (от 3 до 12% всех опухолей средостения). Их диагностируют у пациентов в возрасте от 7 мес до 65 лет, чаще у лиц молодого возраста, с равной частотой среди мужчин и женщин [2—5]. Примерно 95% тератом возникают в переднем средостении, около 5% — в заднем средостении [3, 5]. Большинство тератом средостения являются медленно растущими опухолями и протекают бессимптомно. Основные симптомы связаны со сдавлением соседних органов, например ды-

хательной системы, проявляющимися одышкой и болью в груди [4, 5]. W. Weichert и соавт. [6] представили редкое наблюдение медиастинального новообразования у 17-летнего мужчины; при первоначальной биопсии в опухоли была диагностирована гетеротопия ткани поджелудочной железы. После пересмотра препаратов диагноз был изменен на зрелую тератому с тканью поджелудочной железы. В нашем случае была выявлена зрелая тератома с элементами эмбриональной ткани поджелудочной железы, незидиобластозом и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток.

Клинический случай

Пациент С., 25 лет, активно занимающийся спортом, сообщил на приеме у врача-терапевта, что

в течение 3 мес его беспокоят периодические боли в левой части груди, усиливающиеся при физической нагрузке, на вдохе. Симптоматика стала проявляться в покое, обратился к мануальному терапевту, после проведенных процедур боли усилились. При рентгенографии органов грудной клетки выявлено объемное образование средостения, которое было хирургически удалено.

Макроскопически образование средостения многодольчатого строения, размером 13,5×7,5×3,7 см, в капсуле бурого цвета, на разрезе серо-желтого цвета с множеством кист. При микроскопическом исследовании: ткань тимуса с кистозной полостью, выстланной плоским эпителием, в стенке кисты разрастания сосочкового строения и розеткоподобных комплексов, первоначально расцененных как нейроэндокринная опухоль. Проведено ИГХ-исследование: в ткани поджелудочной железы, входящей в состав тератомы, экспрессируются синаптофизин, хромогранин А, СК18, Ki-67 — 8%, реакция с CDX2 негативная. Установлен диагноз злокачественной нейроэндокринной опухоли, рекомендовано наблюдение онколога.

При пересмотре гистологических препаратов и ИГХ-исследовании в лаборатории патоморфологии ФГБУ ЭНЦ в готовых гистологических препаратах обнаружена зрелая тератома, содержащая следующие компоненты: ткань поджелудочной железы, слизистую оболочку кишки и небольшой фрагмент ткани тимуса. Ткань железы имеет дольчатое строение, со смещением участков ацинарного и инсулярного эпителия, наличием протоковых структур. ИГХ-исследование установило положительные реакции клеток с антителами к хромогранину А, синаптофизину, CD56 в инсулярной ткани и в участках, имеющих солидное строение. Реакция с антителами к инсулину позитивна в инсулярном компоненте и участках трабекулярного строения. СК19 экспрессируется в большом количестве клеток тубулярных структур и протоково-инсулярными комплексами, а также эпителиальным компонентом сохранившейся вилочковой железы. Маркер пролиферации Ki-67 в зоне преобладания нейроэндокринных клеток не более 2%, во всех структурах поджелудочной железы — 8%. Заключение: зрелая тератома с элементами эмбриональной ткани поджелудочной железы, незидиобластомой и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Ткань незрелой поджелудочной железы, как и другие эмбриональные ткани, может характеризоваться высокой пролиферативной активностью, что не является признаком злокачественности тератомы. Обнаруженные изменения в виде сочетания эндокринного и эпителиального компонентов свидетельствуют в пользу эмбриональных тканей поджелудочной железы с дисплазией (врожденный тканевой порок развития) и гиперплазией (см. рисунок на цв. вклейке).

Обсуждение

Тератомы средостения, как правило, протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно при рентгенографии, КТ, МРТ, УЗИ. Методом выбора для лечения доброкачественной тератомы средостения является хирургическое удаление. Рецидив опухоли после полной хирургической резекции возникает крайне редко [3, 5]. Было зарегистрировано несколько случаев образований средостения, представленных тканью поджелудочной железы [1]. Предполагается, что подобные образования средостения отражают редкую форму гиперплазии переднего отдела кишечной трубки [6]. В данном случае медиастинальная тератома была представлена зрелыми элементами, включая ацинарные клетки поджелудочной железы, зрелые островковые клетки, а также своеобразный незидиобластомоз по типу гиперплазии. Термин незидиобластомоз был предложен G. Laidlaw [7] в 1938 г. для обозначения клеток, которые дифференцируются из эпителия протоков и образуют новые островки. Незидиобластомоз характеризуется наличием протоков островного комплекса (отпочковывание островковых клеток из эпителия поджелудочной железы) вместе с увеличением формы, размера и количества островковых клеток [8—10]. Незидиобластомоз обычно выявляется в течение первых 2 лет жизни и редко встречается у лиц старшего возраста, причем обычно сопровождается эпизодами гиперинсулинемического гипогликемий. При гистологической диагностике гиперплазии островковых клеток наличие протоковых островковых комплексов практически исключает другие причины их гиперплазии, поскольку они характерны для незидиобластомоза. J. Resnick и соавт. [11] описали случаи незидиобластомоза, напоминающего по строению ткань поджелудочной железы плода в III триместре беременности или неонатальном периоде, в тератомах крестцово-копчиковой области и переднего средостения. Они предположили, что механизмы, контролирующие дифференцировку нейроэндокринных клеток в нормальной поджелудочной железе, работают и в тератоме. Данный пациент не имел симптомов гиперинсулинизма или каких-либо других метаболических расстройств, которые наблюдались в других случаях тератом средостения, содержащих ткань поджелудочной железы [1]. Наиболее вероятным объяснением является относительно небольшое количество функциональной нейроэндокринной ткани. Так как образование было инкапсулировано, логично предполагать, что секреция происходила внутри кистозной полости, и секрет не попадал в кровоток.

Важной особенностью описанного случая является отсутствие экспрессии глюкагона — основного контринсулярного гормона островковых клеток. Дифференцировку подтипов островковых клеток в

Отличительные особенности тератом средостения

Параметр	Характеристика
Возраст, годы	Преимущественно до 30 лет (85% пациентов)
Наследственная предрасположенность	Отсутствует (дефект эмбрионального периода развития)
Жалобы	Часто протекает бессимптомно, случайная находка; редко — боли в грудной клетке
Диагностика	Клиника: возможен гипогликемический синдром. Лучевая диагностика: рентгенография/КТ/МРТ. При УЗИ чаще всего не визуализируется. Анализ крови: хромогранин А
Лечение	Хирургия: торакоскопический доступ при опухоли <7 см, при большом размере — открытая операция со стернотомией (крайне травматично)
Морфологическая верификация	Опухоль гетерогенна, может содержать множество компонентов. Для верификации необходимо ИГХ-исследование на инсулин, цитокератины, маркеры нейроэндокринной дифференцировки с определением индекса пролиферации Ki-67 в различных зонах

процессе эмбриогенеза регулируют сложные и неизученные каскады факторов транскрипции. Известно, что на определенном этапе секреция инсулина и глюкагона регулируется одновременно. Имеются данные [12] о важной роли в дифференцировке и пролиферации островковых клеток фактора стволовых клеток (SCF) и его рецептора c-Kit. Взаимодействие C-Kit/SCF способствует дифференцировке и пролиферации обоих типов клеток протоковой части поджелудочной железы [12]. Селективное выпадение секреции глюкагона может быть ключевым звеном регуляторных механизмов, которые на сегодняшний день не раскрыты.

Заключение

Бессимптомное клиническое течение за грудиных тератом объясняет выявление опухолей уже при

их значительных размерах, что делает невозможным малотравматичное эндоскопическое удаление. Сложность морфологической дифференциальной диагностики тератом приводит к ложноположительным заключениям о наличии нейроэндокринной карциномы. Целесообразно отправлять гистологические препараты на верификацию диагноза к специалистам учреждений, имеющих опыт морфологической дифференциальной диагностики (**см. таблицу**).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента. Медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациента.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Al-Salam S, Al Ashari M. Ectopic pancreatic tissue in the anterior mediastinum. *Virchows Arch.* 2006;448(5):661-663. doi: 10.1007/s00428-006-0159-8
- Ringertz N, Lidholm SO. Mediastinal tumors and cysts. *J Thorac Surg.* 1956;31(4):458-487.
- Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, Woolner LB. Surgical treatment of mediastinal tumors: a 40 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;62(3):379-392.
- Le Roux BT. Mediastinal teratomata. *Thorax.* 1960;15:333-338. doi: 10.1136/thx.15.4.333
- Lewis BD, Hurt RD, Payne WS, et al. Benign teratomas of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(5):727-731.
- Weichert W, Koch M, Schmidt B, et al. Mature mediastinal teratoma with subtotal unidirectional pancreatic differentiation. *Pathol Res Pract.* 2010;206(5):346-348. doi: 10.1016/j.prp.2009.06.009
- Laidlaw G.F. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 1938;14:125-134.
- Kenney B, Tormey CA, Qin L, et al. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *JOP.* 2008;9(4):504-511.
- Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):524-533. doi: 10.1097/01.pas.0000151617.14598.ae
- Albers N, Löhr M, Bogner U, et al. Nesidioblastosis of the pancreas in an adult with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(3):336-340. doi: 10.1093/ajcp/91.3.336
- Resnick JM, Manivel JC. Immunohistochemical characterization of teratomatous and fetal neuroendocrine pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(2):155-159.
- Wu Y, Li J, Saleem S, et al. c-Kit and stem cell factor regulate PANC-1 cell differentiation into insulin- and glucagon-producing cells. *Lab Invest.* 2010;90(9):1373-1384. doi: 10.1038/labinvest.2010.106
- Agrawal T, Blau AJ, Chwals WJ, Tischler AS. A unique case of mediastinal teratoma with mature pancreatic tissue, nesidioblastosis, and aberrant islet differentiation: a case report and literature review. *Endocr Pathol.* 2016;27(1):21-24. doi: 10.1007/s12022-015-9393-4

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Слащук Константин Юрьевич [Konstantin Yu. Slashchuk, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumyantsev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com.

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н. [Aleksandr Yu. Abrosimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8284-9996>; eLibrary SPIN: 4089-9502; e-mail: nikitarusskikh@mail.ru

Тертычный Александр Семенович, д.м.н. [Aleksandr S. Tertychnyi, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5635-6100>; eLibrary SPIN: 5150-0535; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Селиванова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Selivanova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 05.05.2017. Одобрена к публикации: 15.05.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Румянцев П.О., Абросимов А.Ю., Тертычный А.С., Селиванова Л.С., Слащук К.Ю. Медиастинальная тератома с эмбриональной тканью поджелудочной железы, незидиобластомом и очаговой гиперплазией нейроэндокринных клеток. Наблюдение из практики // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №5. — С. 325—328. doi: 10.14341/probl2017635325-328

TO CITE THIS ARTICLE:

Rumyantsev PO, Abrosimov AYU, Tertychnyi AS, Selivanova LS, Slashchuk KYu. Mediastinal teratoma with mature fetal pancreatic tissue, nesidioblastosis and focal hyperplasia of neuroendocrine cells. A case report Observation from practice. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(5):325-328. doi: 10.14341/probl2017635325-328