

Н.І. Бойко, В.В. Хом'як, М.П. Павловський, Ю.П. Довгань, Я.І. Гавриш, Р.В. Кемінь

СИНДРОМ МНОЖИННОЇ ЕНДОКРИННОЇ НЕОПЛАЗІЇ 2-го ТИПУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів

ВСТУП

Синдроми множинної ендокринної неоплазії (МЕН) – це спадкові захворювання, що успадковуються за автосомно-домінантним типом та характеризуються синхронним або метасинхронним виникненням доброякісних (аденома, гіперплазія) або злоякісних пухлин у функціонально та анатомічно різних ендокринних органах, або неендокринних тканинах нервової системи, або у тканинах мезенхімального походження. Синдроми МЕН поділяють на два підтипи – МЕН 1 та МЕН 2 – залежно від того, які ендокринні залози уражено [1, 2].

1959 року G.B. Hazzard і співавтори вперше описали медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) як окрему хворобу, а вже через два роки J.H. Sipple повідомив про те, що МРЩЗ часто поєднується з феохромоцитомою [3]. Пізніше поєднання МРЩЗ і феохромоцитом з первинним гіперпаратиреозом (ПГПТ) віднесли до синдрому МЕН 2а (синдрому Сіппла), а наявність множинних гангліоневром слизової травного каналу, вроджених аномалій скелета, очей, товстої кишки (хвороба Гіршпрунга) – до синдрому МЕН 2b (синдрому Горліна) [1, 3, 4].

Через генетичну обумовленість виникнення цих синдромів пухлини часто мультифокальні у непарних органах та двобічні у парних органах, що впливає на тактику хірургічного лікування таких хворих. А у родичів цих пацієнтів ретельний скринінг маркерів хвороби (визначення вмісту кальцитоніну, УСГ) і генетичні дослідження дозволяють вчасно проводити хірургічні втручання та отримувати добрі віддалені результати [1, 3, 5].

Метою роботи був аналіз клінічних особливостей, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження для вчасної діагностики та добору оптимальної хірургічної тактики у хворих на синдром МЕН 2.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Протягом останніх 10 років у клініці кафедри хірургії №1 діагностували синдром МЕН 2 у

5 хворих: у чотирьох – МЕН 2а, в однієї – МЕН 2b синдром. Серед пацієнтів були 4 жінки та 1 чоловік, середній вік хворих складав $36,5 \pm 6,1$ року. У пацієнтів визначали спадковий анамнез, наявність супровідної патології, базальний і стимульований (пентагастрином або кальцієм) рівні кальцитоніну, катехоламіни, рівні іонізованого та загального кальцію, паратгормону, проводили УСГ та/або комп'ютерну томографію (КТ) шиї та заочеревинного простору.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В усіх пацієнтів діагноз синдрому МЕН 2 ґрунтувався на поєднанні МРЩЗ і феохромоцитом. Якщо у хворого із синдромом МЕН 2 були відсутні множинні гангліоневроми та інші вроджені аномалії розвитку та/або було виявлено ПГПТ, захворювання відносили до синдрому МЕН 2а, якщо виявляли типові аномалії розвитку – діагностували синдром МЕН 2b.

Рівень кальцитоніну перед хірургічним втручанням визначали у 4 пацієнтів. Базальний рівень кальцитоніну був підвищеним і становив від 85 пг/мл до 420 пг/мл (норма – до 14 пг/мл), а після стимуляції він зростав до 240-1200 пг/мл. За допомогою ультразвукового дослідження в однієї хворої виявили патологічно змінені шийні лімфатичні вузли. Усім хворим виконали тиреоїдектомію, яку у 3 випадках доповнили центральною лімфаденектомією. У 2 пацієнтів повторно виконали центральну та латеральну лімфаденектомію, в одного з них лімфаденектомію виконували тричі. Мультицентричний ріст МРЩЗ в обох частках виявили у 2 пацієнток: в однієї з МЕН 2а та однієї з МЕН 2b синдромом.

У двох хворих діагностували двобічні феохромоцитомы, клінічний перебіг характеризувався безкризовою помірною артеріальною гіпертензією. У двох випадках феохромоцитому видаляли лапароскопічно, у 3 пацієнтів адреналектомію виконали відкритим методом із лямбодомічного доступу. Двобічні пухлини видаляли лапаротомічним доступом, причому одну з надниркових залоз резектували, залишаючи мак-

симальну кількість здорової тканини залози. Жоден із цих хворих не потребував замісної гормональної терапії у віддалений поопераційний період. Видалення феохромоцитом завжди передувало операціям на щитоподібній і прищитоподібних залозах, якщо пухлини діагностували синхронно.

Первинний гіперпаратиреоз діагностували у 2 хворих: в однієї пацієнтки – асимптомну форму, в іншої – мішану. Рівень загального кальцію не перевищував 2,72 ммоль/л, паратгормону – 87 пг/мл. Первинний гіперпаратиреоз був спричинений аденомою прищитоподібної залози в одному випадку та гіперплазією – в іншому.

Пацієнтці Г., віком 31 рік, виконали тиреоїдектомію та центральну лімфаденектомію з приводу мультифокального МРЩЗ, для клінічного спостереження пацієнтка не з'являлася. Через 11 років у хворої виникли скарги на періодичний головний біль, який супроводжувався підвищеною пітливістю та відчуттям страху, підвищенням АТ до 150/100 мм рт. ст., артеріальний тиск погано коректувався гіпотензивними препаратами, під час УСГ і КТ виявили утворення діаметром 60 мм у правій наднирковій залозі. Пацієнтка звернулася до нас у клініку, під час огляду у неї виявлено множинні гангліоневроми язика, а також з'ясовано, що пацієнтка має випорожнення один раз на тиждень. Виконано іригоскопію та встановлено діагноз "хвороба Гіршпрунга". Базальний і стимульований рівні кальцитоніну були в межах норми, під час УСГ шиї локальних ознак рецидиву хвороби не виявлено. Рівні адреналіну та норадреналіну у 5,2 разу перевищували норму. На підставі цих даних у хворої діагностували синдром МЕН 2b. Перед хірургічним втручанням хвора отримувала α -адреноблокатор (празозин) протягом 5 днів. Пацієнтці виконано лапароскопічну правобічну адреналектомію. За результатами морфологічного дослідження діагностовано феохромоцитому з ознаками малігнізації – ділянки некрозу та початкові прояви інвазії у капсулу. У поопераційний період у хворої розвинулася артеріальна гіпотензія, яка вимагала постійного введення вазопресорів протягом 48 годин. Пацієнтка та її син перебувають під постійним клінічно-лабораторним спостереженням протягом 5 років – контроль АТ, визначення рівня кальцитоніну, УСГ шиї та заочеревинного простору; свідчень рецидиву хвороби немає. Згідно з повідомленнями літе-

ратури, МРЩЗ має агресивніший перебіг у хворих на синдром МЕН 2b [2, 5], хоча у нашому випадку немає даних щодо рецидиву МРЩЗ після первинного хірургічного лікування.

Ми обстежили всіх близьких родичів хворих на МЕН 2 синдром: контроль АТ, визначення базального рівня кальцитоніну, іонізованого кальцію, УСГ шиї та заочеревинного простору. У сестри однієї з пацієнток виявили підвищені рівні базального кальцитоніну (450 пг/мл), іонізованого кальцію (1,41 ммоль/л) і паратгормону (121 пг/мл), жодних клінічних виявів ПГПТ не було. Під час УСГ візуалізовано вузол у правій частці щитоподібної залози та утворення розміром 14 мм у проекції лівої нижньої прищитоподібної залози. Хворій виконано тиреоїдектомію, центральну лімфаденектомію з приводу МРЩЗ і видалено аденому прищитоподібної залози.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти, у яких діагностовано будь-який компонент синдрому МЕН 2, надто МРЩЗ або феохромоцитому, підлягають всебічному обстеженню з метою виявлення цього синдрому.

2. У родичів хворих, у яких діагностували МЕН 2 синдром, слід визначати рівні кальцитоніну, катехоламінів, кальцію, виконувати УСГ шиї та заочеревинного простору з метою діагностики МЕН синдромів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bordi C. Multiple endocrine neoplasia (MEN)-associated tumours / Bordi C. // Digestive and Liver Disease. – 2004. – Vol. 36, №1. – P. 31-34.
2. Lee N.C. Multiple endocrine neoplasia type 2B: genetic basis and clinical expression / Lee N.C., Norton J.A. // Surgical Oncology. – 2000. – №9. – P. 111-118.
3. Iler M.A. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A: A 25-Year Review / Iler M.A., King D.R., Ginn-Pease M.E., O'Dorisio T.M., Sotos J.F. // Journal of Pediatric Surgery. – 1999. – Vol.34, №1. – P. 92-97.
4. Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical features and screening / Raue F., Frank-Raue K., Grauer A. // Endocrinology and Metabolism Clin of North Am. – 1994. – Vol. 23, №1. – P. 137-156.
5. Norton J.A. Multiple endocrine neoplasia type IIb the most aggressive form of medullary thyroid carcinoma / Norton J.A., Froome L.C., Farrell R.E., Wells S.A. // Surgical Clinics of North America. – 1979. – Vol. 59, №1. – P. 109-18.

РЕЗЮМЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа

**Н.И. Бойко, М.П. Павловский, В.В. Хомяк,
Ю.П. Довгань, Я.И. Гаврыш, Р.В. Кеминь**

Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) – наследственное заболевание, которое характеризуется синхронным или метасинхронным возникновением доброкачественных (аденома, гиперплазия) или злокачественных опухолей в эндокринных органах. Наличие медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы – обязательное условие диагностики МЭН 2 синдрома. Целью исследования была своевременная диагностика и оптимальное хирургическое лечение больных с МЭН 2 синдромом. На протяжении последних 10 лет (1999-2009 гг.) в клинике диагностировали синдром МЭН 2 у 5 больных, из них две женщины были родными сестрами. У всех пациентов выявляли медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитому. У двух больных феохромоцитома была двусторонней, а клиническое течение характеризовалось бескризовой умеренной артериальной гипертензией. Первичный гиперпаратиреоз наблюдали у 2 больных. Сделан вывод, что у близких родственников больных синдромом МЭН 2 необходимо определять уровни кальцитонина, катехоламинов, кальция, проводить ультрасонографию шеи и забрюшинного пространства с целью диагностики МЭН синдромов.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, первичный гиперпаратиреоз.

SUMMARY

Type 2 multiple endocrine neoplasia

**N. Boiko, M. Pavlovsky, V. Khomyak,
Yu. Dovgan, Ya. Gavrysh, R. Kemin**

Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome – is a hereditary disease which is characterized by synchronous or metachronous development of benign (adenoma, hyperplasia) or malignant tumors in the endocrine organs. The presence of medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma are mandatory requirements of MEN 2 syndrome. The purpose of our study was to perform timely diagnosis and optimal surgical treatment of patients with MEN 2 syndrome. Over the past 10 years (1999-2009 years) in the clinic of Surgical Department №1, we have diagnosed the syndrome of MEN type 2 in 5 patients, of whom two women were sisters. In all cases we observed medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. Two patients had bilateral pheochromocytoma, and the clinical course was characterized with mild arterial hypertension. Primary hyperparathyroidism was observed in 2 patients. Conclusion: in the near relatives of patients with syndrome of MEN 2, you must measure calcitonin, catecholamines, calcium, conduct ultrasound examination of the neck and retroperitoneal space for diagnosis of MEN syndrome.

Key words: multiple endocrine neoplasia syndrome, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism.

Дата надходження до редакції 10.01.2011 р.