

---

---

## Случай из практики

---

---

### НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ ТИПА 2

Полтырев В.С., Жук Е.А., Косарева Н.Н., Соколов Д.В., Образцова О.Л.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра терапии № 1 ФДППО

МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) — группа аутосомно-доминантно наследуемых синдромов, характеризующихся устойчивым сочетанием развития опухолей желез внутренней секреции, имеющих одинаковое эмбриональное происхождение [2].

Главные черты синдромов МЭН:

- Имеют многообразные эндокринные и метаболические нарушения.
- Симптомы обусловлены нарушениями секреции одного или нескольких гормонов.
- Опухоли часто бывают злокачественными.
- Большинство опухолей имеет нейроэктодермальное происхождение.
- Нередко синдромы МЭН сопровождаются дисплазией других органов и тканей.
- Как спорадические, так и семейные случаи МЭН обусловлены генетическими дефектами и наследуются аутосомно-доминантно [3].

Выделяется несколько клинических вариантов синдромов МЭН. Синдром МЭН 1 типа (синдром Вермера) включает опухоли паращитовидных желез или их гиперплазию, островково-клеточные опухоли (инсулинома, глюкагонома, гастринома, випома и др.), опухоли гипофиза (пролактинома, соматостатинома, кортикотропинома). Сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза относят к типу 2А множественной эндокринной неоплазии (синдром Сиппла). По клиническим признакам сходен с синдромом Сиппла, но генетически отличается от него МЭН 2Б (синдром Горлина).

Отличительным признаком последнего синдрома является наличие невриноом слизистых оболочек, марфаноподобной внешности.

В 1961 г. J. Sipple указал на высокую частоту выявления феохромоцитом, часто двухсторонних, у больных со злокачественным поражением щитовидной железы [9]. Позднее была выяснена С-клеточная природа опухолей щитовидной железы. Около 10% больных имеют феохромоцитому в рамках указанных семейных синдромов. У 25% всех пациентов с медуллярным раком щитовидной железы выявляется МЭН 2.

Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН 2А изменения по типу рекомбинации в 10-й хромосоме, в ее участке, расположенном около центромеры, в области 10q11.2. Этот участок содержит RET-протоонкоген. RET (Rearranged during transfection) состоит из 20 экзонов. Он кодирует поверхностно-клеточный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы. МЭН 2А, 2Б являются результатами терминальных мутаций RET. Ген воспроизводится в тканях человека, являющихся производными нервного гребешка (парафолликулярные клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечников). Мутации затрагивают пять цистеиновых кодонов в экзоне 10 (609, 611, 618, 620 и 634-й кодоны), а также два в 11-м экзоне (768 и 804). Мутации в этих кодонах установлены в 97% наблюдений при МЭН 2А.

---

Poltyrev V.S., Zhuk E.A., Kosareva N.N., Sokolov D.V., Obratsova O.L.

MULTIPLE ENDOCRINOUS NEOPLASIA (TYPE 2) SYNDROME

Феохромоцитомы при МЭН 2 имеют очень высокую частоту синхронных билатеральных поражений — от 50 до 80%. Гистологически медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) при МЭН 2 не отличается от такового при спорадических наблюдениях. Но у подавляющего большинства больных с МЭН 2 опухоли обычно мультицентрические и билатеральные, в то время как спорадический рак редко имеет эти особенности [1].

Патологические изменения любого органа, вовлеченного в процесс при МЭН 2А, могут давать первичную симптоматику, но наиболее часто клиническая картина начинается с проявлений МРЩЖ. Обычно у больных выявляется многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Клетки МРЩЖ обладают высокой биосинтетической активностью. Они могут секретировать, кроме кальцитонина, кортикотропин, меланоцитостимулирующий гормон, соматостатин, серотонин, простагландины и другие биологически активные вещества. Дополнительные симптомы, связанные с продукцией этих гормонов, могут выявляться, но подобная симптоматика наблюдается редко и возникает при запущенных формах МРЩЖ. При УЗИ МРЩЖ выявляется как гипоехогенный участок неоднородной структуры с нечеткими контурами, с мелкими точечными гиперэхогенными зонами. Узел при размере около 0,5 см, как правило, имеет повышенную васкуляризацию при цветном доплеровском картировании кровотока. Основным методом верификации диагноза является тонкоигольная аспирационная биопсия узла щитовидной железы и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ. Практически у всех больных с С-клеточной гиперплазией или МРЩЖ имеется повышенный уровень кальцитонина.

Феохромоцитомы при МЭН 2, как правило, дает выраженную симптоматику в виде постоянной или пароксизмальной формы гипертензии. Соотношение пароксизмальной и постоянной гипертензии при МЭН 2А составляет 6 : 1, хотя при спорадических формах оно равно 3 : 2. Очень важно определить скрытые, «молчащие» опухоли мозгового слоя надпочечников по гормональным изменениям и удалить их в первую очередь во избежание осложнений, связанных с нестабильностью гемодинамики во время операции на щитовидной железе.

Первичный гиперпаратиреоз встречается примерно в 50% случаев синдрома МЭН 2А. Клиническое проявление гиперфункции околощитовидных желез зависит от степени развития гиперпаратиреоза. Часто выявляется асимптоматическая гиперкальциемия. Тотальная гиперплазия встречается чаще, чем аденома. Наиболее частый признак при гиперпаратиреозе в рамках МЭН 2 — наличие бессимптомных или клинически проявляющихся камней мочевыделительной системы. За последнее десятилетие большое развитие получили методы исследования, позволяющие выявить принадлежность к МЭН 2 на генетическом уровне. Применяется определение генетических маркеров, ответственных за дефект развития первичной невральная ткани. Генетическое исследование показано всем больным с семейной предрасположенностью к МЭН 2А, лицам с МРЩЖ и феохромоцитомой даже при отсутствии данных о семейной форме заболевания. Экономическая эффективность такого скрининга доказана L. Delbridge и соавт. [6].

Повышенный уровень как базального, так и стимулированного кальцитонина выявляется лишь при развернутой стадии заболевания, что не может удовлетворять современной концепции профилактической направленности лечения. Хирургическое лечение (тиреоидэктомия) должно быть предпринято в раннем детстве на основе молекулярного генетического исследования [4, 5, 7, 8, 10].

Приводим собственное наблюдение синдрома МЭН 2А. Пациентка Н. наблюдается в городском эндокринологическом отделении г. Иваново с 1979 г. Больной себя считает с 1978 г., когда в возрасте 18 лет на последнем месяце беременности появились кратковременные эпизоды подъема артериального давления (АД) до 260/120 мм рт. ст., сопровождавшиеся профузным потоотделением, ощущением внутренней дрожи, приливами крови к голове, головными болями, головокружением, тошнотой и рвотой. Приступы повторялись по 6—7 раз в день, проходили самостоятельно. В течение месяца проводилось лечение в отделении патологии беременных гипотензивными препаратами. Кризы стали реже. Роды в срок через естественные родовые пути прошли благополучно. После родов принимала анаприлин, пирроксан. Через несколько месяцев, в июле 1979 г., кризы вновь участились. Вначале ставился диагноз

гипоталамического синдрома. Однако проводимая медикаментозная терапия оказалась неэффективной. Заподозрена феохромоцитомы. При обследовании в городском эндокринологическом отделении обнаружено повышение содержания ванилилминдальной кислоты в моче. К этому времени кризы участились до 10 раз в сутки. АД повышалось до 300/150 мм рт. ст. При дообследовании в Институте эндокринологии РАМН подтвержден диагноз двухсторонней феохромоцитомы, и в ноябре 1979 г. выполнена операция. После хирургического вмешательства самочувствие значительно улучшилось, с этого времени больная постоянно наблюдается в эндокринологическом центре г. Иванова и в Эндоцентре РФ в г. Москве. Через 1,5 месяца после первой операции вновь возобновились катехоламиновые кризы и в дальнейшем 4 раза проводились операции по поводу рецидивов феохромоцитомы: в 1980, 1987, 1988, 1995 гг. Удалены оба надпочечника. Получала постоянную заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами. С 1995 г. кризы не повторялись.

В 1997 г. при УЗИ щитовидной железы в обеих долях выявлены гипозоногенные образования с неровными контурами и мелкими кальцинатами, подчелюстной лимфатический узел пониженной эхогенности. В крови обнаружено значительное повышение уровня кальцитонина — более 3000 нг/мл (в норме — до 10 нг/мл). При пункционной биопсии щитовидной железы — двухстороннее образование из С-клеток. На основании приведенных результатов обследования диагностирован медуллярный рак щитовидной железы. Произведена экстирпация щитовидной железы и подчелюстного лимфатического узла. При гистологическом исследовании подтвердилось новообразование из С-клеток обеих долей щитовидной железы, метастазы в подчелюстные лимфоузлы. В 2001 г. вновь обнаружено повышение кальцитонина крови. При УЗИ в нижней трети шеи слева обнаружен гипозоногенный лимфатический узел. Произведена операция по поводу метастазов медуллярного рака, удалены лимфатические

узлы левого и правого боковых треугольников шеи, а также паратрахеальная клетчатка с лимфоузлами. При контрольном обследовании в конце 2002 г. признаков рецидива и метастазов не выявлено. В последние годы больная находится на заместительной терапии: преднизолон — 10 мг/сут, кортинефф — 1/2 таблетки утром, L-тироксин — 150 мкг/сут.

Необходимо отметить отягощенный семейный анамнез больной. Мать пациентки страдала гипертоническими кризами, умерла в возрасте 29 лет от инсульта, на аутопсии обнаружено увеличение надпочечников. У сестры отмечалось увеличение щитовидной железы с 16 лет, умерла в 25 лет от пневмонии, на вскрытии выявлена двухсторонняя феохромоцитомы. У племянницы больной в 8-летнем возрасте при обследовании обнаружено повышение уровня кальцитонина.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование больной Н., ее сына и племянницы выявило гетерозиготную мутацию в 634-м кодоне 11-го экзона RET-протоонкогена 10-й хромосомы TGC → CGC Cys 634 Arg. Сыну и племяннице больной выполнена тиреоидэктомия.

Особенностью заболевания в описанном случае является дебют МЭН 2А с феохромоцитомы, а также ее многократные рецидивы.

Развитие представлений о синдромах МЭН имеет большое практическое значение. При выявлении у пациента одного из компонентов МЭН необходимо его обследование с целью возможного обнаружения других опухолей. При установленном диагнозе синдрома МЭН обязательно регулярное профилактическое обследование родственников пациента первой и второй степени родства [2]. Важным фактором в улучшении прогноза заболевания при правильно и своевременно поставленном диагнозе является проведение профилактической тиреоидэктомии у родственников больных на основании данных генетического скрининга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Смрцок В.Н. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2 // *Consilium medicum*. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 520—523.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000.
3. Дэш А. Множественная эндокринная неоплазия // *Эндокринология* / Под ред. Н. Лави-

- на : Пер. с англ. — М. : Практика, 1999. — С. 891—897.
4. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Полякова Е.Ю., Васильев Е.В., Немцова М.В. Диагностика и лечение синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа // Хирургия. — 2002. — № 2. — С. 4—9.
  5. Decker R.A., Peacock M.L., Borst M.J., Sweet J.D., Thompson N.W. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? // Surgery. — 1995. — Vol. 118, № 2. — P. 257—263.
  6. Delbridge L., Robinson B. Genetic and biochemical screening for endocrine disease: III. Costs and logistics // *Wid. J. Surg.* — 1998. — Vol. 22, № 12. — P. 1212—1217.
  7. Iler M.A., King D.R., Ginn-Pease M.E., O'Dorisio T.M., Sotoc J.F. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, № 1. — P. 92—96.
  8. McNally D., Campbell W.J., Sloan J.M., Morrison P.J., Russell C.F. Thyroidectomy for medullary carcinoma in MEN 2A: positive genetic screening as the sole indicator for surgery // *Ulster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, № 2. — P. 134—135.
  9. Sipple J.H. The association of pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland // *Am. J. Med.* — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
  10. Van Heurn L.W., Schaap C., Sie G., Haagen A.A., Gerver W.J., Freling G., van Amstel U.K., Heineman E. Predictive DNA testing for multiple endocrine neoplasia 2: a therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, № 4. — P. 568—571.

Поступила 12.10.2006 г.