

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2-го ТИПА

Г. Петрик^{1,2}, кандидат медицинских наук,
С. Бутаева¹,
В. Смирнова¹,
Е. Космачева^{1,2}, доктор медицинских наук
¹Краевая клиническая больница №1
им. С.В. Очаповского, Краснодар
²Кубанский государственный медицинский
университет, Краснодар
E-mail: pgg@mail.ru

Представлен семейный случай синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа с медуллярным раком и феохромоцитомой обоих надпочечников.

Ключевые слова: множественные эндокринные неоплазии 2-го типа (синдром Сиппла), медуллярный рак, гиперпаратиреоз, феохромоцитома.

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) относится к группе орфанных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, отличительной особенностью которых является гиперпластическая и (или) опухолевая трансформация в нескольких эндокринных органах с высоким риском злокачественного потенциала и высокой пенетрантностью у лиц старше 30 лет. В зависимости от ведущих клинических проявлений выделяют МЭН 1-го и 2-го типов (МЭН1 и МЭН2). Ранее нами был представлен клинический случай МЭН1 (синдром Вермера) [2]. Цель настоящей публикации – привлечь внимание врачей разных специальностей к другому варианту – синдрому МЭН2, который также имел место в нашей клинической практике.

Согласно данным литературы, клиническая картина МЭН2 характеризуется разнообразием проявлений и разным прогнозом даже у членов одной семьи. Описаны спорадические и семейные формы заболевания. Генетическим маркером МЭН2 является точечная мутация в RET-протоонкогене, расположенном в парацентромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы. Мутации приводят к активации рецептора тирозинкиназы и неопластической трансформации клеток нейроэктодермального ряда разной анатомической локализации, объединенных единством происхождения из нервного гребешка – клеток АПУД-системы, к которым относятся также парафолликулярные (С-клетки) щитовидной железы (ЩЖ), хромаффинные клетки надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации [6, 7].

Синдром МЭН2 подразделяют на 2 подтипа – МЭН2А (синдром Сиппла) и МЭН2Б (синдром Горлина). МЭН2А – наиболее распространенный клинический вариант МЭН2. Данный подтип описан в 1959 г. Д. Сипплом и характеризуется сочетанием одномоментно или последовательно возникающих 3 компонентов – медуллярного рака (МР) ЩЖ (МРЩЖ) с феохромоцитомой и опухолью паращитовидных желез [4].

МР развивается приблизительно у 90% носителей мутации, как правило, в возрасте 15–20 лет (семейная форма) или в возрасте около 45 лет (спорадическая форма). Обычно опухоли мультифокальные, небольшого размера (до 10 мм), часто метастазируют: лимфогенным путем – в органы средостения, гематогенным – в легкие, печень, кости [9]. Большинство больных обращаются за медицинской помощью на стадии, когда, помимо узлообразований, в одной или обеих долях ЩЖ пальпируются увеличенные, плотные лимфатические узлы шеи. При наличии крупных метастазов в средостение появляются загрудинные боли, затруднения вдоха, одышка при ходьбе и в покое. Приблизительно у 1/3 пациентов с распространенным МРЩЖ имеются диарея, спастические боли в животе, карциноидоподобный синдром. Важнейшим маркером МРЩЖ является повышение кальцитонина [1]. Однако, помимо кальцитонина, клетки МРЩЖ могут секретировать серотонин, вазоактивный кишечный пептид, соматостатин, хромогранин А, адреноркортicotропный и меланоцитстимулирующий гормоны. МРЩЖ – 2-й по частоте встречаемости после овсяноклеточного рака легких источник эктопированной продукции адреноркортicotропного гормона (АКТГ).

Феохромоцитома встречается приблизительно в 70% случаев МЭН2А; как правило, она двусторонняя, многоочаговая, обычно обнаруживается в надпочечниках на 2–3-м десятилетии жизни [4]. В клинической картине у подавляющего большинства пациентов (около 90%) имеется артериальная гипертензия, ассоциированная в 40–80% случаев с характерной триадой – приступообразной головной болью, потливостью, учащенным сердцебиением. Оценка частоты злокачественности феохромоцитомы при МЭН2А зависит от используемых критериев [5, 8]. В случае использования критериев метастазирования частота злокачественного поражения – 3–5%, при использовании патоморфологических критериев (клеточная и тканевая атипия, сосудистая инвазия и т.д.) – 55–60%.

У 20–30% носителей мутации RET-протоонкогена сопровождаются гиперплазией или аденоматозной трансформацией околощитовидных желез с развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) [3]. Клинические проявления ПГПТ при синдроме Сиппла, как правило, мягче, чем при МЭН1, что связано с гиперпродукцией клетками МРЩЖ кальцитонина, оказывающего гипокальциемическое действие. В связи с чем у большинства пациентов выявляются бессимптомное повышение уровня ионизированного кальция и паратиреоидного гормона (ПТГ). Возможны неспецифические проявления – астенизация, жажда, потеря аппетита, похудание, мышечная слабость, боли в ногах. Жалобы нарастают постепенно, иногда диагноз устанавливается спустя десятилетия с момента появления первых признаков заболевания. Из клинически выраженных проявлений ПГПТ в рамках МЭН2А наиболее частым является поражение мочевыделительной системы (нефролитиаз/нефрокальциноз); другие тяжелые проявления – фиброзно-кистозный остеоит, остеопатии, а также кожный зуд и кальцифилаксия – встречаются достаточно редко.

В некоторых семьях МЭН2А ассоциирован с лихениодным амилоидозом кожи (красно-коричневые мучительно зудящие высыпания между лопатками или на голенях), а у ряда больных – с болезнью Гиршпрунга [4].

Синдром МЭН2Б – редкая и наиболее агрессивная форма МЭН2, при которой наряду с МРЩЖ и феохромоцитомой выявляются множественные ганглионевромы языка,

губ, разных отделов желудочно-кишечного тракта вплоть до ануса. При этом ПППТ отсутствует. Как правило, пациенты имеют марфаноподобный фенотип с разными аномалиями скелета (кифоз, сколиоз, полая стопа и др.) и слабостью проксимальных мышц.

Описываемый нами случай иллюстрирует возможность раннего выявления синдрома МЭН2А по данным анамнеза, последующего целенаправленного поиска неоплазм и их устранения в 2 поколениях — у дочери и отца.

Пациентка А., 25 лет, поступила в хирургическое отделение Краснодарской клинической больницы (ККБ) №1 в сентябре 2013 г. для проведения левосторонней адреналэктомии в связи с объемным образованием левого надпочечника. При поступлении жалоб не предъявляла. Из анамнеза: в 15-летнем возрасте прооперирована в детской краевой больнице по поводу феохромоцитомы правого надпочечника; в 2009 г. в связи с МРЩЖ в условиях краевого онкологического диспансера выполнена тиреоид- и паратиреоидэктомия с лимфодиссекцией. Тогда же установлен диагноз МЭН2А. Пациентка находилась под динамическим наблюдением эндокринолога, постоянно получала заместительную терапию левотироксином натрия, препаратами кальция, активными метаболитами витамина D₃. В августе 2013 г. во время планового проведения компьютерной томографии (КТ) в области левого надпочечника обнаружено образование размером 4,5 см, нативной плотностью 45 ед.Н, для исключения гормональной активности которого проведено обследование. Уровень кортизола в крови: 09.00 — 450 нмоль/л (118,60–618,0 нмоль/л); 21.00 —

100 нмоль/л; содержание в крови АКТГ — 42 пг/мл (0–50 пг/мл), метанефрина — 90 пг/мл (0–95 пг/мл), норметанефрина — 203 пг/мл (0–200 пг/мл), ПТГ — 0 пмоль/л (1,5–7,6 пмоль/л), тиреотропного гормона (ТТГ) — 1,5 пмоль/мл (0,35–4,5 пмоль/мл), кальцитонина — 0,17 пг/мл (0–11,5 пг/мл), кальция — 2,3 ммоль/л (2,1–2,5 ммоль/л).

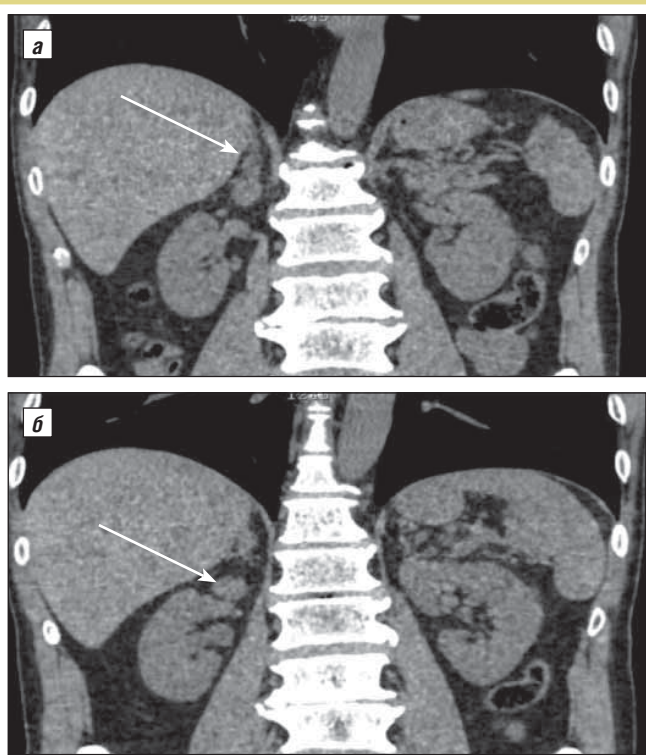
Наличие объемного образования высокой плотности единственного надпочечника явилось основанием для проведения оперативного лечения, в связи с чем пациентка и была госпитализирована в хирургическое отделение ККБ №1 с диагнозом: синдром МЭН2А: операция тиреоидэктомии и паратиреоидэктомии по поводу МРЩЖ (2009); послеоперационный гипотиреоз средней тяжести, компенсированный; послеоперационный гипопаратиреоз средней тяжести, компенсированный; правосторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы (2003); объемное образование единственного левого надпочечника — феохромоцитома (?), высокий риск злокачественного потенциала.

18.09.13 выполнена лапароскопическая адреналэктомия единственного левого надпочечника. Гистологическое заключение №82291-82293 от 20.09.13: зрелая (доброкачественная) феохромоцитома. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями проведения заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами, левотироксином натрия, препаратами кальция, метаболитами витамина D.

При изучении анамнеза пациентки А. установлено, что ее отец (**пациент Б., 52 лет**) в 2012 г. прооперирован по поводу феобластомы левого надпочечника. Это явилось основанием для его углубленного обследования на наличие отдельных компонентов синдрома МЭН2, для чего он был госпитализирован в эндокринологическое отделение ККБ №1.

Пациент Б., 52 лет; при поступлении предъявлял жалобы на умеренную слабость, быструю утомляемость. В объективном статусе: общее состояние удовлетворительное, правильного телосложения, нормального питания, индекс массы тела — 23,7 кг/м². Кожные покровы обычной окраски, высыпаний, ганглионейром в доступных осмотру местах нет; по срединной линии живота и в левом подреберье — оформленные послеоперационные рубцы. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеки отсутствуют. Физикальное обследование органов сердечно-сосудистой системы, дыхания, пищеварения, мочевого выделения существенных патологических изменений не выявило: тоны сердца ритмичные, звучные; частота сердечных сокращений — 72 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст.; в легких везикулярное дыхание, хрипов нет; частота дыхательных движений — 16 в минуту, живот мягкий, безболезненный, печень, селезенка не увеличены, синдром поколачивания отрицательный, физиологические отправления (со слов) — в норме.

Проведено лабораторное обследование: уровень глюкозы в крови натощак — 4,0 ммоль/л, в течение дня — не выше 7,5 ммоль/л; содержание кортизола в крови: 09.00 — 602 нмоль/л (норма — 119–618 нмоль/л); 21.00 — 95 нмоль/л; содержание кортизола в суточной моче — 535 нмоль/24 ч (норма — 79–590 нмоль/24 ч); уровень в крови АКТГ — 25 пг/мл (норма — 10–46 пг/мл), метанефрина и норметанефрина — соответствен-



КТ брюшной полости, забрюшинного пространства: а — узлоподобное образование в теле правого надпочечника; б — объемное образование между ножками правого надпочечника

но 192 пг/мл (норма – 0–95 пг/мл) и 304 пг/мл (норма – 0–200 пг/мл), кальция – 2,4 ммоль/л (норма – 2,1–2,5 ммоль/л), ПТГ – 5,9 пмоль/л (норма – 1,5–7,6 пмоль/л). Тиреоидный статус, репродуктивные гормоны – в пределах референсных значений, уровень кальцитонина – 45,9 пг/мл (норма – 0–11,5 пг/мл). При суточном мониторинге АД выявлены колебания в пределах 120/80 – 140/80 мм рт. ст. Данные УЗИ: узлообразование правой доли ЩЖ со смешанным типом кровотока размерами 7×5 и 4×3 мм; по результатам пункционной биопсии №4454 (1, 2) от 03.10.13: МРЩЖ.

С целью выявления феохромоцитомы левого надпочечника, возможных метастатических поражений проведена КТ грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, костных структур. В области единственного правого надпочечника обнаружены 2 образования – между его ножками 25×15 мм нативной плотностью 27–55 ед.Н и в теле 11×16 мм нативной плотностью 34 ед.Н (см. рисунок); очаговые образования обоих легких размером до 4 мм. По поводу очаговых образований пациент осмотрен онкологом, констатировано наличие очаговых образований легких; рекомендован КТ-контроль легких через 4 мес.

Таким образом, по результатам обследования был установлен диагноз: синдром МЭН2: МРЩЖ; объемные образования правого надпочечника (феохромоцитома, высокий риск злокачественного потенциала); адrenaлэктомия по поводу феобластомы левого надпочечника (2012); сопутствующий диагноз: очаговые образования легких.

07.10.13 в условиях хирургического отделения №2 ККБ №1 выполнена симультанная операция: правосторонняя адrenaлэктомия, тиреоид- и паратиреоидэктомия с шейной лимфаденэктомией. По результатам послеоперационного гистологического исследования №89320-89326 от 08.10.13: зрелая доброкачественная феохромоцитома надпочечников; послеоперационное гистологическое исследование №89328-89358 от 08.10.13: МР ограничен ЩЖ.

В послеоперационном периоде: уровень кальция крови – до 1,8–2,0 ммоль/л, ПТГ не обнаружен. Назначена заместительная терапия: кортизон, кортинэфф, левотироксин натрия, препараты кальция, метаболиты витамина D. 14.10.13 пациент в удовлетворительном состоянии выписан по месту жительства на амбулаторное лечение и последующее динамическое наблюдение.

Таким образом, наличие последовательно развивающейся неопластической трансформации в надпочечниках и ЩЖ у пациентки А. послужило основанием для целенаправленного поиска и обнаружения неоплазмы у ее отца, прооперированного одним годом ранее по поводу феобластомы. Старшая сестра пациентки А. не предъявляет в настоящее время жалоб, но она также подлежит обследованию для выявления возможных опухолевых трансформаций в рамках синдрома МЭН. Превентивные лечебно-диагностические меры с целью предупреждения развития и как можно более раннего выявления опухолевых трансформаций с последующим их устранением позволяют улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность не только у пациентов с синдромом МЭН, но и у их кровных родственников.

Литература

1. Диагностика и лечение медулярного рака щитовидной железы. Нац. клинич. рекоменд. // Эндокрин. хир. – 2013; 2: 4–16.
2. Петрик Г.Г., Бутаева С.В., Катушкина Ю.А. и др. Синдром множественных неоплазий 1-го типа // Врач. – 2013; 10: 51–4.
3. Alevizaki M. Management of hyperparathyroidism (PHP) in MEN2 syndromes in Europe // Thyroid Research. – 2013; 6 (Suppl. 1): 10.
4. Chen H., Sippel R., O'Dorisio M. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // Pancreas. – 2010; 39 (6): 775–83.
5. DeLellis R., Lloyd R., Heitz P. et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / Lyon: IARC Press, 2004; 147–50.
6. Donis-Keller H., Dou S., Chi D. et al. Mutations in the RET protooncogene are associated with MEN 2A and FMTC // Hum. Mol. Genet. – 1993; 2 (7): 851–6.
7. Hansford J., Mulligan L. Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis [review] // J. Med. Genet. – 2000; 37: 817–27.
8. Kunz P., Reidy-Lagunes D., Anthony L. et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors // Pancreas. – 2013; 42 (4): 557–77.
9. Roman S., Lin R., Sosa J. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases // Cancer. – 2006; 107: 2134–42.

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2

G. Petrik^{1,2}, Candidate of Medical Sciences; **S. Butaeva**¹; **V. Smirnova**¹, **E. Kosmacheva**^{1,2}, MD

¹S.V. Ochapovsky Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar

²Kuban State Medical University, Krasnodar

The paper describes a family case of multiple endocrine neoplasia type 2 with medullary carcinoma and pheochromocytoma of both adrenal glands.

Key words: multiple endocrine neoplasias type 2 (Sipple syndrome), medullary carcinoma, hyperparathyroidism, pheochromocytoma.