

Клинический случай

С.Б. Пинский, д.м.н., В.А. Белобородов, д.м.н., Иркутский государственный медицинский университет

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – группа наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и варибельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов.

В структуре МЭН выделяют три основных варианта: МЭН-1 (синдром Вермера), МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга). Развитие синдрома МЭН-1 генетически обусловлено мутацией 11-й пары хромосом (11 q 13), в результате чего происходит пролиферация нейроэндокринных клеток.

МЭН-1 впервые описал Вермер (P. Merger) в 1954 г. как сочетание опухолевого поражения паращитовидных желез, гипофиза и поджелудочной железы (ПЖ) в двух семьях и указал на наследственный характер данного заболевания. Распространенность синдрома МЭН-1 составляет один случай на один миллион человек, а частота наследственной передачи – 50% [8]. В отечественной литературе, в отличие от зарубежной, приводятся немногочисленные, а по данным даже специализированных клиник – лишь единичные наблюдения этого синдрома [6, 8, 10].

Для синдрома МЭН-1 характерно поражение околощитовидных желез (ОЩЖ), гипофиза, ПЖ и значительно реже – вилочковой железы, легких, щитовидной железы (ЩЖ), надпочечников.

Частота поражения различных эндокринных желез при МЭН-1 отличается: ОЩЖ – 90-100%, ПЖ – 80%, гипофиза – 65%, надпочечников – 36%, ЩЖ – 24% [7].

В клинических проявлениях синдрома МЭН-1 отмечается значительная вариабельность, обусловленная характером нарушений функций пораженных желез внутренней секреции. Клиническая картина заболевания во многом определяется локализацией, стадией, синхронностью или метахронностью (с интервалом в несколько лет) развития опухоли и степенью выраженности многообразных эндокринных и метаболических нарушений. Сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза обнаруживается только в 30% наблюдений, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [8].

Одним из наиболее ранних проявлений синдрома МЭН-1 является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ). Известно, что ПГПТ может быть трех типов: 1) спорадический; 2) семейный с МЭН-1 или МЭН-2; 3) семейный без МЭН или семейный изолированный. По данным Л.И. Ипполитова и соавт. (2010), среди 115 больных с ПГПТ у 26 гиперпаратиреоз был в рамках наследственного синдрома МЭН-1.

Поражение ОЩЖ при МЭН-1 отмечается в 90-95% случаев. Гиперпаратиреоз при МЭН-1, в отличие от спорадического и семейного изолированного, имеет ряд особенностей и прежде всего более мягкое течение заболевания. Первые клинические проявления чаще возникают в возрасте до 40 лет (при спорадическом – старше 50 лет, при семейном изолированном – до 10 лет), преимущественно выявляется диффузная гиперплазия ОЩЖ (при спорадическом – в 90-95% аденома), нередко выявляются дополнительные ОЩЖ и нетипичное их расположение. При ПГПТ в рамках синдрома МЭН-1 отмечено повышение уровня паратгормона в 1,19 раза (при

спорадическом – в 3,55 раза), преобладает нормокальциемия (77% случаев) и, как следствие, высокая частота (до 65% наблюдений) бессимптомных форм [4].

Клинические проявления ПГПТ при МЭН-1 весьма разнообразны, нередко протекают на фоне стертой клинической картины, бессимптомно или маскируются симптомами других составляющих этого синдрома. В целях визуализации измененных ОЩЖ используют ультразвуковое исследование, скintiграфию, мультиспиральную компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию. Сочетание этих методов с доступными лабораторными исследованиями (определение уровня паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы) повышает точность диагностики до 90-95% [7].

Опухоли ПЖ при синдроме МЭН-1 выявляются в 50-80% наблюдений. Синдром МЭН-1 диагностируется в 6,9% случаев нейроэндокринных опухолей ПЖ [2]. В структуре гормонально-активных нейроэндокринных опухолей ПЖ чаще выявляют гастриномы (40-50%) и инсулиномы (10-20%). Другие нейроэндокринные опухоли ПЖ (глюкоганомы, виомы, соматостатиномы и др.) наблюдаются крайне редко (2-5%). До 20-30% наблюдений составляют нефункционирующие нейроэндокринные опухоли, которые не имеют специфического синдрома гормональной гиперфункции гормонозависимых симптомов [1, 5]. Гормонально-активные опухоли ПЖ являются основой характерных синдромов – Золингера-Эллисона (гастринома), гиперинсулинизма (инсулинома), Вермера-Моррисона (виома). По данным P. Cougard et al. (2000), симптомы гиперинсулинизма в 29,5% наблюдений становились первыми проявлениями синдрома МЭН-1. А.Ф. Черноусов и соавт. (2010) сообщили, что гастриномы в 26% случаев становились проявлением синдрома МЭН-1.

При верифицированных новообразованиях ПЖ постановку синдромального и топического диагноза затрудняют многоликие клинические проявления, нередко малые размеры опухолей и их множественный характер [12]. Опухоли ПЖ при МЭН-1 манифестируют картиной гиперфункциональных синдромов обычно в возрасте до 50 лет, а средний срок от появления клинических симптомов до постановки диагноза составляет более 3-5 лет [3]. Для МЭН-1 характерно наличие в ПЖ множественных микроаденом, некоторые из них могут быть клинически нефункционирующими. Гормонопродуцирующие опухоли ПЖ могут долгое время существовать и бессимптомно увеличиваться в размерах, а их клиническая манифестация чаще связана с механическим сдавлением окружающих тканей и органов, появлением метастазов [11].

Аденомы гипофиза развиваются у 50-60% больных с синдромом МЭН-1 и соответствующими клиническими проявлениями акромегалии, синдрома

Иценко-Кушинга. В большинстве случаев они являются пролактиносекретирующими макроаденомами передней доли гипофиза.

Одним из компонентов синдрома МЭН-1 являются карциноидные опухоли, которые по данным зарубежных авторов выявляются в 5-15% соответствующих наблюдений [14, 17]. По данным R. Gagel et S. Marx (2008), при синдроме МЭН-1 в 2% случаев выявляется нефункционирующий карциноид вилочковой железы, в 4% – нефункционирующий карциноид бронхов и 10% – нефункционирующий карциноид желудочно-кишечного тракта. При МЭН-1 частота злокачественной формы карциноида вилочковой железы составляет около 70%, а карциноида бронха – около 20% [14, 15].

Мы располагаем двумя наблюдениями синдрома МЭН-1. В одном из этих наблюдений, описанном нами ранее [9], диагностировано редкое сочетание нейроэндокринных опухолей 5 различных локализаций с отсутствием характерных клинических проявлений: типично расположенной гормонально-активной аденомы ОЩЖ и нефункционирующей гиперплазированной ОЩЖ в переднем средостении, гормонально-активной опухоли гипофиза (пролактинома), атипического карциноида левого верхнедолевого бронха, нефункционирующей опухоли ПЖ и левого надпочечника. Следует отметить, что в отечественной литературе не встречается сообщений о наблюдениях карциноида бронха как одного из компонентов синдрома МЭН-1.

О трудностях и ошибках диагностики МЭН-синдрома, особенностей динамики развития заболевания и последовательности появления нейроэндокринных опухолей с различной функциональной активностью свидетельствует и второе наше наблюдение, которое приводим ниже.

Больная Д., 67 лет, поступила в клинику общей хирургии ИГМУ 06.11.2007 г. с жалобами на боли в эпигастральной области, нижегрудному и поясничному отделах позвоночника, ногах при ходьбе, парестезии в конечностях, общую слабость, раздражительность, одышку при физической нагрузке. Из анамнеза: в 2002 г. впервые отметила появление болей в эпигастральной области, которые были умеренной интенсивности, эпизодически возникали через 1,5-2 часа после приема пищи, слабость, чувство горечи во рту. Была обследована амбулаторно по месту жительства (г. Ангарск). При рентгеновской компьютерной томографии: структура ПЖ в области головки и тела однородная. В области хвоста ПЖ выявлено дополнительное гиподенсивное образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, однородное по структуре, диаметром 2,1 см в диаметре. Указанное образование не накапливает контраст после внутривенного усиления. Парапанкреальная клетчатка не изменена. В проекции левого надпочечника, между его ножками, выявлено дополнительное, большей частью гиподенсивное (-22 ед Н) образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, диаметром 2,5 см, с достаточно четкой изоденсивной (43 ед Н) капсулой и изоденсивным пристеночным (34 ед Н) компонентом (0,5 см в диаметре). После внутривенного усиления (тразограф 76% – 20,0 мл) незначительно возросли показатели изоденсивной капсулы и пристеночного изоденсивного компонента,

показатели гиподенсивного компонента не изменились. В верхнем сегменте левой почки определялись 2 гиподенсивных образования, расположенных интрапаренхиматозно, с четкими и ровными контурами, размерами 1,1×1,0 см, 1,2×1,3 см, однородные по структуре, не накапливающие контраст после в/в усиления. В верхней группе чашечек правой почки определяется единичное, гиподенсивное включение диаметром 0,2 см. Заключение: РКТ-картина хронического кистозного панкреатита, киста хвоста ПЖ, объемное образование левого надпочечника, кисты левой почки, микролит правой почки.

Больная была направлена в хирургическое отделение Иркутской областной клинической больницы, где находилась с 27.01.2003 по 07.03.2003 г. После дополнительного обследования выставлен предоперационный диагноз: аденома левого надпочечника, хронический кистозный панкреатит, киста хвоста ПЖ, пупочная грыжа, ишемическая болезнь сердца, систолическая артериальная гипертензия. 03.02.2003 г. произведена операция: адrenaлэктомия слева, иссечение кисты хвоста ПЖ, пупочное грыжесечение. Гистологическое исследование: адренокортикальная светлоклеточная аденома надпочечника, стенка кисты ПЖ представлена фиброзной тканью, выстлана уплощенными кубическим эпителием. Послеоперационный период осложнился развитием острого панкреатита, который был купирован консервативной антиферментной, противовоспалительной и антибактериальной терапией.

В течение трех лет после операции периодически беспокоили боли в правом подреберье и мезогастррии, горечь во рту, общая слабость. В апреле-мае 2007 г. стали беспокоить боли в нижегрудном и поясничном отделах позвоночника, которые усиливались при нагрузке и уменьшались в положении лежа, боли в ногах с иррадиацией в паховую область, парестезии в конечностях, нарушение сна, общая слабость, похудание. При обследовании в Иркутском областном диагностическом центре выявлены выраженный системный остеопороз с максимальной потерей костной массы в позвоночнике, мочекаменная болезнь (камни правой почки), повышенные уровни паратиреоидного гормона и кальция в сыворотке крови. Направлена в клинику с подозрением на первичный гиперпаратиреоз.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Рост 149 см, вес 80 кг. Росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный онкоанамнез не отягощен. Сознание ясное. Положение активное, кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. При ходьбе опирается на трость. Пальпация паравerteбральных точек и остистых отростков болезненная в грудном и поясничном отделах позвоночника. Объем движений в суставах и позвоночнике сохранен. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 72 удара в 1 мин, АД – 170/100 мм рт. ст. Живот округлой формы, мягкий, слегка болезненный в правом подреберье и мезогастррии. Печень у края реберной дуги. Селезенка и почки не пальпируются. В правой доле ЩЖ при пальпации определяется образование до 2 см в диаметре, мягко-эластической консистенции, безболезненное, подвижное при глотании.

