



**Андижанский
государственный
медицинский
институт**



**The course title “Endocrinology: new aspects in
diagnosis and treatment”**

**Lecture_13: Autoimmune polyglandular syndromes.
Syndromes of multiple endocrine neoplasia.**

**Тема-13: Аутоиммунные полигландулярные синдромы.
Синдромы множественной эндокринной неоплазии.**

Лектор: Айсачева Мафтунабону¹



ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Аутоиммунные полигландулярные синдромы
2. Синдромы множественных эндокринных неоплазий
3. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа
4. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа
5. Литература:

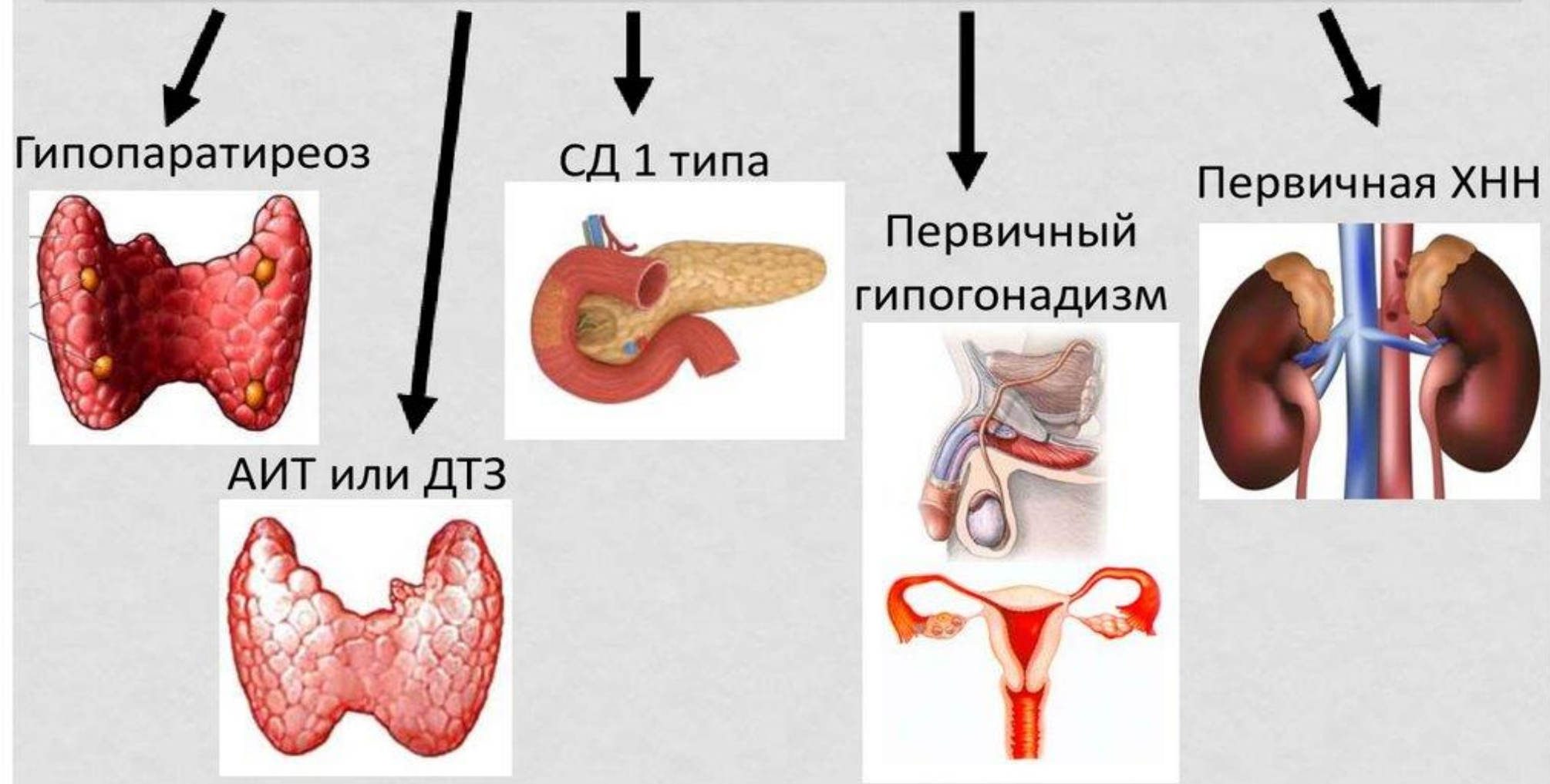
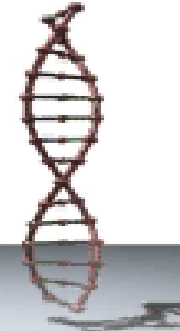


Аутоиммунные полигландулярные (полиэндокринные) синдромы



группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения. Часто АПС сочетается с аутоиммунной патологией неэндокринных органов.

ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ





Классификация

- АПС 1-го типа (кандидополиэндокринный синдром; синдром Уайтекера;
- APESCED — Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy;
- MEDAC — Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis).

Характерна клиническая триада



- кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоз;
- первичная НН.

Заболевание отличается клиническим полиморфизмом, оно может проявляться множеством различных аутоиммунных поражений как эндокринных, так и неэндокринных органов.

АПС 2-го типа.



Характерно сочетание первичной ХНН с АИТ или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера).

Этиология

АПС 1-го типа — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание вследствие мутаций гена AIRE (AutoImmune REgulator), кодирующего белок аутоиммунного регулятора. АПС 2-го типа — многофакторное заболевание с наследственной предрасположенностью. Существует ассоциация между АПС 2-го типа и экспрессией некоторых генов главного комплекса гистосовместимости семейства HLA (HLA-DR3, HLA-DR4, HLADQB1*2101 и др.).

Патогенез



Одна из самых популярных гипотез — отсутствие иммунологической толерантности к белкам органа-мишени специфических клонов Т-лимфоцитов CD4+. Клетки таких клонов продуцируют цитокины, приводящие к аутоиммунному воспалению и разрушению органа. Патогенез АПС 1-го типа связан с отсутствием или повреждением белка аутоиммунного регулятора, очевидно, играющего ключевую роль в формировании клеточного иммунитета и механизмах иммунологической толерантности.

Клиническая картина



АПС 1-го типа

Первый признак — хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (чаще в возрасте до 2 лет), вслед за которым развиваются гипопаратиреоз (чаще до 7–9 лет) и первичная НН (чаще до 12 лет). Классический клинический критерий диагноза АПС 1-го типа — наличие двух из трех заболеваний:

- хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоза;
- хронической первичной НН. Если у пациента имеется родственник первой линии с установленным диагнозом АПС 1-го типа или характерными его симптомами, достаточно одного из трех перечисленных признаков.

Дополнительные признаки.



У пациентов с АПС 1-го типа возможны:

- алопеция ;
- мальабсорбция ;
- АИТ;
- пернициозная (В12-дефицитная) анемия;
- СД 1-го типа;
- первичный гипогонадизм;
- аутоиммунный гепатит;
- витилиго , седые волосы;
- кератоконъюнктивит, сухой кератит;
- дисплазия зубной эмали;
- гипоплазия ногтей;
- аспления (гипоспления).

Новые симптомы заболевания



Могут присоединяться на протяжении всей жизни. Периоды между возникновением новых симптомов могут составлять от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. Редкие клинические проявления у пациентов с АПС 1-го типа:

- васкулиты;
- гемолитическая анемия;
- ревматоидный артрит;
- тубулоинтерстициальный нефрит с развитием ХПН;
- метафизарная дисплазия.

АПС 2-го типа



Первые симптомы АПС 2-го типа обычно развиваются после 20 лет. Основные клинические критерии: сочетание первичной ХНН, хронического АИТ и СД 1-го типа. Крайне редко аутоиммунный процесс приводит не к недостаточности, а к повышению функции ЩЖ, развитию диффузного токсического зоба. При АПС 2-го типа также могут быть симптомы аутоиммунного поражения неэндокринных органов — целиакии, пернициозной анемии, алопеции и др.

Диагностика



Анамнез

Следует уточнить семейный анамнез. Аутоиммунное поражение органов обычно развивается постепенно, новые симптомы могут возникать на протяжении всей жизни, поэтому история заболевания является важным звеном своевременной диагностики.

Физикальное обследование



- Измерение роста, массы тела (особенно у детей и подростков) отражает адекватность заместительной терапии и тяжесть течения АПС.
- Оценка полового развития должна быть проведена по шкале Таннера.
- Оценка кожных покровов позволяет выявить витилиго (депигментированные пятна), наличие пигментаций (характерны для НН), бледность (признак анемии), сухость (возможное проявление гипотиреоза).
- Необходимо обратить внимание на состояние ногтей, волос и слизистых оболочек (для выявления симптомов кожнослизистого кандидоза и алопеции).
- Положительные симптомы Хвостека и Труссо характерны для гипокальциемии и могут свидетельствовать о гипопаратиреозе.

Лабораторные исследования



- Гипопаратиреоз. Оценивают уровень кальция и ионизированного кальция, фосфора и ПТГ в плазме крови.
- НН. Оценивают содержание ионов калия и натрия, кортизола и АКТГ, АРП в крови. На доклиническом этапе применяют стандартный тест с определением кортизола до и после введения синтетического аналога АКТГ. Предпочтение отдают тетракозактиду короткого действия, но можно применять и пролонгированную форму (синактен-депо).
- Гипотиреоз. Выявляют повышение уровня ТТГ в сочетании с низким значением свободного Т4 .



- Функции половых желез. Оценку проводят на основании измерения уровня ЛГ, ФСГ (резко повышены при первичном гипогонадизме), тестостерона, эстрадиола (снижены).
- Недостаточность гормона роста. У детей с задержкой роста проводят стандартные СТГ-стимулирующие тесты.
- СД. Проводят определение уровня глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина и стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе.
- γ Функции печени. Определяют активность - глутамилтранспептидазы, АЛТ, АСТ, ЩФ и выполняют протеинограмму. • В12-дефицитная анемия. Проводят клинический анализ крови.
- Аутоиммунная природа заболевания. Показано исследование аутоантител к органам-мишеням. В реальной клинической практике доступны лишь некоторые из этих исследований:
- к микросомальной тиропероксидазе и к рецептору ТТГ в ЩЖ;
- GAD-, ICA-, IAA-клеток ПЖ.



- Методы молекулярно-генетической диагностики
- Определение мутаций гена AIRE не только подтверждает уже установленный на клиническом этапе диагноз, но и позволяет поставить правильный диагноз до формирования типичной клинической картины.
- ДНК-диагностику АПС 1-го типа рекомендуют всем пациентам с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреозом и НН неустановленной этиологии, а также братьям и сестрам пациента.



- Инструментальные исследования
- УЗИ брюшной полости (для выявления признаков гепатита и цирроза печени) и ЩЖ.
- Эзофагогастродуоденоскопия (для выявления гастрита, эзофагита, грибкового поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ).
- МРТ и КТ головного мозга (для выявления признаков гипопитуитаризма и кальцинатов — синдром Фара).
- Рентгенография кистей (для оценки костного возраста у детей с задержкой роста).
- Любые необходимые в конкретном случае исследования.

Дифференциальная диагностика



Известны несколько наследственных заболеваний, которые проявляются (в том числе) полиэндокринной недостаточностью.

Синдром IPEX (Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-linked) — X-сцепленная полиэндокринопатия с иммунодефицитом и диареей. Заболевание характерно для мальчиков, так как наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и манифестирует в период новорожденности.



Типичные проявления IPЕХ-синдрома:

- ✧ тяжелая энтеропатия с диареей и нарушением всасывания;
- ✧ аутоиммунный СД;
- ✧ гипотиреоз;
- ✧ гемолитическая анемия;
- ✧ экзема;
- ✧ иммунодефицит.

Пациенты погибают в течение первого года жизни при отсутствии иммуносупрессивной терапии.

Синдром Кернса–Сейра — заболевание, связанное с патологией митохондриальной ДНК.

Его признаки:

- ✧ офтальмоплегия;
- ✧ пигментная дегенерация сетчатки;
- ✧ прогрессирующая слабость проксимальных мышц конечностей.

Этот синдром может сопровождаться гипопаратиреозом, СД, гипогонадизмом.



Синдром POEMS



Синдром POEMS (Polyneuropathy — полиневропатия, Organomegaly — органомегалия, Endocrinopathy — эндокринопатия, Multiple myeloma — множественная миелома, Skin — поражения кожи) — заболевание со следующими симптомами:

- ✧ прогрессирующей полинейропатией;
- ✧ органомегалией;
- ✧ эндокринными нарушениями (СД, гипогонадизмом);
- ✧ моноклональной гаммапатией (миеломной болезнью);
- ✧ изменениями кожи.

Синдром Вольфрама



Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD — Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness — несахарное мочеизнурение, СД, атрофия ЗН, глухота) — редкое наследственное заболевание, для которого характерно сочетание СД и несахарного диабета, атрофии ЗН, нейросенсорной тугоухости.

Инсулинорезистентность типа В



Инсулинорезистентность типа В — редкое заболевание, характерными проявлениями которого являются инсулинорезистентность вследствие присутствия антител к рецептору инсулина, acanthosis nigricans (чернеющий акантоз), а также другие аутоиммунные заболевания (например, синдром Шегрена, алопеция), витилиго, системная красная волчанка, АИТ. Данный вариант инсулинорезистентности может проявляться как СД, так и тяжелым гипогликемическим синдромом.

Лечение



Лечение симптоматическое. Основные принципы те же, что и для изолированных форм заболеваний. Некоторые особенности лечения обусловлены сочетанием патологии нескольких органов и систем.

- При одновременном выявлении НН и гипотиреоза необходимо, в первую очередь, обеспечить ЗГТ глюко- и минералокортикоидами. Однако ЗГТ левотироксином может усугубить явления некомпенсированной НН и привести к развитию острого адреналового криза.



- Для лечения гипопаратиреоза применяют препараты гидроксилированного витамина D и кальция. Дозы подбирают индивидуально исходя из уровня кальция крови.
- Глюкокортикоиды угнетают абсорбцию кальция в кишечнике. Это необходимо учитывать у пациентов с АПС 1-го типа (при сочетании гипопаратиреоза и НН). Если у пациента с гипопаратиреозом формируется НН, то уровень кальция в крови может в этот момент относительно возрасть, а доза витамина D — снижаться.



- В тяжелых случаях синдрома мальабсорбции может возникнуть необходимость применения высоких доз препаратов внутрь (на фоне диеты с ограничением жиров) и ферментотерапии. В редких случаях приходится прибегать к парентеральному введению препаратов.
- Для лечения кандидоза кожи и слизистых оболочек назначают флуконазол. Нежелательно применять кетоконазол, поскольку он угнетает синтез стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах и может спровоцировать острый адреналовый криз.

Дальнейшее ведение



Пациенты должны находиться под наблюдением врачаэндокринолога и проходить регулярные обследования (1 раз в 6 мес) в целях обнаружения вновь проявившихся нарушений для их своевременной компенсации и предотвращения развития опасных для жизни состояний, связанных с острой манифестацией НН, гипопаратиреоза, СД.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-го ТИПА



Синонимы: синдром Вермера — симптомокомплекс, обусловленный опухолями или гиперплазиями в двух эндокринных органах и более. В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН. При синдроме МЭН 1-го типа наиболее часто поражаются околощитовидные железы, островки Лангерганса ПЖ и клетки аденогипофиза. О наследственном синдроме МЭН 1 можно говорить тогда, когда у пациента с данным заболеванием есть хотя бы один родственник первой линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН 1.

Скрининг



Исследуют пациентов с синдромом МЭН 1 и их родственников первой линии.

Ежегодно определяют биохимические и гормональные показатели крови:

- ✧ ионизированный кальций (после 8 лет);
- ✧ ПТГ (после 8 лет);
- ✧ гастрин и инсулин натощак (после 20 лет);
- ✧ хромогранин А и панкреатический полипептид (после 20 лет);
- ✧ пролактин и ИФР-1 (после 5 лет).

Инструментальные исследования проводят 1 раз в 3 года.

- ✧ МРТ головного мозга (после 5 лет).
- ✧ Сканирование тела с In-DTPA-октреотидом (после 20 лет).

Этиология и патогенез



Причина возникновения синдрома МЭН — генетические герминальные мутации гена MEN1, отвечающего за подавление роста опухолевых клеток и локализирующегося на хромосоме 11 (11q13).

В большинстве случаев возникают герминальные мутации (95%), однако спорадически обнаруживают и соматические. Отсутствие в гене MEN1 определяемой мутации свидетельствует либо о несовершенстве используемых технологий, либо об инактивации гена немутирующими механизмами, например, метилированием определенного региона гена MEN1 (такой механизм гиперметилирования промотора гена VHL лежит в основе развития синдрома фон Хиппеля–Линдау). Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуя множественные опухолевые очаги в одном органе. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клиническая картина



Новообразования, характерные для синдрома МЭН 1

Гиперплазия или опухоли околощитовидных желез.

Панкреатические эндокринные опухоли.

✧ Гастронома.

✧ Инсулинома.

✧ Опухоль из РР-клеток.

✧ Глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома.

✧ Нефункционалирующие опухоли (случайные находки).



Опухоли гипофиза.

- ✧ Прولاктинома.
- ✧ Смешанная (пролактин + СТГ).
- ✧ Соматотропинома.
- ✧ Гормонально-неактивная опухоль.
- ✧ Кортикотропинома.
- ✧ Тиреотропинома.

Карциноидные опухоли.

- ✧ Опухоли тимуса.
- ✧ Бронхиальный карциноид.
- ✧ Опухоли ЖКТ.

Опухоли коры надпочечников (гормонально-неактивные).

- ✧ Липомы.
- ✧ Лицевые ангиофибромы.



- Гиперпаратиреоз — одно из наиболее распространенных и ранних проявлений синдрома МЭН 1, развивающегося обычно в возрасте 20–25 лет. Характерны поражение трех или всех четырех желез, более мягкое течение, не столь значительное увеличение содержания кальция, как это отмечают при спорадических случаях.
- Манифестные симптомы гормональной гиперсекреции НЭО ПЖ при синдроме МЭН 1 обычно появляются в возрасте 40 лет и старше, хотя с помощью биохимических исследований и визуализационных методик можно обнаружить бессимптомные опухоли уже в третьей декаде жизни. Характерен мультицентрический рост, могут быть как микроаденомы, макроаденомы, так и инвазивные и метастазирующие карциномы.

Опухоли гипофиза при МЭН 1 достигают 10 мм и более (макроаденомы). Чаще встречаются пролактиномы, хотя описаны все виды опухолей гипофиза, кроме истинной гонадотропиномы. Почти все карциноидные опухоли, встречающиеся в составе синдрома МЭН 1, происходят из верхнего отдела кишечной эмбриональной трубки. У мужчин встречаются преимущественно карциноидные опухоли тимуса, рост которых до последней стадии может клинически не проявляться. Опухоли тимуса при синдроме МЭН 1 растут агрессивнее по сравнению со спорадическими случаями. У женщин чаще возникает бронхиальный карциноид. Для ранней диагностики карциноида бронхов и тимуса необходимы КТ или МРТ органов грудной клетки и средостения.



При гастроскопии можно случайно обнаружить множественные карциноидные опухоли размером менее 1,5 см в диаметре, происходящие из энтерохромаффиноподобных клеток 2-го типа. Описаны опухоли коры надпочечников, диффузная и узелковая гиперплазия и даже карциномы. В большинстве случаев поражение двустороннее, не влияющее на гормональную активность. Липомы (кожные и висцеральные) обычно инкапсулированные и мультицентрические, после их удаления рецидивы, как правило, не возникают. Для синдрома МЭН 1 характерны множественные лицевые ангиофибромы, в половине случаев возникает 5 ангиофибром и более. Часто появляются коллагеномы. Опухоли кожных покровов могут быть предикторами развития синдрома МЭН 1 до формирования развернутой клинической картины заболевания.



Диагностика

План обследования зависит от тех жалоб и клинических проявлений, которые имеются у пациента. При генетически подтвержденном синдроме МЭН 1 и/или при манифестном поражении двух органов необходимо исследовать другие места, поражающиеся наиболее часто, для раннего выявления и назначения лечения.



Физикальное обследование



Жалобы и анамнез заболевания, данные физикального обследования, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах. Необходимо уточнить, есть ли у пациента родственники с каким-либо из этих эндокринных заболеваний.

Лабораторные исследования



Гиперпаратиреоз

- Концентрация ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови.
- Содержание ПТГ в крови.
- Нейроэндокринные опухоли
- Концентрация гастрина и инсулина в крови натощак.
- Содержание хромогранина А и панкреатического полипептида в крови.
- Опухоли гипофиза
- Содержание пролактина (наиболее часто встречающиеся при синдроме МЭН 1 опухоли гипофиза — пролактиномы).
- Концентрация других гормонов гипофиза — по показаниям в зависимости от клинической картины заболевания.



Инструментальные исследования

- УЗИ околощитовидных желез.
- Сканирование околощитовидных желез с изотопом технеция (^{99m}Tc).
- Сканирование всего тела с In-DTPA-октреотидом.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- ЭндоУЗИ поджелудочной железы.
- МРТ головного мозга.

Генетические исследования



Генетическую диагностику для выявления герминальных мутаций гена MEN1 следует проводить у лиц:

- с двумя и более опухолями, характерными для синдрома МЭН 1;
- множественными опухолями околощитовидных желез (у пациентов моложе 30 лет);
- истинным рецидивом первичного гиперпаратиреоза после удачного оперативного лечения;
- гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (у пациентов любого возраста);
- семейным изолированным гиперпаратиреозом.

Лечение



Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.
Показания к госпитализации
- Выполнение диагностических мероприятий у пациента в тяжелом состоянии.
- Оперативное лечение.

Медикаментозное и хирургическое лечение



Согласно Международному консенсусу по диагностике и лечению синдрома МЭН 1 одновременно (симультанно) с паратиреоидэктомией выполняют предельно субтотальную тимусэктомию. Удаленную ткань околощитовидной железы можно сохранить для возможной последующей подсадки при развитии тяжелого гипопаратиреоза.

Нет единого мнения экспертов, каким должен быть первичный метод лечения гастрином при синдроме МЭН 1 — хирургическим или медикаментозным. Хирургическое лечение гастрином при синдроме МЭН 1 редко бывает успешным.

Хирургическое лечение показано и обычно эффективно при инсулиномах и других панкреатических НЭО (кроме гастрином). Четких маркеров злокачественности и/или степени риска развития рецидива после проведенного оперативного вмешательства не существует.

Дальнейшее ведение



Учитывая возможность рецидива опухолей и выявления поражений других органов в течение жизни, пациенты с синдромом МЭН 1 должны находиться под длительным динамическим наблюдением. Следует проводить такое же обследование, как и при скрининге.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2-го ТИПА



Синонимы: синдром множественных эндокринных опухолей, синдром Сиппла (синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа), синдром Горлена (синдром множественной эндокринной неоплазии 2б типа).

Синдром МЭН объединяет группу заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух эндокринных органах и более. Постоянный признак при синдроме МЭН 2 — медуллярный РЦЖ — обнаруживаются в 97–100% наблюдений.



Сочетание медуллярного РЦЖ, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к синдрому МЭН 2а (синдрому Сиппла). Сочетание медуллярного РЦЖ, феохромоцитомы и множественных ганглионейром слизистой оболочки ЖКТ относят к синдрому МЭН 2б (синдрому Горлена). У пациентов с синдромом МЭН 2б отмечают марфаноподобную внешность. Редкие варианты МЭН 2а включают семейный изолированный медуллярный РЦЖ, кожные амилоидные лихенификации, аганглиоз кишки.

Скрининг



Генетические исследования.

Все спорадические наблюдения медуллярного РЦЖ должны быть проверены на RET-мутацию. Необходимо проанализировать экзоны 10, 11, 13, 14, 15 и 16. Особенно важно исследовать экзоны 13, 14 и 15, так как мутации в этих экзонах — наиболее вероятная причина медуллярного РЦЖ с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. Если диагностика и в этом случае отрицательна, то должны быть исследованы оставшиеся 15 экзонов RET. Критерии диагноза семейной изолированной формы медуллярного РЦЖ: более 10 родственников в пределах одной семьи, частое поражение большинства больных в семье старше 50 лет, успешные результаты лечения (особенно в старшей возрастной группе). Ошибочное заключение о наличии изолированного семейного медуллярного РЦЖ вместо адекватного подозрения на синдром МЭН 2 опасно из-за отсутствия настороженности в отношении феохромоцитомы.



Неактивные мутации гена RET ответственны более чем за половину наблюдений семейного варианта болезни Гиршпрунга. Редкое сочетание МЭН 2а и болезни Гиршпрунга возникает при мутациях кодонов 609, 618 и 620. Кроме того, болезнь Гиршпрунга может возникнуть при мутации в участках экзона 10, характерных для семейного изолированного медуллярного РЦЖ. Всем детям с болезнью Гиршпрунга показано исследование герминальной мутации кодонов 609, 618 и 620 RET. Дети с ганглионейроматозом кишки должны быть обследованы на мутацию кодона 918 подобно возникновению данной мутации при МЭН 2б.



Проводят анализы гормонов после установления генетической основы синдрома до появления клинических признаков заболевания. Определяют содержание кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции ежегодно в возрасте от 1 до 35 лет, затем 1 раз в 1–2 года. Определяют содержание метанефринов в суточной моче ежегодно в возрасте от 5 до 60 лет.

Патогенез



Семейная природа заболевания обусловлена аутосомнодоминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН 2a изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в участке, расположенном около центromеры, в области локуса 10q11,2. Этот участок содержит RET-протоонкоген, кодирующий клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной невральная ткани. Медуллярная часть надпочечников — область развития феохромоцитомы у пациентов с синдромами МЭН 2 также происходит из первичной невральная ткани и имеет нейроклеточную характеристику.

Клиническая картина



Часто заболевание начинается с проявлений медуллярного РЩЖ. У больных выявляют многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Плотные увеличенные шейные лимфатические узлы свидетельствуют о метастазах. Клетки медуллярного РЩЖ, кроме кальцитонина, могут секретировать кортикотропин (самый частый вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный кишечный полипептид, меланоцитстимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простагландины, хромогранин А. Особого внимания в отношении медуллярного РЩЖ заслуживают проявления АКТГ-зависимого гиперкортицизма без визуализации опухоли гипофиза в сочетании с узловым зобом, шейной лимфаденопатией. Медуллярный РЩЖ — второй по распространенности источник эктопированной АКТГ-продукции после овсяноклеточного рака легких.



Приблизительно у 25–30% пациентов с распространенными вариантами медуллярного РЦЖ отмечают выраженную диарею. Гипермоторика ЖКТ может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами. При подозрении на эндокринно-зависимую диарею обязательно исследование на медуллярный РЦЖ.

МЭН 2:



- локализация в надпочечниках (вненадпочечниковая нехарактерна);
- мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника (чаще по сравнению со спорадическими формами);
- злокачественное поражение (реже, чем при других типах генетически детерминированных феохромоцитом);
- развитие обычно к середине второй или в третьей декаде жизни;



- течение заболевания в виде постоянной или пароксизмальной формы АГ. Изменения околощитовидных желез при синдроме МЭН 2а:
- гиперплазия (как правило, всех околощитовидных желез, с меньшей частотой выявляют аденомы);
- бессимптомное повышение содержания ионизированного кальция и ПТГ (часто);
- наличие камней в мочевыводящей системе (часто);
- тяжелые проявления гиперпаратиреоза (довольно редки).



У ряда пациентов существует ассоциация синдрома МЭН 2а с болезнью Гиршпрунга. Клинические проявления — развитие непроходимости на ранних сроках жизни. Тяжесть клинических проявлений зависит от протяженности аганглионарного участка толстой кишки. При синдроме МЭН 2б, кроме медуллярного РЦЖ и феохромоцитом, облигатный патогномоничный внешний признак — множественные ганглионейромы слизистых оболочек губ, полости рта, выявляемые на боковых поверхностях и кончике языка, их диаметр доходит до 1 см. Ганглионейромы можно обнаружить на всем протяжении ЖКТ вплоть до ануса. Характерна различная выраженность марфаноподобной внешности (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, как правило, выявляют пролапс митрального клапана).



Диагностика

Физикальное обследование Жалобы и анамнез заболевания, физикальные данные, как правило, не отличаются от таковых при спорадических формах. Необходимо уточнить наличие у родственников какого-либо из данных эндокринных заболеваний.

Лабораторные исследования



Медуллярный рак щитовидной железы. Определение базального и стимулированного (после внутривенного введения глюконата кальция) содержания кальцитонина (обязательная диагностическая процедура при подозрении на медуллярный РЩЖ). Радикальность оперативного вмешательства контролируют повторным выполнением провокационного теста в раннем послеоперационном периоде. Положительный результат теста с высокой точностью указывает на резидуальную опухолевую ткань или неудаленные метастазы медуллярного РЩЖ.

Инструментальные исследования



Медуллярный рак щитовидной железы

- УЗИ железы и регионарных лимфоузлов.
- ТАБ узла и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ.
- КТ (спиральная, мультиспиральная) — для определения метастатической распространенности медуллярного РЩЖ.
- ПЭТ с применением в качестве РФП 2-[фтор-18]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы — используют в случае выявления после радикальной операции на ЩЖ и регионарных лимфатических коллекторах повышенного уровня стимулированного кальцитонина, при этом УЗИ и мультиспиральная КТ не выявляют патологического очага.
- Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым ^{123}I .



Феохромоцитома. КТ/МРТ органов забрюшинного пространства.

Гиперпаратиреоз

- УЗИ околощитовидных желез.
- Сцинтиграфия околощитовидных желез с MIBI.

Дифференциальная диагностика

Повышенное содержание кальцитонина выявляют при МРЛ, карциноидных опухолях, РМЖ. В то же время признак будет являться специфическим для медуллярного РЩЖ при наличии в семье пациента с синдромом МЭН 2.

Лечение



Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.
Показания к госпитализации
- Диагностические мероприятия у пациента с тяжелым состоянием.
- Оперативное лечение.

Медикаментозное лечение

Симптоматическое, патогенетического медикаментозного лечения не существует.

Хирургическое лечение



Медуллярный рак щитовидной железы. Профилактику и лечение манифестных форм медуллярного РЩЖ осуществляют только оперативным путем. Если у пациентов с клинически выявленным медуллярным РЩЖ обнаружен повышенный уровень базального и стимулированного кальцитонина, минимальный объем оперативного вмешательства — тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны. Более агрессивный объем операции выполняют при четких данных о вовлечении в процесс лимфатических узлов бокового треугольника шеи (футлярно-фасциальное удаление клетчатки и лимфоузлов бокового треугольника шеи).

Если уровень базального и стимулированного кальцитонина остается высоким после первичной операции на ЩЖ, крайне важно установить локализацию местных или отдаленных метастазов. При подозрении на метастатическое поражение регионарных шейных или средостенных лимфоузлов показана повторная операция. Показания к операции в области средостения противоречивы вследствие большого количества осложнений и малого — излечения. При отдаленных метастазах оперативное лечение не показано. Исключением служат наблюдения, когда развивается гормональнозависимая диарея и удаление опухолевой ткани нивелирует эту симптоматику.





Стандартные схемы химиотерапии нерезультативны при метастатическом поражении медуллярного РЦЖ. Опухоли нечувствительны к лучевой терапии и гипертермии. Часть пациентов с существенным метастатическим поражением медуллярного РЦЖ могут иметь бессимптомное течение болезни и прожить много лет. Неоднозначны данные о лечении метастазов медуллярного РЦЖ с помощью метайодбензилгуанидина, меченного ^{131}I . Выявление МЭН 2-носительства — показание к профилактической тиреоидэктомии.



Дети с МЭН 2б и мутацией в кодонах 883, 918 и 922 отнесены к III (наибольшей) степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Таким пациентам превентивную тиреоидэктомию необходимо провести в течение первых 6 мес жизни, предпочтительно в течение первого месяца. Операция должна включать превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов центральной зоны. При выявлении метастазирования в центральной зоне необходимо выполнить расширенную лимфаденэктомию в боковых треугольниках шеи.



Детей с мутацией RET в кодонах 611, 618, 620 и 634 относят к II степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Превентивная тиреоидэктомия в данной группе детей показана до наступления 5-летнего возраста. Обязательный объем операции — тотальная тиреоидэктомия. Единого мнения о необходимости превентивной центральной лимфаденэктомии при МЭН 2а нет. Для удаления остаточной тиреоидной ткани у тиреоидэктомированных детей применяют РЙТ.



Детей с мутацией RET в кодонах 609, 768, 790, 791, 804 и 891 относят к I (наиболее мягкой) степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Этим больным также показана тотальная тиреоидэктомия. В этой группе опухоли растут медленнее по сравнению с другими, проявления развиваются в более позднем возрасте. Возможна превентивная тиреоидэктомия до 5-летнего возраста, другие авторы считают достаточным 10-летний порог оперативного лечения. В группе первой (невысокой) степени риска возможна тиреоидэктомия после выража уровня кальцитонина.

Феохромоцитома



При сочетании медуллярного РЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать операцию с удаления последней. Объем операции — адреналэктомия при одностороннем и тотальная адреналэктомия при двустороннем поражении — наиболее целесообразен при семейной форме заболевания. Неизбежность оставления ткани мозгового слоя надпочечника при органосохраняющих операциях обусловлена конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников. Высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников у пациентов с синдромами МЭН 2 — причина неизбежного рецидива феохромоцитомы в оставленной части надпочечника. Превентивное удаление обоих надпочечников при синдромах МЭН 2 не применяют.



Гиперпаратиреоз. Увеличение всех 4 желез отмечают не всегда, однако обязательная процедура — их полноценная ревизия. В зависимости от степени поражения проводят резекцию увеличенных желез, субтотальную паратиреоидэктомию, тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией, учитывая высокую вероятность рецидива гиперпаратиреоза. При выполнении операции на ЩЖ у пациентов с нормокальциемией можно столкнуться с увеличенными околощитовидными железами; их удаление возможно при биохимических данных о гиперпаратиреозе. Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при тиреоидэктомии решают отрицательно на основании незначительной распространенности и небольшой клинической агрессивности гиперпаратиреоза при МЭН 2.

Дальнейшее ведение



Учитывая возможность рецидивирования опухолей, злокачественного течения медуллярного РЩЖ и феохромоцитом, пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением. Необходимо ежегодно проводить исследования, включающие определение содержания:

- кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции глюконатом кальция;
- метанефринов в суточной моче;
- ионизированного кальция и ПТГ в сыворотке крови (для пациентов с синдромом МЭН 2а).

ЛИТЕРАТУРА



1. American Joint Committee on Cancer. In OH Beahrs, MH Myers (eds), Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: Lippincott, 1983.
2. Boring CC, et al. Cancer statistics, 1991. CA 41:19, 1991.
3. Catalona WJ, Aviola LV. Diagnosis, staging, and surgical treatment of prostatic carcinoma. Arch Intern Med 147:361, 1987.
4. Chadwick DJ, et al. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. Lancet 338:613, 1991.
5. Cooner WH, et al. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. J Urol 139:758, 1988.
6. Crawford ED. Hormonal therapy of prostatic carcinoma: Defining the challenge. Cancer 66:1035, 1990.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. «Эндокринология». Учебник. –М.: «Медицина», 2000. Стр. 632.
8. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г. А. Мельниченко. — М.: 2015. — Стр. 169.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — Стр. 832.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!

