

Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1)

Липатенкова А.К.*, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Кочатков А.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН, И.И. Дедов)
Институт хирургии им.А.В. Вишневского Министерства здравоохранения РФ, Москва
(директор – академик РАМН, В.А. Кубышкин)

Резюме. Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1 типа, синдром Вермера) – группа гетерогенных наследственных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез. МЭН 1 отличается вариабельностью сочетания различных клинических проявлений, в литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках синдрома. Мы представляем описание клинического случая синдрома Вермера, особенностью которого является неклассическая манифестация заболевания с пролактин-секретирующей макроаденомы гипофиза, последовательное присоединение гиперпаратиреоза и гипогликемического синдрома вследствие гиперпроинсулинемии. *Ключевые слова:* синдром Вермера, МЭН 1, пролактинома, пролактин, гиперпаратиреоз, инсулинома, проинсулин

Clinical case: multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1)

Lipatenkova A.K.*, Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Kochatkov A.V.

Resume. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1, Wermer syndrome) – group of a heterogeneous inherited diseases, caused by hyperplasia or neoplasia of several endocrine glands. The phenotype of MEN1 is broad, and over 20 different combinations of endocrine and non-endocrine metabolic manifestations have been described. This case demonstrates multiple formations of endocrine organs, starting non-classical with macroprolactinoma resistant to dopamine agonists therapy, other endocrine disorders developed gradually eventually: hyperparathyroidism and hypoglycemia caused by pancreas lesions, produced proinsulin in high levels. *Keywords:* Wermer syndrome, MEN 1, prolactinoma, prolactin, hyperparathyroidism, insulinoma, proinsulin

*Автор для переписки/Correspondence author – a.lipatenkova@gmail.com

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1 типа, синдром Вермера) – группа гетерогенных наследственных заболеваний, в основе патогенеза которого лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез, в основном нейроэктодермального происхождения. Причиной МЭН 1 являются мутации в гене менина, расположенном в длинном плече хромосомы 11 (11q13), мутации идентифицируются у 70–95% пациентов с данным синдромом [1]. Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим клеточный цикл и транскрипцию. Недостаточность менина приводит к гиперплазии, а отсутствие менина – к опухолевой трансформации клеток. Частота МЭН 1 составляет 1 случай на 30 000 населения [2]. Синдром характеризуется высокой пенетрантностью, первые патологические симптомы развиваются у 50% пациентов к 20 годам и у 95% пациентов – в возрасте старше 40 лет [3].

МЭН 1 отличается вариабельностью сочетания различных клинических проявлений, в литературе описано более 20 различных комбинаций эндокрин-

ных и метаболических нарушений в рамках данного синдрома [4–5]. Наиболее часто синхронно или последовательно развиваются опухоли парашитовидных желез – в 95% случаев, желудочно-кишечного тракта – в 30–80%, аденогипофиза – в 15–90% [6]. Реже диагностируются новообразования тимуса, легких, щитовидной железы, надпочечников, яичников. Большинство новообразований в рамках МЭН 1 синдрома являются доброкачественными, клиническая картина заболевания как правило обусловлена гормональной гиперсекрецией или проявлением «масс-эффекта», однако при МЭН 1 остается высокий риск злокачественной прогрессии этих опухолей. Лидирующее место среди причин смертности занимают энтеропанкреатические гастриномы и карциноиды бронхов и тимуса. Средняя продолжительность жизни для пациентов с синдромом МЭН 1 ниже чем в общей популяции и составляет 55,4 года для мужчин и 46,8 лет для женщин.

Поражение островковых клеток поджелудочной железы с развитием симптомов гормональной гиперсекреции, приводящее к множественным

метаболическим нарушениям (в том числе патологическим изменениям углеводного обмена) проявляется, как правило, после 40 лет и характеризуется множественностью и вариабельностью размеров новообразований. Изолированная гиперплазия панкреатических клеток встречается редко. Энтеропанкреатические опухоли способны продуцировать различные гормоны: инсулин, проинсулин, глюкагон, соматостатин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, кальцитонин, нейротензин, грелин, хромогранин А или Б [7]. Среди опухолей поджелудочной железы при МЭН 1 преобладают клинически гормонально-неактивные образования (80% случаев), а из гиперфункционирующих неоплазий — инсулиномы (10–25%), реже — виомы, глюкагономы, гастриномы, крайне редко — синдромы Кушинга, акромегалии. Характерными признаками инсулиномы являются нарушения углеводного обмена в виде частых гипогликемических состояний, повышение показателей сывороточного или плазменного инсулина (проинсулина) и С-пептида. Симптомы гипогликемии разнообразны и зависят от целого ряда причин: размера опухоли, секреции клетками инсулина или проинсулина, длительности заболевания, частоты приступов, индивидуальной чувствительности центральной нервной системы к снижению уровня глюкозы крови. Наличие множественных эндокринных аденом в ткани поджелудочной железы обуславливает высокий риск рецидивов у пациентов с МЭН 1 синдромом после проведенного оперативного лечения (например, гипогликемического синдрома в 42%, по сравнению с 3% в спорадических случаях) [8].

Диагностика синдрома МЭН 1 представляет значительные трудности, что, прежде всего, связано с множественным поражением и частым развитием микроаденом и гиперплазии эндокринной ткани органов-мишеней, приводящих к разнообразным метаболическим нарушениям по сравнению со спорадическими опухолями.

Мы представляем описание клинического случая синдрома Вермера, особенностью которого является неклассическая манифестация заболевания с пролактин-секретирующей макроаденомой гипофиза, последовательное присоединение симптомов гиперпаратиреоза и нарушения углеводного обмена вследствие гиперпроинсулинемии.

Пациентка П. 32 лет, поступила в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ в феврале 2012 года с жалобами на низкий уровень глюкозы крови, затрудненное пробуждение по утрам, чувство голода, общую и мышечную слабость, частые головокружения, все симптомы купировались приемом сладких продуктов.

Из анамнеза известно, что начало заболевания характеризовалось развитием метаболических нарушений в виде избыточной массы тела с последующим присоединением симптомов олигоменореи/амеи, неврологических проявлений. В возрасте 16 лет пациентка обратилась за консультацией к гинекологу с жалобами на нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи, частые головные боли,

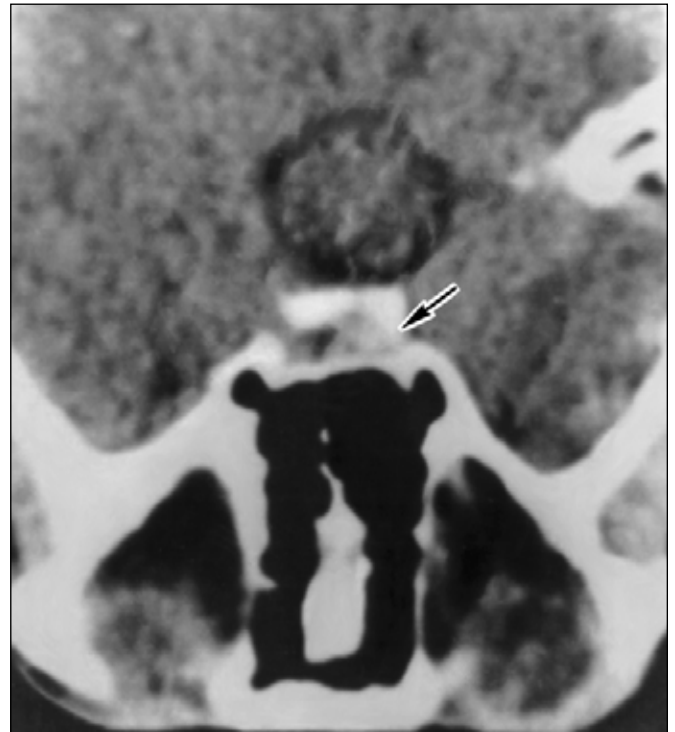


Рис. 1. Макроаденома гипофиза с супра- и инфраселлярным распространением.

периодические головокружения. При обследовании по месту жительства выявлена гиперпролактинемия 6000 мМЕ/мл (референсные значения 60–510), макроаденома гипофиза по результатам компьютерной томографии (рис. 1). Длительный период (в течение 4-х лет) пациентка получала лечение агонистами дофамина — бромкриптином, каберголином, нормализации уровня пролактина при этом не отмечалось (пролактин сохранялся в пределах 2000–8000 мЕД/мл). Медицинская документация относительно размеров опухоли на фоне проводимого лечения отсутствует. В 2002 году выполнена трансназальная аденомэктомия, в связи с отсутствием нормализации уровня пролактина в послеоперационном периоде терапия каберголином продолжена. Несмотря на последовательное увеличение дозы каберголина до 10 мг в неделю, гиперпролактинемия сохранялась (максимальный уровень 18000 мМЕ/мл), что указывало на наличие резистентной аденомы. Нормопролактинемии удалось достичь после повторной трансназальной аденомэктомии в возрасте 30 лет — резекции опухолевой ткани из полости турецкого седла и кавернозного синуса.

Первичный гиперпаратиреоз диагностирован в возрасте 28 лет, в анализах крови паратгормон 204,1 пг/мл (15,0–65,0), гиперкальциемия до 2,8 ммоль/л (2,10–2,55). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы справа книзу и латерально от нижнего полюса правой доли щитовидной железы выявлялось образование размерами 2,2х1,0х1,0 см с четкими контурами, «дольчатое», пониженной эхогенности, слева за верхней и средней третью доли — два прилежащих друг к другу образования, размерами 1,2х0,6х0,6 см и 0,9х0,5х0,4 см — пониженной эхогенности. Данные образования расценены как множественные аденомы (гиперплазии) правой нижней и левой верхней околощитовидных желез.

Учитывая наличие пролактиномы в анамнезе, верификацию первичного гиперпаратиреоза поставлен клинический диагноз множественной эндокринной неоплазии 1 типа и выполнена тотальная резекция 4 паращитовидных желез с аутотрансплантацией наименее измененной железы в мышцу левого предплечья. Согласно протоколу гистологического исследования подтверждена гиперплазия ацидофильных и главных светлых и темных клеток околощитовидной железы, а также выявлена фолликулярная аденома щитовидной железы, имеющая смешанное микро- и нормофолликулярное строение, окруженная капсулой, без признаков инвазии. Послеоперационный период осложнился гипокальциемией с выраженным судорожным синдромом, тошнотой и рвотой, потребовавшими внутривенного введения больших доз глюконата кальция, в последующем пациентка переведена на таблетированные препараты кальция и активных метаболитов витамина Д.

Генетически синдром МЭН 1 подтвержден в возрасте 29 лет, посредством ПЦР метода обнаружена мутация гена R415X. Через год у родной сестры пациентки диагностирован гиперпаратиреоз мягкого течения, по результатам проведенного генетического исследования выявлена та же мутация в гене MEN1, что подтвердило семейную форму синдрома.

Гормонально-неактивные образования в обоих надпочечниках и головке поджелудочной железы выявлялись в течение последних двух лет до настоящего обращения пациентки (уровни кортизола, инсулина, С-пептида, метанефрина и норметафрина сохранялись в пределах референсных значений).

В рамках госпитализации в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ в феврале 2012 года для подтверждения диагноза инсулиномы у пациентки с верифицированным МЭН 1 синдромом и частыми гипогликемическими состояниями проведена проба с голоданием, завершена через 9 часов в связи с развитием гипогликемического синдрома, сопровождаемого головокружением, головными болями, спутанностью сознания, снижением уровня глюкозы до 1,8 ммоль/л. Исходно и в конце пробы показатели С-пептида и инсулина оставались в пределах референсных значений, однако отмечалось значительное повышение уровня проинсулина до 29 ммоль/л (норма 0,7–4,3). Также в гормональном анализе крови отмечалось повышение кортизола в утренние часы до 664,2 нмоль/л при сохранении нормальных показателей в суточной моче, что было расценено как компенсаторная гиперкортизолемиа вследствие гипогликемии.

По результатам инструментальных методов исследования определялись два образования в головке и хвосте поджелудочной железы диаметром 0,8 и 2,5 см соответственно. Для решения вопроса об объеме оперативного лечения (выяснения гормональной активности выявленных образований) проведен селективный забор крови из вен портальной системы (рис. 2). После катетеризации портальных вен получен градиент концентрации инсулина и С-пептида в дистальных отделах, что доказывало наличие гормональной актив-

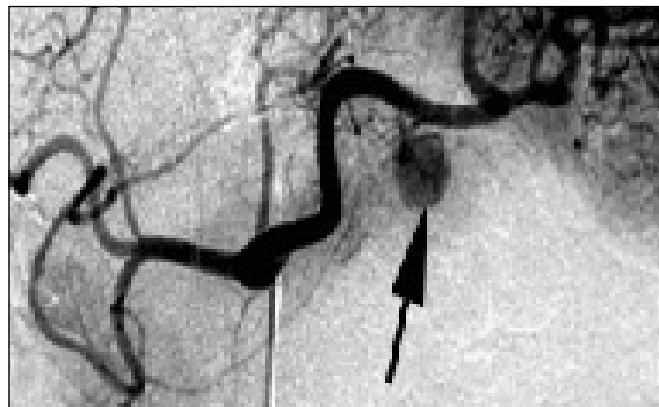


Рис. 2. Целиакография, мезентерикография, ангиография печеночной вены артериостимулированной вены. Артериография чревного ствола, мезентериальных артерий, печеночных вен. Повышение градиента инсулина и С-пептида в дистальных отделах.

ности образования в хвосте поджелудочной железы. Полученные результаты позволили провести орган-сберегающую операцию с сохранением тела и головки поджелудочной железы, что значительно сократило сроки реабилитационного периода и позволило избежать назначения инсулинотерапии. В отсутствие медикаментозной терапии в послеоперационном периоде показатели углеводного обмена оставались в норме. При гистологическом исследовании была подтверждена доброкачественная природа образования.

При дальнейшем наблюдении в течение 1 года показатели гликемии, С-пептида, инсулина, кортизола, паратгормона сохраняются в пределах нормы, тем не менее, уровень проинсулина умеренно повышен до 6–7,8 пмоль/л. В настоящее время пациентка получает терапию препаратами активных метаболитов витамина Д и кальция с достижением стойкой нормокальциемии. Учитывая наличие образований в обоих надпочечниках, в головке поджелудочной железы не исключается приобретение ими гормональной активности в дальнейшем. Требуется динамическое наблюдение, проведение гормональных анализов для выявления патологических изменений на ранних стадиях.

Данный клинический случай демонстрирует множественные неоплазии эндокринных органов, клинические симптомы которых развивались постепенно в течение 17 лет. Примечательно неклассическое начало заболевания с макропролактиномы, резистентной к терапии агонистами дофамина, с последующим присоединением симптомов гиперпаратиреоза и выраженного гипогликемического синдрома вследствие проинсулиномы.

Для синдрома МЭН 1 характерны множественные эндокринные и как следствие метаболические нарушения, однако в настоящее время эффективная профилактика или успешное превентивное лечение отсутствуют. Учитывая высокую пенетрантность заболевания и риск злокачественной прогрессии неоплазий, наибольшее значение имеет своевременная диагностика с выделением симптомов, как характерных для классической опухолевой триады, так и редких образований, входящих в состав синдрома. Нельзя переоценить важность генетического подтверждения диагноза и обследование родственников.

Для исключения или ранней диагностики гормональной активности образований поджелудочной железы (наиболее часто встречающихся инсулином) необходимо определение уровней инсулина, проинсулина и С-пептида при выявлении образований поджелудочной железы. Введение в широкую клиническую

практику ангиографических методов с определением градиента уровней гормонов позволяет проводить орган-сберегающие операции. Своевременная диагностика и лечение синдрома МЭН 1 позволит значительно увеличить продолжительность и качество жизни данных пациентов.

Литература

1. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Bauters C, Porchet N, Aubert JP, Emy P, Cadiot G, Delemer B, Chabre O, Niccoli P, Leprat F, Duron F, Emperauger B, Cougard P, Goudet P, Sarfati E, Riou JP, Guichard S, Rodier M, Meyrier A, Caron P, Vantyghem MC, Assayag M, Peix JL, Pugeat M, Rohmer V, Vallotton M, Lenoir G, Gaudray P, Proye C, Conte-Devolx B, Chanson P, Shugart YY, Goldgar D, Murat A, Calender A. Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J HumGenet* 1998;63:455–467.
2. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2008;17:439–459.
3. Skarulis MC. Clinical expression of MEN1 at NIH. *AnnInternMed*. 1998;129:484–494.
4. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(1):43–83.
5. Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, Mullendore ME, Whitten I, Skarulis MC, Simonds WF, Mateo C, Crabtree JS, Scacheri PC, Ji Y, Novotny EA, Garrett-Beal L, Ward JM, Libutti SK, Richard Alexander H, Cerrato A, Parisi MJ. Santa Anna-A S, Oliver B, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:189–198.
6. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *NatRevCancer* 2005;5(5):367–375.
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx, Falchetti BA, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Jr., Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin. EndocrinolMetab* 2001;86:5658–5671.
8. Madeira I, Terris B, Voss M. et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumors of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998;43:422–427.

Липатенкова А.К.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: a.lipatenkova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Пигарова Е.А.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Рожинская Л.Я.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: rozh@endocrincentr.ru
Кочатков А.В.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: kochatkov@mail.ru