

Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(3): 41–43
Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(3): 41–43
УДК:616.43/.45-006-036.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2А ТИПА

Мария Игоревна Силкина, Вера Андреевна Красовская

Кафедра эндокринологии

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Россия

Аннотация. В статье описано клиническое наблюдение семейного синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа, выявленного у родных брата и сестры в форме синдрома Сиппла — сочетания феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы и первичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: синдром множественных эндокринных неоплазий 2А типа, синдром Сиппла, феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз

Для цитирования: Силкина М. И., Красовская В. А. Клинический случай семейного синдрома множественных эндокринных неоплазий 2А типа. Верхневолжский медицинский журнал. 2024; 23(3): 41–43

CLINICAL OBSERVATION OF FAMILY SYNDROME OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIAS TYPE 2A

M. I. Silkina, V. A. Krasovskaya

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The article describes a clinical observation of a familial syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2A, identified in siblings in the form of Sipple's syndrome — a combination of pheochromocytoma, medullary thyroid cancer and primary hyperparathyroidism.

Key words: multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A, Sipple's syndrome, pheochromocytoma, medullary thyroid cancer, primary hyperparathyroidism

For citation: Silkina M. I., Krasovskaya V. A. Clinical observation of family syndrome of multiple endocrine neoplasias type 2A. Upper Volga Medical Journal. 2024; 23(3): 41–43

Введение

Нейроэндокринные опухоли — гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами, в ряде случаев они могут протекать в виде комбинированного поражения одновременно нескольких эндокринных желез, формируя множественную эндокринную неоплазию (МЭН).

Одним из ее вариантов является синдром Сиппла (синдром МЭН 2 типа) — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающееся в популяции с частотой 1 : 30 тыс. населения [1, 2]. Представляет собой сочетание двусторонней феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) и опухолей паращитовидных желез (ПЩЖ). Генетическая основа синдрома — точечная мутация в RET-проонкогене, который локализуется в парацентромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы [1–3]. Выделяют синдром МЭН 2А, кото-

рый более распространен (90 % пациентов с МЭН 2), а также синдром МЭН 2В (5–10 % всех случаев) — более агрессивный вариант. Самая частая причина смерти больных с МЭН 2 — МРЩЖ [3, 4]. При МЭН 2А клинические проявления манифестируют в возрасте от 2 до 25 лет в зависимости от типа мутации [5]. Чаще всего МРЩЖ является постоянным признаком МЭН 2 типа и, по данным литературы, встречается в 97–100 % наблюдений. Наличие феохромоцитомы и гиперпаратиреоза при МЭН 2А менее стабильно и составляет 60–80 % и 20–25 % соответственно [6].

Разновидности МЭН 2А типа:

- классический (полный) вариант — сочетание МРЩЖ, феохромоцитомы и гиперплазии или аденомы ПЩЖ;
- семейная изолированная медуллярная карцинома ЩЖ, которая редко сочетается с другими опухолями;
- МЭН 2А типа с первичным амилоидозом кожи проявляется добавлением красно-коричневых

зудящих высыпаний в виде узелков/пятен между лопатками или на голенях;

- сочетание МЭН 2А типа с болезнью Гиршпрунга [1, 2].

Представляем **клиническое наблюдение** случая МЭН 2А пациентов, добровольно подписавших информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

В 2022 году в поликлинику ГБУЗ ОКБ обратились родные брат (Э.К., 35 лет) и сестра (А.К., 27 лет) с жалобами на повышение артериального давления (АД). В анамнезе у обоих узловой зоб. Наследственностьотягощена по линии матери – тиреодэктомиа по поводу узлового зоба в 2019 году; со стороны отца – рак щитовидной железы, образования обоих надпочечников и паращитовидных желез (оперирован, МЭН?). Был заподозрен синдром МЭН.

Пациент Э.К. 35 лет. Анамнез: отмечал повышение АД до 300/120 мм рт. ст. в течение 4 лет. При обследовании в 2022 г. на КТ образования надпочечников 10 × 2 × 10 см и 4 × 3 × 4,4 см; конгломерат 5 × 4,6 см и 1,9 × 1,2 см (измененные лимфоузлы?). Кортизол слюны – 6,21 мкг/дл (норма до 6,9); суточная моча на метанефрины – 12 597,1 мкг/сут (норма 8,8–53,3), свободные норметанефрины 5619 мкг/сут (норма 8,8–43); альдостерон 663,9 пг/мл, ренин 184 мкМЕ/мл (норма 3–77,5), креатинин 94 мкм/л, глюкоза 7,9–7,6 мм/л, HbA1c – 6,2 %, ТТГ 0,8 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,2), Т4 св. 16,6 пмоль/л (норма 12–22), ПТГ 188 пг/мл (норма 14,9–56,9), кальцитонин 176 пг/мл (норма 0–8,4), кальций 2,72 мм/л (норма 2,25–2,55). УЗИ ЩЖ: объем 17,5 см³, узел справа 1 × 1,2 см (TR-4), образования в проекции левой и правой нижней, правой верхней паращитовидных желез до 1 см. МРТ головного мозга: демиелинизирующий процесс (дифференцируемый с неопластическим). Выполнена торакофренолюмболапаротомия справа (22.03.2023 г.). Лапароскопическая адреналэктомия слева (06.04.2023 г.). В послеоперационном периоде была назначена заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в связи с развитием первичной хронической надпочечниковой недостаточности (ПХНН): флудрокортизон 0,1 мг – 1/4 таб., гидрокортизон 15 мг утром + 10 мг в обед + 5 мг вечером; бисопролол 10 мг – 2р/д; валсартан – 160 мг вечером. В период госпитализации в НМИЦ Эндокринологии (март 2023 года): ПТГ 38,9 пг/мл (норма 14,9–58,9), кальцитонин 5,31 пг/мл (норма 0–8,4), кальций общий 2,35 мм/л, альбумин 42 г/л, скорректированный кальций 2,3 мм/л, креатинин 119 мкм/л, глюкоза 5,0 мм/л, ТТГ 16,6 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,2), кальций в суточной моче 1,94 ммоль/сут (норма 2,5–7,5), фосфор в суточной моче 40,09 ммоль/сут (норма 12,9–42). Увеличена доза левотироксина до 225 мкг/сут. Таким образом, был выставлен диагноз: E31.8 МЭН 2А типа. Билатеральная феохромоцитома, смешанный тип секреции, вторичная артериальная гипертензия 3 степени, вторичный сахарный диабет. Медуллярный рак щитовидной железы T1NxMx. Первичный гиперпаратиреоз. Состояние в исходе торакофренолюмболапаротомии справа 22.03.2023, лапароскопической адреналэктомии слева 06.04.2023

с исходом в ПХНН. Состояние в исходе тиреодэктомии по поводу медуллярного рака с микрохирургической пластикой периферического нерва и центральной лимфаденэктомией (pT1b(m)N 1a(2/2)Nx), удаления аденом ПЩЖ (02.06.2023). Послеоперационный гипотиреоз, гипопаратиреоз. МРТ головного мозга от 16.07.2023: картина демиелинизирующего процесса (?) в сравнении с 30.11.2022 – количество очагов не изменилось. Диагноз: G37.9 Демиелинизирующая болезнь ЦНС неуточненная (МР-верифицированная).

Пациентка А.К., 27 лет. Анамнез: отмечала повышение АД до 140/80 мм рт. ст. в течение года, наблюдалась у кардиолога, получала гипотензивную терапию. При обследовании (2022 год): РЭА 7,43 нг/мл (норма 0–5), кортизол слюны менее 1,5 мкг/дл (норма до 6,9), МДП кортизол 44,7 ммоль/л, ренин 184,3 мкМЕ/мл (норма 3–77,5), альдостерон 58,7 пг/мл (норма 14,9–56,9), суточная моча на свободные метанефрины 4908 мкг/сут (норма 8,8–53,3), свободные метанефрины 1724 мкг/сут (норма 8,8–43), кальцитонин 165,5 пг/мл (норма 0–9,52), глюкоза 6,5–7,0 мм/л, HbA1c 5,4 %, ТТГ 3,5 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,2), Т4 св. 15,8 пмоль/л (норма 12–22), кальций 2,66 мм/л, альбумин 50,5 г/л, скорректированный кальций 2,45 мм/л. По данным КТ: объемные образования надпочечников, вероятно ФХЦ (исключить неопластический генез) справа 9,2 × 9,3 × 10,3 см, слева 1,6 × 1,2 см. УЗИ ЩЖ: объем 9,6 см³, справа образование 5 × 3 мм, слева 7,5 × 6 мм и 4,5 × 3 мм (TR-3); слева прилежит образование 12 × 7 мм (ПЩЖ). Госпитализация в НМИЦ Эндокринологии (март–апрель 2023 года), где была выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа (13.04.2023). В послеоперационном периоде проявлений ПХНН нет. Терапия Доксазозин 1 мг 2р/д; бисопролол 2,5 мг утром. АД до 120/60 мм рт. ст., в весе стабильна. Установлен диагноз: E31.8 МЭН 2А типа: билатеральная феохромоцитома, гетерозиготная мутация p. Cys634 Arg 1 в I1 зоне. Состояние в исходе лапароскопической адреналэктомии справа (13.04.2023). Медуллярный рак щитовидной железы T1xNxMx. Первичный гиперпаратиреоз, бессимптомная форма. Гиперплазия верхних левой и правой ОЩЖ. Вторичная артериальная гипертензия. Сахарный диабет вследствие гиперпродукции катехоламинов.

Запланирована повторная госпитализация в НМИЦ Эндокринологии для оперативного лечения МРЩЖ.

Обсуждение

В данном случае имеет место полная форма синдрома Сиппла (МЭН 2А) у родных брата и сестры: феохромоцитома, медуллярный рак ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз. Заболевание верифицировано результатами генетического исследования. На сегодняшний день в России не ведется медико-статистические наблюдения распространенности нейроэндокринных опухолей, что усложняет анализ результатов лечения и разработку алгоритмов диагностики. Однако по данным отечественной литературы семейные случаи синдрома Сиппла не так уж редки [7–9].

Заключение

Пациентам показано пожизненное динамическое наблюдение у эндокринолога, прием ЗГТ.

Список источников

1. Доказательная эндокринология: руководство для врачей / под ред. П.М. Камачо, Х. Гариба, Г.В. Сайзмора. Москва: «ГЭОТАР-Медиа». 2023: 574–575, 587–595; ISBN 978-5-9704-7035-0.
2. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р., Кронберг Г.М. Эндокринология по Вильямсу. Полиэндокринопатии и паранеопластические синдромы: избранные главы 39–43 / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва: «ГЭОТАР-Медиа». 2019: 53–80; ISBN 978-5-9704-4952-3.
3. Шепелькевич А.П., Кондратович В.А., Леонова Т.А., Дыдышко Ю.В., Соседкова А.В., Градуша А.В., Лузан А.М. Междисциплинарные аспекты ведения пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в рамках синдрома МЭН 2А типа. Междисциплинарные аспекты эндокринной патологии. Рецепт: Специальный выпуск. 2021; 24 (2): 7–26.
4. Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Вабалайте К.В. Профилактическая тиреоидэктомия у детей из семей с синдромами МЭН как метод предупреждения медуллярного рака щитовидной железы. Педиатр. 2017; 8 (5): 5–11. doi: 10.17816/PED855-11
5. Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2011; 57 (6): 2126.
6. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Петеркова В.А., Полякова Е.Ю., Смрщок В.Н., Залетаев Д.В. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2. Проблемы эндокринологии. 2003; 49 (2): 37–43.
7. Романчишен А.Ф., Краснов Л.М., Колосюк В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа (синдром Сиппла) в одной семье. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001; 160 (4): 93–97.
8. Припачкина А.П., Подвязников С.О., Васин И.А., Колтаков Ю.А., Пестрикова А.Ф. Случай синдрома Сиппла и наследственного медуллярного рака щитовидной железы как компонента множественной эндокринной неоплазии (MEN-II-синдром) Онкология. 2006; 8 (3): 38–39.
9. Сергийко С.В., Привалов В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи (продолжение 50-летнего наблюдения). Эндокринная хирургия. 2015; 9 (3): 44–48. doi: 10.14341/serg2015344-48

Силкина Мария Игоревна (контактное лицо) — ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; maria.i.silkina@yandex.ru

Поступила в редакцию / The article received 13.05.2024.

Принята к публикации / Was accepted for publication 02.09.2024.