# 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 вариабельной 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 (Р. Мегтег) 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, сцинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитнорезонансную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, однофотонноэмиссионную компьютерную томографию. Сочетание этих методов с доступными лабораторными исследованиями (определение уровней паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы) повышает точность диагностики до 90-

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 (глюкоганома, випома, соматостатинома 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 – Золлингера-Эллисона (гастринома), гиперинсулинизма (инсулинома), Вермера-Моррисона (випома). 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 чаше 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, нефункционирующих опухолей 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, нижнегрудном и поясничном 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,  $1,2\times1,3$  см, однородные по структуре, не накапливающие контраст после в/в усиления. В верхней группе чашечек правой почки определяется единичное, гиперденсивное 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: адреналэктомия слева, иссечение кисты хвоста ПЖ, пупочное грыжесечение. Гистологическое исследование: адренокортикальная светлоклеточная аденома надпочечника, стенка кисты ПЖ представлена фиброзной тканью, выстлана уплощенным 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 мезогастрии, горечь во рту, общая слабость. В апреле-мае 2007 г. стали беспокоить боли в нижнегрудном 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 паравертебральных 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,  $A \Pi - 170/100$  мм рт. ст. Живот округлой формы, мягкий, слегка болезненный в правом подреберье и мезогастрии. 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.

58 Тематичний номер • Листопад 2012 р.

Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. Биохимический анализ крови: тироксин свободный (Т4) — 12,4 пмоль/л (норма — 12-22), тироеотропный гормон (ТТГ) — 3,2 мк/МЕ (0,27-4,20), глюкоза — 5,8 ммоль/л (3,89-6,38), кальций — 2,82 ммоль/л (2,1-2,6), паратиреоидный гормон — 326,2 пг/мл (15,0-65,0), фосфор — 0,8 ммоль/л (0,83-1,48), щелочная фосфатаза — 225,5 Ед/л (0-240), кортизол — 475,2 пмоль/л (171-536), пролактин 230 мЕд/л (90-540). Содержание кальция в суточной моче — 14,63 ммоль/сутки (2,5-7,5).

Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и тазобедренного сустава: выраженное снижение минеральной плотности костной ткани. Потеря костной массы по сравнению с возрастной нормой составляет 33%. Рентгеноморфометрические показатели в пределах допустимых значений.

Гаммасцинтиграфия ОЩЖ с радиофармпрепаратом 99 тТс технетрил. В тиреоидную фазу визуализируется обычно расположенная ЩЖ, неправильной формы с достаточным накоплением и неравномерным распределением РФП. В паратиреоидную фазу визуализация ОЩЖ не выявлена.

**УЗИ ЩЖ** с цветным допплеровским картированием. Левая доля железы 4,2×1,5×1,4 см, объем 4,22 см³, правая доля 4,1×1,4×1,2 см, объем 3,3 см³. Объем всей железы 7,52 см³, перешеек 0,3 см. Расположение типичное, контуры ровные, эхогенность обычная, структура однородная. В нижней трети правой доли лоцируется изоэхогенное неоднородное с анэхогенным включением образование размерами 2,3×1,0 см. Интенсивность кровотока в паренхиме железы обычная. Регионарные лимфоузлы не лоцируются. Заключение: больше данных за узел правой доли с кистозной дегенерацией.

РКТ ЩЖ. Размеры и плотность ЩЖ в пределах нормы. В правой доле ЩЖ обнаружен округлый, изоденсивный к ткани железы (+92HE) очаг, ограниченный от ткани железы гиподенсной мягкотканой прослойкой. Заключение: узловое образование правой доли ЩЖ.

**Тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ.** Заключение: пунктат правой доли представлен массами коллоида.

**КТ турецкого седла.** Заключение: патологических очагов и объемных образований не выявлено.

ФГДС — смешанный гастродуоденит. Видеоколоноскопия — катаральный колит.

**ЭКГ** — синусовый ритм, ЧСС 88 в 1 мин, гипертрофия левого желудочка, диффузные нарушения процессов реполяризации в мышце левого желудочка.

На основании ретроспективного анализа анамнестических данных, результатов проведенного обследования и оперативного лечения установлен диагноз: синдром МЭН-1 (синдром Вермера). Образования в надпочечнике, в ПЖ и ЩЖ не имели специфических клинических проявлений и характерных изменений гормонального профиля, что дает основание считать их нефункционирующими. Гиперфункциональный синдром в нашем наблюдении обусловлен первичным гиперпаратиреозом вследствие повышенной продукции паратгормона ОЩЖ. Истинный диагноз установлен только через 5 лет наблюдения, что объясняется ошибочной интерпретацией характера выявленных образований на разных этапах обследования и их принадлежностью к МЭН-синдрому.

Группу риска по МЭН-1 должны составлять лица с первичным гиперпаратиреозом, опухолями ПЖ, гипофиза, надпочечников. Наследственный характер данного заболевания свидетельствует о необходимости крайне внимательного отношения к изучению семейного анамнеза

Остается неоднозначным вопрос о выборе лечебной тактики при синдроме МЭН-1. Большинство авторов являются сторонниками активной хирургической тактики при гормонопродуцирующих опухолях ПЖ и ОЩЖ, надпочечников. Вместе с тем остаются спорными определение этапности лечения с учетом локализации опухолей, их характера и эндокринной активности, а также объема оперативного вмешательства.

Большинство авторов считают, что оперативные вмешательства на ОЩЖ должны предшествовать операциям на ПЖ. Вследствие преобладания при МЭН-1 гиперплазии всех ОЩЖ и высокой частоты рецидивов остается сложным решение вопроса об объеме операции на ОЩЖ. Нерешенной остается проблема ведения пациентов с синдромом МЭН-1 при бессимптомном течении ПГПТ и нормокальциемии. При доброкачественных опухолях ПЖ многие рекомендуют выполнять максимально экономные операции с целью профилактики развития сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности железы.

В нашем наблюдении, с учетом возможности рецидива опухолей и выяснения поражения других органов, трудности в визуализации патологически измененных ОЩЖ и их морфологии (паратиреоаденома, гиперплазия) рекомендовано динамическое наблюдение.

### Литература

- Гуревич Л.Е., Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Киев, 2006. С. 151-152.
- 2. Егоров В.А., Ветшев П.С., Кузин Н.М. и др. Хирургическое лечение синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа (синдром Вермера) // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Смоленск, 2002. С. 157-159.
- 3. Егоров А.В., Ветшев П.С. Трудности и ошибки в диагностике и лечении гормонопродуцирующих опухолей поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Рязань, 2005. С. 137-141.
- Ипполитов Л.И., Егоров А.В., Васильев И.А. и др. Опыт диагностики и лечения гиперпаратиреоидного синдрома в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова //Современные аспекты хирургической эндокринологии. — Челябинск, 2010. — С. 131-134.
- Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. Клинически «немые» нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С. 192-194.
- Кирилюк М.Л., Перстнев А.И. Синдром Вермера // Очерки клинической эндокринологии. — Харьков, 2011. — С. 28-32.
- 7. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. 2003. № 3. С. 37-39.
- 8. Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловойская И.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Эндокринная хирургия. 2007. —
- 9. Пинский С.Б., Дворниченко В.В., Репета О.Р., Цмайло В.М. Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2009. — № 4. — С. 9-16.
- 10. Романчишен А.Ф., Кузьмичев А.С., Матвеева З.С., Бахор С.М. Клинические проявления, этапность и результаты лечения больных множественной эндокринной неоплазией (МЭН) // Онкохирургия: IV Международный конгресс «Опухоли головы и шеи». 2011. С. 69.
- Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Корняк Б.С. и др. Множественная эндокринная неоплазия // Хирургия. – 2004. – № 1. – С. 56-63.
- 12. Черноусов А.Ф., Парнова В.А., Егоров А.В. и др. Диагностика и лечение больных с синдромом Золлингера-Эллисона. // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Челябинск, 2010. С 385-388
- Cougard P., Goudet P., Peix J. et al. Les insulinomes dans les neoplasies endocrienes multiples de type 1. // Ann. chir. 2000. Vol. 125, № 2. P. 118-123.
   Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia. //
- Williams Texbook of Endocrinology. Sundery, Philadelf., 2008. P. 1705-1734.

  15. Gould P., Bonner J., Sowyer T. et al. Bronchial carci-
- noid tumors: importance of prognostic factors thet influence patterns of recurrence and overall survival. // Radiology. 1998. Vol. 208. P. 181-185.

  16. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // An. J. Med. 1954. Vol. 16. –
- 17. Verges B., Boureille F., Goudet P. Pituitary disease in MEN type 1: from the France-Belgium VEN 1 multicenter Study // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002. Vol. 87. P. 457-465.

«Сибирский медицинский журнал», № 1, 2012 г.



### ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

## Здоров'я України

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

«Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Науково-практичний журнал для лікарів, яких цікавлять проблеми діабетології, тиреоїдології та метаболічних розладів

Передплатний індекс — 37632 Періодичність виходу — 3 рази на рік Вартість передплати — 150,00 грн

#### Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників:
- вказати адресу доставки примірників.

#### Наші реквізити:

p/p 26000052613363 ФКВ "Приватбанк", розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

**Наша адреса:** «Медична газета «Здоров'я України», ОЗ151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,

e-mail: podpiska@health-ua.com МФО банку 4 ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр ФКВ "ПРИВАТБАНК", розрахунковий центр ТОВ "Тематичний 9 5 пер: Iep Отримувач: Призначення та період Призначення та період Дата здійснення операці ЄДРПОУ Код ЄДРПОУ платежу Код 4  $\infty$ повідомлення кішнятиаХ