

С.М. Черенько

СИНДРОМ МНОЖИННОЇ ЕНДОКРИННОЇ НЕОПЛАЗІЇ 1-ГО ТИПУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПОВ'ЯЗАНОГО З НИМ ПЕРВИННОГО ГІПЕРПАРАТИРЕОЗУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го типу (МЕН 1), відомий ще як синдром Вермера (1954 року Р. Wermer вперше описав велику родину, в якій батько та 6 дочок мали гіперпаратиреоз, пухлини підшлункової залози і гіпофіза [1]), — це генетично обумовлене пухлинне ураження декількох ендокринних органів. Причиною синдрому є інактивуюча мутація гена *men 1*, локалізованого у хромосомі 11q13, він складається з 10 екзонів і кодує білок *menin*, який вважається супресором пухлин нейро-ектодермального походження. Виникнення цієї мутації у статевих клітинах або клітинах зародка обумовлює наявність пошкоджених генів практично в усіх клітинах загального ембріонального походження [2]. Водночас доведено велику роль аналогічної мутації у соматичних клітинах у виникненні спорадичних випадків ендокринних неоплазій (21% аденом прищитоподібних залоз, 33% гастрином, 17% інсуліном, 36% карциноїдів бронхів містять подібні мутації) [3]. Синдром МЕН 1 охоплює комбінації понад 20 ендокринних і неендокринних пухлин (табл. 1), що ускладнює визначення типових варіантів захворювання [2].

Проте з практичної точки зору для діагностики синдрому МЕН 1 достатньою є констатація принаймні двох із трьох основних ендокринних пухлинних компонентів, притаманних цьому генетичному синдрому, — аденом прищитоподібних залоз, гастро-ентеро-панкреатичних ендокринних пухлин і пухлин гіпофіза. Для визначення родинного типу синдрому МЕН 1 потрібно діагностувати щонайменше один випадок захворювання та хоча б одного родича першого ступеня з однією з трьох вказаних вище пухлин. Принципово МЕН 1 синдром може бути викликаним появою нової мутації у зародковій клітині та не мати спадкового "минулого" (не менше від 10-20% випадків), проте серед нащадків носія мутації ймовірність ураження перевищує 50% (за рахунок аутосомно-домінантного типу успадкування) [2, 4].

МЕН 1 вважається рідкісним захворюванням із частотою нових випадків 0,02-0,2 на 1000 населення. Аутопсійні дослідження свідчать про 0,25% поширення патології [4].

Цікаво, що аналіз захворювань, пов'язаних із МЕН 1 синдромом у малих родинах часто дає багато атипових варіантів захворювання з неповною пенетрантністю, водночас у великих родинах завжди вимальовується приблизно однакова картина ураження тих самих ендокринних органів. Крім цього, низька експресія гена може давати неповне проявлення захворювання з переважним ураженням лише прищитоподібних залоз. На відміну від МЕН 2 синдромів, варіанти мутації гена *men 1* не корелюють із певними клінічними варіантами захворювання та не вказують на ймовірність малігнізації або підвищеної агресивності перебігу хвороби. Крім цього поява того чи іншого компонента синдрому МЕН 1 може бути розкиданою у часі (вікових відрізках), що вимагає тривалого спостереження за пацієнтами на предмет можливого ураження інших органів або рецидиву видаленої пухлини. Порівняно з аналогічними спорадичними пухлинами ендокринних органів поява компонентів МЕН 1 синдрому характеризується 20-30-річним віковим випередженням. Так, найчастіше захворювання — первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) — виникає зазвичай на 16-30-у році життя. Несинхронний розвиток окремих компонентів синдрому спричиняє помилки у діагностиці справжнього характеру патології — щонайменше 20-25% так званого родинного ізольованого первинного гіперпаратиреозу насправді є компонентом МЕН 1 синдрому, так само, як і 50-60% випадків синдрому Золінгера-Елісона є гастриномною підшлункової залози, пов'язаною з множинною ендокринною гіперплазією, що доведено зараз генетичними дослідженнями [2, 3].

Навіть після розкриття причинних мутацій і понад 50-річну історію свідомого дослідження МЕН 1 синдрому це захворювання залишає науковцям і практичним лікарям безліч таємниць і загадок. Не-

зрозуміло для дослідників, чому вражаються окремі серед можливих "зацікавлених" органів-мішеней, в якій послідовності формуються ендокринні пухлини, чи насправді період гіперплазії змінюється розвитком доброякісної пухлини, а потім — злоякісного утворення, чому часто домінує солітарна гормонально активна пухлина на тлі мультифокального ураження органу [4].

Характерною особливістю перебігу найтиповіших варіантів МЕН 1 синдрому є взаємне обтяження окремих компонентів захворювання — так, гіперкальціємія внаслідок гіперпаратиреозу за паратиреоїдних аденом викликає суттєве підвищення секреції гастрину, інсулін сприяє гіпертрофії гіпофіза, а соматоліберин, який може вироблятися пухлинами панкреатичних острівців, спричинює швидке прогресування соматотропіноми гіпофіза.

Загрозу для здоров'я та життя хворих на МЕН 1 синдром становлять три обставини: гіперпродукція гормонів певною ендокринною пухлиною, прогресія злоякісної пухлини з метастатичним ураженням багатьох органів і компресія суміжних органів зростаючою пухлиною (насамперед — зорового перехрестя пухлинами гіпофіза).

Лікування хвороб — компонентів синдрому МЕН 1 взагалі відповідає принципам лікування відповідних спорадичних пухлин і носить переважно хірургічний характер. Водночас, досягнення сучасної фармакології (поява інгібіторів протонної помпи та аналогів соматостатину) та статистика тривалих спостережень за родинами з МЕН 1 (одне

з досліджень налічує 150 років і 6 поколінь пацієнтів, з яких перші 2 генерації помирали від виразкових кровотеч через гіперацидність шлункового соку [5]) змінюють акценти у бік стриманої хірургічної активності за гастрином і пролактином (якщо останні не спричиняють компресії зорових нервів). Абсолютно показаною є операція за ПГПТ та інсуліноми, тоді як більшість гастрином на момент виявлення мають метастази, є множинними і "розкиданими" вздовж підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, що унеможливорює радикальне хірургічне лікування [2, 4].

Враховуючи, що найбільш сталим і клінічно домінуючим компонентом МЕН 1 синдрому є ПГПТ, ми вирішили проаналізувати літературні та власні дані щодо особливостей перебігу та лікування патології прищитоподібних залоз у пацієнтів із цим генетичним захворюванням.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Протягом останніх 5 років у відділенні ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України було проліковано 207 хворих із ПГПТ. Всі пацієнти були прооперовані трьома досвідченими хірургами, матеріал досліджувався висококваліфікованим патогістологом. Визначався спадковий анамнез, супутні захворювання, історія хвороби, гормональні маркери можливих інших компонентів МЕН 1 синдрому (за наявності клінічної, анамнестично-спадкової або

клінічно-лабораторної підозри). Клініко-лабораторні, вікові, морфологічні особливості порівнювались із спорадичними випадками ПГПТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спадковий характер гіперпаратиреозу було запідозрено або доведено у 29 (14%) пацієнтів. Наявність МЕН 1 синдрому визначено у 6 (2,9% від усіх випадків ПГПТ і 21% від спадкових варіантів ПГПТ) хворих. Це співпадає з літературними даними щодо 2-3% частки випадків МЕН 1 синдрому серед усіх пацієнтів із ПГПТ і відсотком випадків МЕН 1 синдрому серед причин спадково-генетичної форми гіперпаратиреозу — 20-25% [2]. Для решти хворих зі спадковим варіантом ПГПТ не було знайдено додаткових доказів належності патології до МЕН 1 синдрому, хоча відсутність можливості провести генетичне тестування на причинну мутацію гена *men 1*, а також неповне обстеження пацієнтів на гормональні та біохімічні маркери синдрому (гастрин, інсулін, С-пептид, панкреатичний поліпептид, гіпофізарні гормони, хромогранін А, карциноембріональний антиген тощо) вочевидь занизили частоту виявлення всіх випадків МЕН 1.

Клініко-анамнестичну характеристику патології, виявленої у пацієнтів із ПГПТ на тлі МЕН 1 синдрому, наведено у табл. 2.

Переважали жінки (5:1), середній вік пацієнтів із МЕН 1 синдромом був суттєво меншим від такого осіб зі спорадичними випадками ПГПТ — 34 ± 5 років проти 53 ± 3 роки ($p < 0,05$). Першою причи-

ною звернення до лікаря були ознаки ПГПТ — 2 (в 1 випадку під маскою вузлового зоба великих розмірів), пухлини гіпофіза — 1 (макроаденома-пролактинома з порушенням зору), гастриноми — 1 (рецидивні шлункові кровотечі), синдрому Кушинга (функціонуюча кортикостерома). У 2 пацієнтів першою операцією було видалення пухлини гіпофіза та резекція підшлункової залози з гастриномою, у решти — втручання на прищитоподібних залозах. Лише в 1 пацієнтки були присутні всі основні компоненти МЕН 1 синдрому, у решти — неповні варіанти. Родинні випадки склали половину спостережень, кількість виявлених уражених родичів складала від 1 до 5. Порівняно зі спорадичними випадками ПГПТ звертає на себе увагу набагато вища частота раку прищитоподібних залоз (17% проти 2%), а також обов'язкове ураження кількох залоз за МЕН 1 синдрому (у 90% спорадичних випадків ПГПТ уражується лише 1 залоза). Тяжкість гіперпаратиреозу коливалася від нормокальціємічних випадків із незначним збільшенням паратгормону до вкрай тяжких випадків із загрозливою для життя гіперкальціємією. Пацієнтка К. оперована з приводу ПГПТ тричі (частота рецидивів у групі МЕН 1 склала 17% проти 3% у загальній групі), проміжок часу між рецидивами дорівнював 9 і 5 років. Радикальне втручання (субтотальну паратиреоїдектомію) виконано лише в останній раз.

У пацієнтки з макроаденомою гіпофіза та кортикостеромою (із синдромом Кушинга) після лапароскопічної адреналектомії та транссфеноїдальної

ендоскопічної операції на гіпофізі рівень паратгормону зменшився з 93 пг/мл до 71 пг/мл, а кальцій крові залишався на верхній межі норми, тому операцію на прищитоподібних залозах не виконували. Хвора продовжує перебувати під наглядом лікарів, за період спостереження завагітніла, народила здорову дитину.

Решті пацієнтів виконано втручання з приводу ПГПТ в обсязі субтотальної паратиреоїдектомії (видалено 3 патологічно змінені прищитоподібні залози з 4, або 3 і частина четвертої). Приклади патологічних змін прищитоподібних залоз наведено на рис. 1. Примітною є одномоментна присутність у хворого Р. (рис. 1) всіх різновидів неоплазії — гіперплазії, аденоми та раку прищитоподібних залоз. Попри клінічно занедбаний ПГПТ із високою гіперкальціємією та остеодистрофією, пацієнт успішно прооперований, в нього відбувається швидке зникнення більшості клінічних симптомів.

Найбільш цікавою та демонстративною з клінічної точки зору є історія хвороби пацієнтки Л., 1964 р. н., яка протягом 5 років хворіла на виразкову хворобу шлунка з вираженою гіперацидністю та рецидивуючими гастро-дуоденальними кровотечами, внаслідок чого 2002 року їй було виконано висічення виразки та селективну проксимальну ваготомію. Через 1 рік виник рецидив виразки. Пацієнтка була обстежена на можливу наявність синдрому Золінгера-Елісона — у ході комп'ютерної томографії діагностовано пухлину хвоста підшлункової залози розміром 2-3 см і гіпергастринемію — 498 пмоль/л (норма: 0-95 пмоль/л). Думки про МЕН 1 синдром не виникало, обстеження рівня паратгормону та кальцію крові не проводили. Виконано операцію — резекцію хвоста підшлункової залози зі збереженням селезінки та резекцію шлунка у зв'язку з пенетруючою виразкою дванадцятипалої кишки. Через 2 місяці по операції рівень гастрину знизився до 60 пмоль/л, але вже через півроку почав зростати та досяг поступово 90, 150, 170 пмоль/л 2008 року. У зв'язку з порушенням менструального циклу було досліджено пролактин крові, який склав 4208 нг/мл (норма: 0-18 нг/мл). Випадкове визначення рівня кальцію крові зафіксувало значну гіперкальціємію — 3,5 ммоль/л (норма: 2,1-2,6 ммоль/л). Хвору було направлено на консультацію до УНПЦХТЕОТ, де діагностовано первинний гіперпаратиреоз (паратгормон — 378 пг/мл за норми 15-68 пг/мл; іонізований Са — 1,55 ммоль/л), підозру на синдром МЕН 1. На цей час пацієнтка скаржилася на нестерпний біль у кістках, м'язову слабкість, вкрай уповільнену консолідацію патологічного перелому плечової кістки, патологічні пе-

реломи ребер. Шляхом рентгенографії кісток визначено кістозну остеодистрофію плечових кісток, виражений остеопороз, підтверджений остеоденситометрією. Комп'ютерна томографія черевної порожнини виявила пухлину діаметром 28 мм у ділянці хвоста підшлункової залози — рецидив гастриному(?) (рис.2). Магнітно-резонансна томографія головного мозку не виявила осередкових змін гіпофіза — мікроаденома(?). Сонографія ший та сцинтиграфія прищитоподібних залоз із $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ підтвердили наявність щонайменше двох патологічно збільшених прищитоподібних залоз по обидва боки від трахеї розмірами до 3-4 см, що інтенсивно накопичували ізотоп. З урахуванням домінування в клінічній картині проявів гіперпаратиреоїдизму було виконано операцію — субтотальну паратиреоїдектомію (рис. 3) з видаленням аденоматозно змінених обох верхніх прищитоподібних залоз — L.S.P.G. та R.S.P.G. (як видно на топографічній схемі — рис. 3 — вони мігрували під дією сили тяжіння до верхнього заднього середостіння нижче рівня нижніх прищитоподібних залоз), гіперплазованої лівої нижньої прищитоподібної залози — L.I.P.G. і резекцією ледь гіперплазованої правої нижньої прищитоподібної залози (R.I.P.G.). Поопераційний період проходив з явищами тривалої помірної гіпокальціємії, викликаній синдромом "голодних кісток", але вже на 2-й день пацієнтка відчувала зменшення болю у суглобах і кістках, поступово відновилася сила м'язів, поліпшилося загальне самопочуття. Рівень паратгормону зменшився до норми (34 пг/мл), але протягом наступних 12-13 місяців дещо підвищився внаслідок відносної гіпокальціємії (типова реакція залишеної паратиреоїдної тканини на зниження рівня кальцію крові). Його показник відповідно через 3, 6, 9, 12 місяців становив 200, 219, 136, 83 пг/мл за нижньо-нормального рівня кальцію крові. Клініко-інструментальних (візуалізаційних) даних за рецидив ПГПТ наразі немає. Перелом швидко консолідувався після операції, вираженість остеопорозу суттєво зменшилася за даними денситометрії. Дуже цікавою є динаміка рівня гастрину та пролактину крові по операції. Так, після призначення бромкриптину (потім — дастинексу) рівень пролактину зменшився з 4208 до 9,4 нг/мл, після відміни його — знов дещо підвищився (до 92 нг/мл), що вказує на імовірну присутність мікроаденоми гіпофіза; приймання дастинексу відновили. Рівень гастрину спонтанно поступово зменшився з 178 до 36 пмоль/л (норма), а розміри пухлини підшлункової залози за даними комп'ютерної томографії не збільшилися (26-28 мм). Пацієнтка продовжує перебувати під

спостереженням ендокринологів і хірургів, показання до хірургічного втручання наразі відсутні. За даними літератури, рецидиву ПГПТ слід очікувати через 10-15 років по операції [3]. Для полегшення можливого повторного втручання ми позначаємо кукусу єдиної прищитоподібної залози титановими кліпсами.

На жаль, низький рівень медичної культури та економічні чинники не дозволяють повноцінно охопити дослідженням усіх членів родини пацієнтів, а за виявлення патології — переконати їх у необхідності дообстеження та лікування. Так, ще й досі не прооперовано 4 випадки ПГПТ серед родичів виявлених нами пацієнтів із МЕН 1 синдромом.

ВИСНОВКИ

Отже, МЕН 1 синдром, попри його рідкісність, становить важливу комплексну медичну проблему. Вочевидь, знання лікарів щодо можливих клінічних варіантів захворювання є недостатніми, що разом із труднощами лабораторної діагностики робить діагностику МЕН 1 синдрому нелегкою задачею.

Первинний гіперпаратиреоз є домінуючим компонентом МЕН 1 синдрому, адекватне лікування якого може суттєво уповільнити розвиток або послабити активність інших ендокринних пухлин, насамперед — гастрином. Сучасна фармакотерапія дозволяє ефективно контролювати більшість із проявів ендокринної гіперфункції у рамках МЕН 1 синдрому, за винятком гіперпаратиреозу, гіперінсулінізму та деяких інших варіантів ендокринних неоплазій. На жаль, залишається недоступним в Україні генетичне тестування на предмет специфічних мутацій, які викликають МЕН-синдроми, що дозволило б виявити низку хворих у родинх пацієнтів, передбачити можливі захворювання для їх нащадків.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Wermer P.* Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands // *Am J Med.* — 1954. — Vol.16. — P. 363-71.
2. *Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A., Bilezikian J.P. et al.* CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* — 2001. — Vol. 86, №12. — P. 5658-5671.
3. *Skarulis M.C.* Clinical expressions of multiple endocrine neoplasia type 1 at the National Institutes of Health. pp

486-487. In: Marx S, moderator. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics // *Ann Intern Med.* — 1998. — Vol.129. — P.484-494.

4. *Perry R.R.* Multiple endocrine neoplasia type I and MEN II // *www.Endotext.org / Chapter 5. Diffuse Hormonal Systems and Endocrine Tumor Syndromes.* — Updated: January 27, 2006.
5. *Wilson S.D., Krzywda E.A., Zhu Y.R., Wang T.S. et al.* The influence of surgery in MEN-1 syndrome: observations over 150 years // *Surgery.* — 2008. — №4, V. 144. — P. 695-701.

Рис. 1. Макропрепарат видалених неоплазій прищитоподібних залоз у пацієнта Р. (ліворуч — рак, внизу — гіперплазія, праворуч — аденома).

Рис. 2. Гастронома хвоста підшлункової залози на комп'ютерній томограмі.

Рис. 3. Макропрепарат видалених прищитоподібних залоз (аденоми, гіперплазія) зі схемою міграції — стрілками — верхніх залоз донизу.

РЕЗЮМЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа и особенности лечения связанного с ним первичного гиперпаратиреоза
С.М. Черенько

В статье приведен литературный анализ современных представлений о патогенезе и диагностике МЭН 1 синдрома. На примере 6 наблюдений МЭН 1 синдрома среди 207 больных первичным гиперпаратиреозом, оперированных в клинике за последние 5 лет, подчеркивается сложность диагностики, важность тщательного поиска возможных других компонентов болезни, необходимость своевременной радикальной операции — субтотальной паратиреоидэктомии — для предупреждения осложнений и прогрессирования гипергастринемии.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз.

SUMMARY

Multiple endocrine neoplasia 1 syndrome and peculiarities of related primary hyperparathyroidism treatment
S. Cherenko

Current data about pathogenesis and diagnostics of MEN 1 syndrome were analyzed in the article. Authors' own experience is based on treatment of 6 cases of MEN 1 syndrome among 207 patients with primary hyperparathyroidism which were operated in hospital within last 5 years. Difficulties in diagnostics, crucial role of searching other components of syndrome, necessity of radical primary surgery of hyperparathyroidism (subtotal parathyroidectomy) were emphasized in order to avoid severe complications and

progression of hypergastrinemia.

Key words: Multiple endocrine neoplasia 1 syndrome, primary hyperparathyroidism.

Дата надходження до редакції 15.01.2009 р.