

Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа

Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловайская И.А., Егорова О.Ю., Кузнецов Н.С.

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологии

Синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН-1) – это сочетание новообразований в органах эндокринной системы, характеризующееся высокой пенетрантностью и наследующееся по аутосомно-доминантному типу. Впервые его описал П. Вермер в 1954 г. как сочетание опухолей в парашитовидных железах, островковой ткани поджелудочной железы и аденогипофизе, выявленное у близких родственников в 2 семьях.

Распространенность синдрома – 1 случай на 1 миллион человек. Частота наследственной передачи – 50%. Основным компонентом синдрома МЭН I является первичный гиперпаратиреоз – ПГ, встречается более чем в 95% случаев, далее следуют островково-клеточные опухоли (80% пациентов), из них чаще всего встречаются инсулиномы и гастриномы (встречаются в трети случаев), опухоли аденогипофиза (54% пациентов).

Обычно одним из наиболее распространенных и ранних проявлений синдрома МЭН I является первичный гиперпаратиреоз. Развивается заболевание гораздо раньше, чем при спорадических формах, – обычно в возрасте 20–25 лет, характерно поражение трех или всех четырех желез. В менее чем 10% наследственных случаев первым клиническим проявлением синдрома МЭН I являются опухоли гипофиза, в большинстве случаев это пролактинсекретирующие макроаденомы. Частота встречаемости панкреатических нейроэндокринных опухолей при синдроме МЭН I составляет 30–75% клинически явных случаев и достигает 80–90% при аутопсийных исследованиях. Манифестируют опухоли поджелудочной железы обычно после 40 лет, хотя биохимические исследования и визуализационные методики могут выявить бессимптомные опухоли уже в течение третьей декады жизни. Нейроэндокринные опухоли при МЭН I имеют мультицентрический рост и могут быть представлены как микроаденомами, макроаденомами, так и инвазивными/метастазирующими карциномами. Основные места локализации – поджелудочная железа и субмукозная оболочка двенадцатиперстной кишки.

Сочетание поражения трех эндокринных желез на момент постановки диагноза (особенно если заболевание выявляется в молодом возрасте) наблюдается только в 30% случаев, что существенно затрудняет своевременную диагностику и снижает достоверность прогноза. С другой стороны, дебют заболевания в раннем (до 20 лет) возрасте и полиорганность поражения указывает на наследственный характер заболевания.

Приводим собственный клинический пример.

Больная Г.Т.В, 26 лет, поступила в отделение хирургии Эндокринологического научного центра с жалобами на приступы, возникающие 1–2 раза в месяц, сопровождающиеся слабостью, потливостью, дрожью во всем теле, потерей

сознания, судорогами, преимущественно в ночное или утреннее время, купирующиеся приемом сладкой пищи, на прибавку в весе (+ 10 кг).

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В возрасте 14 лет появились жалобы на частую головную боль, отсутствие менструаций. Диагностирована пролактинсекретирующая аденома гипофиза, по поводу чего в 1993 году проведена трансназальная аденомэктомия. После операции концентрация пролактина оставалась повышенной, в связи с чем пациентка с 1993 по 2000 гг. находилась на терапии бромкриптином (парлоделомом) в максимально переносимой дозе (20 мг/сут.). На фоне терапии агонистами дофамина содержание пролактина снизилось, но оставалось в пределах 2500–3500 мМЕ/л при норме до 650. В 2000 г. по данным контрольной МР-томографии головного мозга имеет место кистозная аденома гипофиза, не подлежащая хирургическому удалению. Для нормализации уровня пролактина и соответствующей коррекции вторичных нарушений была переведена на терапию Достинексом в дозе 2,5 мг в неделю. На фоне проводимой терапии восстановилась менструальная функция, однако сохранялось бесплодие.

При контрольном обследовании в июле 2005 года, при гормональном исследовании крови Пролактин 1321,5 мМЕ/л (норма 67–726) выявлено снижение уровня ТТГ – 0,048 кМЕ/мл (норма 0,25–3,3), и св. Т4 до 5,97 пмоль/л (норма 9–20), диагностирован вторичный гипотиреоз, назначен L-тироксин в дозе 100 мкг/сут.

МРТ головного мозга: гипофиз смещен вправо, имеет размеры: вертикальный – 7 мм, поперечный – 14 мм, переднезадний – 15 мм, воронка деформирована, смещена вправо. Отмечается расширение обоих кавернозных синусов. В обоих кавернозных (больше справа) определяется дополнительная ткань. При контрастном усилении дополнительная ткань умеренно неоднородно накапливает контрастное вещество. В левой части турецкого седла и левом кавернозном синусе определяется киста (послеоперационные изменения). По сравнению с предыдущими исследованиями – без существенной динамики.

Консультация нейрорадиолога: учитывая размеры остаточной ткани и ее положение в кавернозном синусе (высокий риск повреждения черепно-мозговых нервов), проведение протонотерапии не показано.

В возрасте 25 лет у пациентки появились приступы, сопровождающиеся слабостью, потливостью, дрожью во всем теле, потерей сознания, судорогами. Бригадой СМП госпитализирована в стационар по месту жительства. На фоне приступа было зафиксировано снижение уровня гликемии до 1,3 ммоль/л. Приступ был купиро-

ван в/в введением 40% глюкозы. Поставлен диагноз: гипогликемический синдром. В течение года аналогичные приступы стали возникать с частотой до 1–2 раз в месяц, преимущественно в ночное или утреннее время, купировались приемом сладкой пищи. В связи с чем пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение ФГУ ЭНЦ.

Объективный статус: рост 160 см, вес 81 кг, ИМТ=31,6 кг/м. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы умеренно влажные, чистые. Видимые слизистые розовой окраски. Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен равномерно.

Грудная клетка цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания всеми отделами. ЧДД – 16 в мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Область сердца не изменена. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 120/80 мм. рт. ст. Ps – 76 в мин. Язык влажный, не обложен. Живот округлой формы, не вздут. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Границы печени и селезенки в пределах нормы. Симптом Ортнера отрицательный. Стул регулярный, оформленный. Область почек не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное, 3–5 р/сутки. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена в размерах, мягко-эластической консистенции, подвижная, безболезненная. Сознание ясное. Правильно ориентирована во времени, пространстве и собственной личности. Сон не нарушен. Зрачки S=D, реакция на свет содружественная. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологические рефлексы не выявлены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Гинекологический анамнез: Б-0, Р-0. Менструации регулярные.

ДАнные ОБСЛЕДОВАНИЯ

Общий анализ крови: эритроциты – $4,25 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 123 г/л, лейкоциты – $5,3 \times 10^9/л$ (сегментоядерные – 51,4%, лимфоциты – 8,9%, моноциты – 25,8%, эозинофилы – 2,9%, базофилы – 0,8%), СОЭ – 23 мм/ч, тромбоциты – $334 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 2,7 ммоль/л (3,05–6,38), К – 4,2 ммоль/л (3,6–5,3), Na – 134,2 ммоль/л (120–159), АЛТ – 17,8 Ед/л (0–41), АСТ – 17,3 Ед/л (4–38), креатинин – 267 ммоль/л (62–106), холестерин – 4,9 ммоль/л (3,3–5,2), мочевины 18 ммоль/л (1,7–8,3), общ. билирубин – 10,2 ммоль/л (0–18,8). Общий кальций – 3,00 ммоль/л (2,15–2,55), ионизированный кальций – 1,33 ммоль/л (1,03–1,29), фосфор – 1,1 ммоль/л (0,87–1,45), щелочная фосфатаза – 247,8 (0–270).

Общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, прозрачная, реакция – 6,5, относительная плотность – 1035, белок, глюкоза – нет, эпителий плоский – незначительно, лейкоциты – 2–3 в поле зрения, эритроцитов – нет, бактерии – нет.

Биохимический анализ мочи – общий кальций – 8,81 ммоль/л (1,7–5,3), (кальций – 10,1 ммоль/сут (2,5–7,5)). Осмолярность мочи – 0,763 osm/kg.

Коагулограмма: нормокоагуляция.

Гормональное исследование крови: ИРИ – 35,6 мкЕД/мл (2,3–26,4), Пролактин – 916 мЕД/л (90–540), св. Т4 7,1 пмоль/л, С-пептид 5,9 нг/мл (0,36–3,6), Паратгормон 82,6 пг/мл (15,0–65,0). Гастрин 36,7 мкЕД/мл (13–115), Трипсин 82,0

нг/мл (140–400), ИРФ-1 – 778 нг/мл (62–280), СА-19-9 – 16,87 ед/мл (< 39).

Гормональное исследование мочи: свободный кортизол 297 нмоль/сут (60–413).

Проведена проба с голоданием, положительная на 10-м часу. На фоне пробы с голоданием ИРИ – 25,0 мкЕД/мл (2,3–26,4), С-пептид – 4,5 нг/мл (0,36–3,6).

Проведена проба с нагрузкой глюкозой – СТГ базальный уровень – 10,5 мЕд/л (норма 0,01–11,5), 30 минута – 8,3 мЕд/л, 60-я минута – 24,6 мЕд/л, 90-я минута – 28,0 мЕд/л, 120-я минута – 22,3 мЕд/л. (В ходе нагрузки глюкозой отмечается парадоксальное увеличение секреции СТГ, что свидетельствует об активной акромегалии, отсутствии ремиссии после оперативного лечения и на фоне приема агонистов дофамина достинекс 2,5 мг/нед).

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 79 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Приподнятость сегментов ST II III aVF.

Рентгенограмма органов грудной клетки: легкие без очаговых изменений. Корни легких структурны. Диафрагма обычно расположена, синусы свободны. Сердце и крупные сосуды без особенностей.

УЗИ брюшной полости – эхографические признаки опухоли поджелудочной железы (поджелудочная железа – контуры ровные, четкие, нормальных размеров (головка 2,6 см, тело 2,0 см, хвост 2,3 см). Структура по эхогенности несколько выше эхогенности печени, в теле определяется образование размеры от 2,3x1,4 см, с четкими контурами, пониженной эхогенности), небольшой гиперплазии надпочечников, хронического холецистита, мочекаменной болезни (рис. 8).



Рис. 8. Данные ультразвукового исследования поджелудочной железы

УЗИ щитовидной железы и околощитовидных желез: правая доля 4,9x1,8x1,2 см, левая доля 3,7x1,2x0,9 см, $V_{щ.ж} = 7,3$ мл. Структура неоднородная, средней эхогенности. В правой доле в нижнем полюсе образование р. 1,1x1,1x0,9 см, смешанной структуры, в левой доле в верхней трети анэхогенная зона d.0,6 см, в нижнем полюсе d.0,7 см. Региональные лимфоузлы не увеличены, нормальной структуры. Околощитовидные железы: справа за средней третью щитовидной железы определяется образование р. 1,3x1,1x0,4 см, с четкими контурами, пониженной эхогенности. Заключение: эхографические признаки правостороннего узлового зоба, фокальных зубных (коллоидных) изменений в левой доле щитовидной железы. Эхографические признаки аденомы? (гиперплазии) правой верхней околощитовидной железы.

УЗИ малого таза – 20 д.м.ц. Матка размерами: 3,8x3,8x2,5 см, длина шейки – 2,7 см. Структура миометрия однородная, полость не расширена, толщина эндометрия –

0,7 см. Правый яичник: типично расположен, р. 3,8×3,0×2,2 см, v=12,5 мл. Левый яичник: типично расположен, р. 3,7×2,9×2,4 см, v = 12,8 мл, оба с множественными фолликулами д 0,6–1,0 см. Заключение: эхографические признаки инфантильной матки; увеличения, мелкокистозных изменений яичников.

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства: поджелудочная железа не увеличена, структура гомогенная, контуры четкие. Надпочечники обычно расположены, равномерно утолщены, имеют ровные контуры, неоднородную структуру. Толщина ножек до 6 мм.

Мультиспиральная КТ органов брюшной полости: поджелудочная железа обычно расположена, нормальных размеров и формы, дольчатого строения. Контуры железы четкие, структура неоднородная, плотность обычная. На границе головки и тела по передней поверхности определяется округлое мягкотканое образование размерами 20×17 мм с ровными контурами, неоднородной структуры, с кальцинатами, активно накапливающие контрастный препарат в артериальную фазу. Окружающая жировая клетчатка не изменена.

Сцинтиграфия околощитовидных желез: на сцинтиграммах в прямых проекциях отчетливо визуализируется накопление индикатора в миокарде, печени, слюнных железах и щитовидной железе. В области щитовидной железы накопление индикатора неравномерное, асимметричное, с мнимым преобладанием правой доли. На отсроченных сцинтиграммах (через 2 часа) отмечается выраженный естественный клиренс щитовидной железы; очаг аномального накопления в паратиреоидной области, проецируется на границу верхней и средней трети правой доли. В проекции средостения очаги гипераккумуляции. Не контрастируются. Заключение: признаки новообразования (аденомы) околощитовидной железы (правой верхней).

Цитологическое исследование узла щитовидной железы: справа пропунктирован узловый коллоидный зоб с регрессивными изменениями.

ЭГДС: Устье пищевода свободно проходимо. Кардия смыкается полностью. Слизистая нижней трети пищевода не изменена. Желудок обычной формы. Содержит натощак умеренное количество жидкости и остатки пищи. Перистальтика циркулярная, проводится во все отделах. Складки эластичные, свободно расправляются воздухом. Слизистая всех отделов розовая, блестящая. В антральном отделе язвенных дефектов не выявлено. Привратник незначительно деформирован, зияет. Луковица не деформирована, слизистая ровная, бархатистая. Постбульбарные отделы осмотрены до нижней горизонтальной ветви. Складки циркулярные, эластичные. Слизистая гиперемированна по вершинам складок. В области устья дуоденального соска изменений нет. Заключение: эрозивно-язвенных поражений не выявлено. Поверхностный гастрит.

В результате проведенного обследования пациентке был поставлен диагноз: синдром множественных эндокринных неоплазий I типа. Множественные инсулиномы тела и хвоста поджелудочной железы. Аденома гипофиза со смешанной активностью (пролактин-, СТГ-продуцирующей), остаточная ткань опухоли. Состояние после трансназальной аденомэктомии (1993 г.). Акромегалия, активная фаза. Гиперпролактинемия. Парциальный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз). Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма. Аденома правой верхней околощитовидной железы. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Правосторонний узловый зоб I степени (ВОЗ).

Первым этапом было решено выполнить удаление инсулиномы тела поджелудочной железы. В плане предопера-

ционной подготовки был введен пролонгированный аналог соматостатина (соматулин 30 мг в/м) с целью блокады экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы.

Операция: резекция тела и хвоста поджелудочной железы. Спленэктомия. Дренирование брюшной полости.

Под общим обезболиванием выполнена верхнее- и срединно-срединная лапаротомия. Вскрыта сальниковая сумка. При ревизии установлено, что на границе головки и тела поджелудочной железы определяется опухоль диаметром 2,0 см, локализуемая по нижнему контуру поджелудочной железы. При дальнейшей ревизии также установлено, что имеется участок уплотнения в области хвоста поджелудочной железы диаметром 0,6 см. Выполнено интраоперационное УЗИ, при котором установлено: тело и хвост содержат множество опухолей диаметром от 0,5 до 2,0 см. В этих условиях единым блоком выполнена спленэктомия, удаление хвоста и тела поджелудочной железы. Линия резекции прошла по головке поджелудочной железы. Культи поджелудочной железы ушиты атравматично по Шалимову. Макроскопически: на разрезе в удаленной поджелудочной железе выявляется 2 опухоли вишневого цвета (в



области тела – диаметром 2,0 см, в области хвоста – диаметром 0,8 см), остальные диаметром от 0,2 см до 0,5 см – белесого цвета. При интраоперационном УЗ-исследовании удаленного макропрепарата эти образования отличаются друг от друга по эхоструктуре. Произведено дренирование левого латерального канала (дренаж № 3), области культи поджелудочной железы (дренаж № 2) и правого подпеченочного пространства (дренаж № 1). Послойное ушивание раны. Швы на кожу (рис. 5–7).

Гистологическое исследование: первично-множественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Более мелкие опухоли являются аденомами трабекулярно-железистого строения, местами с фиброзом и гиалинозом стромы и кровоизлияниями. Более крупные опухоли представляют собой новообразования с неопределенным злокачественным потенциалом, преимущественно солидного строения, во многих участках декапсулированы, с очагами инфильтрирующего в ткань железы роста и местами с началом прорастания стенок сосудов. Признаков интраваскулярной инвазии не обнаружено. В окружающей ткани поджелудочной железы – явления умеренной очаговой гиперплазии островков Лангерганса и незидиобластога. В присланной селезенке свежие очаги некроза капсулы с образованием периспленальных и множественных подкапсульных и более глубоких кровоизлияний.

При иммуногистохимическом исследовании все опухоли, имеющие строение аденом, выявляют положительную реакцию на инсулин. В опухолях, имеющих строение новообразований с неопределенным злокачественным потенциалом, реакция на инсулин была очаговой, слабой и полностью отсутствовала в участках инфильтрирующего роста (рис. 1 – 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 10 сутки. Проводилась инсулинотерапия: протафан 6 Ед утром, актрапид 2–4 Ед перед завтраком, обедом, ужином, гликемия в пределах 6,0–11,0 ммоль/л.

Через 2 месяца после операции пациентка самостоятельно отменила инсулинотерапию, т.к. уровень гликемии стабилизировался в пределах нормы.

Учитывая наличие акромегалии в активной стадии вследствие опухоли гипофиза, а также в связи с опухолями нейроэндокринной системы в поджелудочной железе больной было назначено лечение аналогами соматостатина – соматулин в/м 1 раз в 14 дней; гормональное исследование крови (через 3 месяца после операции), на фоне приема достинекса 2,5 мг/нед, сандостатина ЛАР 20 мг/мес: СТГ-5,1 мЕд/л (0,01-11,5), ИРФ 228 нг/мл(62-280), ПРЛ-1588 мЕд/л (90-540), ИРИ 1,9 мкЕД/мл (2,3-26,4), паратгормон 91,1 пг/мл (8-74).

Вторым этапом пациентке планируется выполнение удаления парааденомы.

ВЫВОД

Представленный случай иллюстрирует необходимость комплексного обследования больных, что дает возможность правильной постановки диагноза и выбора оптимальных методов лечения.

Учитывая возможность рецидива опухолей и выявления поражения других органов в течение жизни, пациенты с синдромом МЭН 1 должны находиться под постоянным динамическим наблюдением.

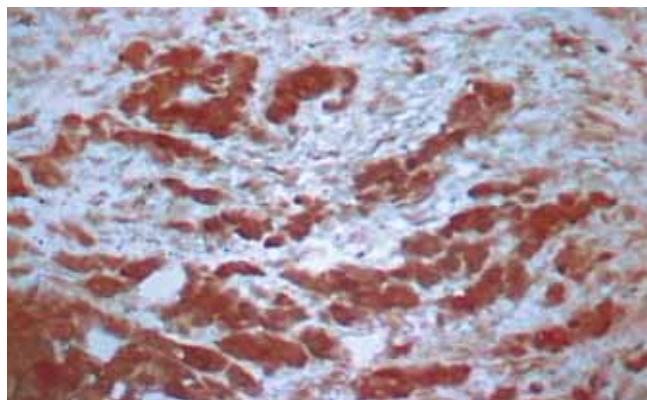


Рис. 1

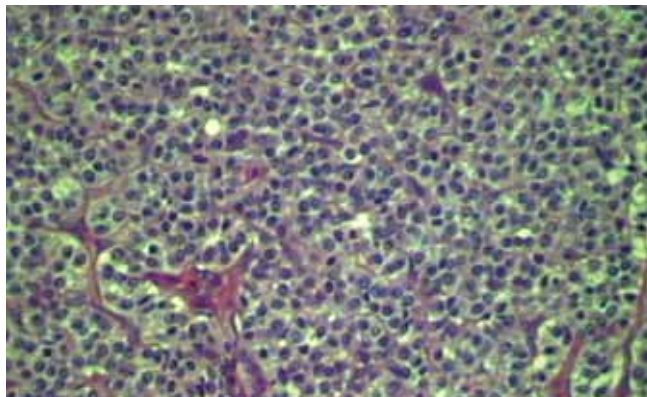


Рис. 2

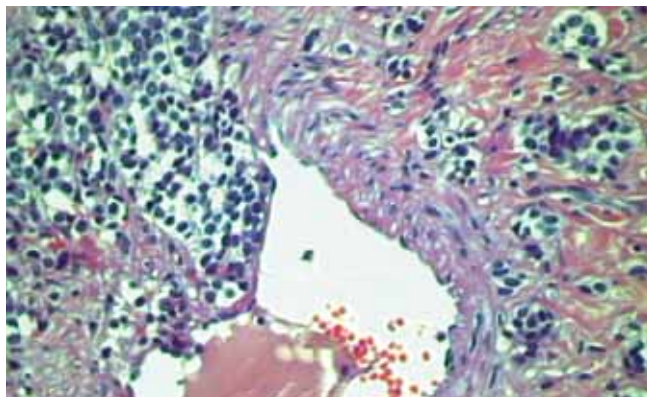


Рис. 3

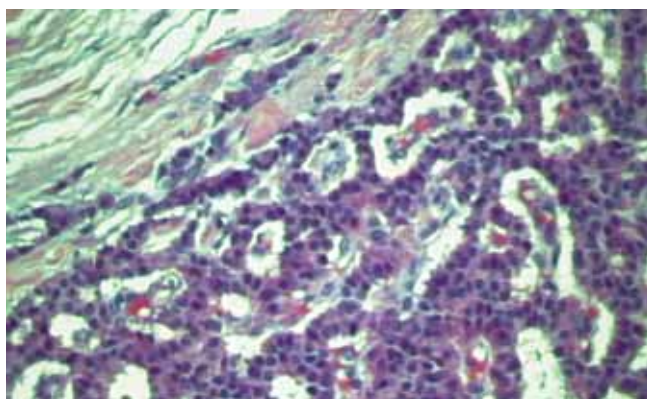


Рис. 4

Рис. 1 – иммуногистохимия. Позитивная реакция на инсулин (в опухоли трабекулярного строения); **рис. 2** – опухоль солидного строения из крупных, местами полиморфных клеток; **рис. 3** – инфильтрирующий рост опухоли с началом прорастаний стенок сосудов; **рис. 4** – доброкачественный компонент опухоли, трабекулярно-железистого строения, с четкой капсулой.