НЕКЛАССИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1 ТИПА

© Е.Е. Бибик*, Е.А. Абойшева, А.С. Матюшкина, А.К. Еремкина, М.В. Дегтярев, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, Н.Г. Мокрышева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) — орфанное заболевание, обусловленное метахронным развитием образований эндокринных и неэндокринных органов. Первым наиболее частым проявлением заболевания является первичный гиперпаратиреоз, однако также возможна манифестация с других компонентов. Ввиду широкой вариабельности клинического течения настороженность в отношении данной патологии должна проявляться врачами разных специальностей.

На примере представленного клинического случая неклассической манифестации синдрома МЭН-1 освещаются трудности установления диагноза, тактика комплексного обследования и лечения основных компонентов синдрома. Своевременное проведение лабораторно-инструментальной и генетической диагностики играет важную роль в профилактике осложнений заболевания, повышении качества жизни и улучшении прогноза пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром МЭН 1; синдром Вермера; инсулинома; гипогликемия; нейроэндокринные опухоли; гиперпаратиреоз.

NON-CLASSICAL MANIFESTATION OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1

© Ekaterina E. Bibik*, Lizaveta A. Aboishava, Anna S. Matyushkina, Anna K. Eremkina, Mikhail V. Degtyarev, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) is the orphan disease caused by the metachronous tumors of endocrine and non–endocrine organs. The first most frequent feature of the syndrome is primary hyperparathyroidism, however, manifestation from other components is also possible. Different medical specialists should know about this pathology because its clinical course is often varied.

This clinical case of non-classical manifestation of MEN-1 demonstrates the difficulties of diagnostics, comprehensive examination and treatment of the main components of the syndrome. Timely laboratory, instrumental and genetic diagnostics plays an important role in the prevention of complications, improving the quality of life and prognosis of patients.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1; Wermer's syndrome; insulinoma; hypoglycemia; neuroendocrine tumors; hyperparathyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) — термин, объединяющий группу наследственных аутосомно-доминантных синдромов, характеризующихся развитием образований эндокринных и неэндокринных органов. Различают 4 основных типа МЭН (МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2В, МЭН-4), каждый из которых обусловлен определенной генетической аномалией, ответственной за формирование синдрома [1].

Синдром МЭН-1 (синдром Вермера) классически проявляется сочетанным возникновением опухолей или гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ) в 90%, нейроэндокринных новообразований поджелудочной железы (пан-НЭН) — в 30–70% и передней доли гипофиза — в 30–40% случаев. Пенетрантность компонентов синдрома увеличивается с возрастом пациентов. Реже диагностируются опухоли коры надпочечников, НЭН тимуса, бронхов, ангиофибромы лица, коллагеномы, липомы и другие образования [2].

Частота МЭН-1 составляет 1 случай на 30 000 населения [3]. Основой формирования синдрома является мутация в гене *MEN1*, расположенном в длинном плече хромосомы 11 (11q13). Белок менин, кодируемый данным геном, в основном выполняет роль онкосупрессора и обеспечивает контроль клеточного цикла [4].

Компонентом синдрома с наиболее высокой пенетрантностью является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) [5, 6]. В отличие от спорадической формы заболевания для ПГПТ в рамках МЭН-1 характерны ранняя манифестация и полигландулярное поражение ОЩЖ, нередко в виде их гиперплазии [7].

Клиническая значимость пан-НЭН определяется как их гормональной активностью, так и злокачественным потенциалом. По данным проспективного исследования, у 2/3 пациентов с МЭН-1 причина смерти была ассоциирована с основным наследственным заболеванием: лидирующую позицию в структуре смертности заняли пан-НЭН и НЭН тимуса [8]. Среди опухолей поджелудочной железы у пациентов с МЭН-1 примерно в 50% случаев

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023
Received: 04.09.2023. Accepted: 13.09.2023.
CC BY NC ND

встречаются гормонально-неактивные образования, в 40% — гастриномы, в 10% — инсулиномы. Опухоли из PP-клеток, секретирующие панкреатический полипептид, глюкагономы и ВИПомы диагностируются достаточно редко [9]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., пан-НЭН делят на высокодифференцированные НЭН (исходя из значений митотического индекса и Ki-67 G1, G2, G3), нейроэндокринные карциномы (G3), смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии [10]. Стадия G1 характеризуется наличием менее 2 митозов на 10 полей зрения высокого разрешения и индексом Ki-67 <3; G2 — 2–20 митозов на 10 полей зрения и Ki-67 от 3 до 20; G3 — более 20 митозов на 10 полей зрения и Ki-67 >20. Прогноз пациента определяется функциональной активностью и патоморфологическими признаками опухоли. Так, например, показано, что у пациентов с гормонально-неактивными пан-НЭН раньше обнаруживаются метастазы в печени, чем у больных с инсулиномами [11]. Таким образом, при определении тактики лечения пан-НЭН в рамках МЭН-1 необходим персонализированный подход с учетом различных характеристик образования.

Среди пациентов с МЭН-1 аденомы гипофиза чаще встречаются у женщин. Разработка клинических рекомендаций и внедрение скрининга изменили фенотип выявляемых образований аденогипофиза: так, в описанных в последнее десятилетие когортах пациентов преобладают микроаденомы. Наиболее часто отмечается развитие гормонально-неактивных аденом и пролактином [12, 13].

В условиях отсутствия специфических методов лечения (генной, клеточной терапии) не теряет своей актуальности вопрос раннего выявления пациентов с МЭН-1 для проведения своевременного обследования и лечения. Мы представляем клинический случай неклассической манифестации синдрома МЭН-1 с инсулин-секретирующей пан-НЭН и последующим формированием опухолей ОЩЖ, надпочечника, печени, гипофиза и средостения, отражающий трудности установления диагноза, определения тактики обследования и лечения основных компонентов синдрома.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В 15 лет у пациентки Л. впервые диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК). С 28 лет, несмотря на курсы консервативной терапии, отмечались частые рецидивы заболевания, в возрасте 30 лет в связи с рубцово-язвенной деформацией привратника и луковицы ДПК проведена ваготомия с пилоропластикой по Финнею.

Тогда же пациентка стала отмечать приступы слабости, головокружения, учащенного сердцебиения и эпизоды кратковременной потери сознания. Симптомы в основном проявлялись утром натощак и купировались частыми приемами пищи (не реже чем 1 раз в 3 ч). В 1996 г. в возрасте 34 лет у женщины впервые была заподозрена инсулинома. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости на границе головки и тела поджелудочной железы (ПЖ) было визуализировано новообразование размерами 29×15 мм. В ходе госпитализации в специализированном стационаре по данным непрерывного суточного мониторинга гликемии и теста с голоданием была подтверждена инсулинома (уровень гликемии в 22:00 и в 7:00 составлял 1,8 и 2,2 ммоль/л соответственно). Было удалено два образования — в области головки и на границе тела и хвоста ПЖ, выявленное при интраоперационном УЗИ (размерами около 6 мм). По результатам гистологического исследования диагностирован карциноид без клеточного полиморфизма. В послеоперационном периоде гликемия в течение дня сохранялась в референсном диапазоне (5,2–6,8 ммоль/л).

В течение последующих 19 лет пациентка чувствовала себя удовлетворительно, к врачам не обращалась. Ухудшение состояния отметила с весны 2015 г. (в возрасте 53 лет), когда возобновились эпизоды потери сознания на фоне зарегистрированных гипогликемий. По результатам МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением визуализированы три объемных образования ПЖ: на границе головки и тела (21 мм в диаметре), на границе тела и хвоста (9 мм) и в хвосте (18 мм). Кроме того, было выявлено объемное образование правого надпочечника с неровными контурами, размерами 35×29×34 мм. Признаков регионарной лимфаденопатии и отдаленного метастазирования не наблюдалось. Результаты лабораторных исследований на момент данного обследования неизвестны. С учетом рецидива инсулиномы в том же году произведена повторная лапаротомия, энуклеация опухолей ПЖ. Согласно заключению морфологического исследования операционного материала, образования соответствовали пан-НЭН Grade 1, количество митозов 3x50 HPF.

В 2019 г. в ходе проведения планового лабораторного обследования было зафиксировано повышение уровня гастрина (467 пг/мл (13–115)), что расценено как следствие длительного приема ингибиторов протонной помпы, дальнейшей диагностики не проводилось.

В июне 2021 г. пациентке 59 лет была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки для исключения COVID-19-ассоциированной пневмонии, по результатам которой случайно выявлено новообразование в передневерхнем средостении размерами 18×11×52 мм.

В сентябре 2021 г. во время госпитализации в эндокринологическое отделение по месту жительства установлен ПГПТ: паратгормон (ПТГ) 26,77 пмоль/л (1,6–6,9), гиперкальциемия (кальций общий 3,13 ммоль/л (2,15–2,55)), гипофосфатемия (фосфор 0,68 ммоль/л (0,81–1,45)). По результатам рентгеновской денситометрии (DXA) диагностирован остеопороз (L1–L4 до -4,0 SD, в шейке бедренной кости до -2,4 SD по Т-критерию). При УЗИ шеи определялись множественные крупные узловые образования щитовидной железы, ОЩЖ достоверно не визуализированы. Исследован уровень кальцитонина — менее 2 пг/мл. При повторной МСКТ органов грудной клетки в переднем средостении подтверждено наличие кистозно-солидного образования неправильной вытянутой формы размерами 18×15×74 мм и плотностью около 17 HU. При МСКТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием определялось образование в латеральной ножке правого надпочечника без существенной динамики размеров, а также образование хвоста ПЖ размерами 5×6 мм. Клиническое течение заболевания пациентки (последовательность выявления новообразований и проведенное хирургическое лечение) суммировано на рисунке 1.

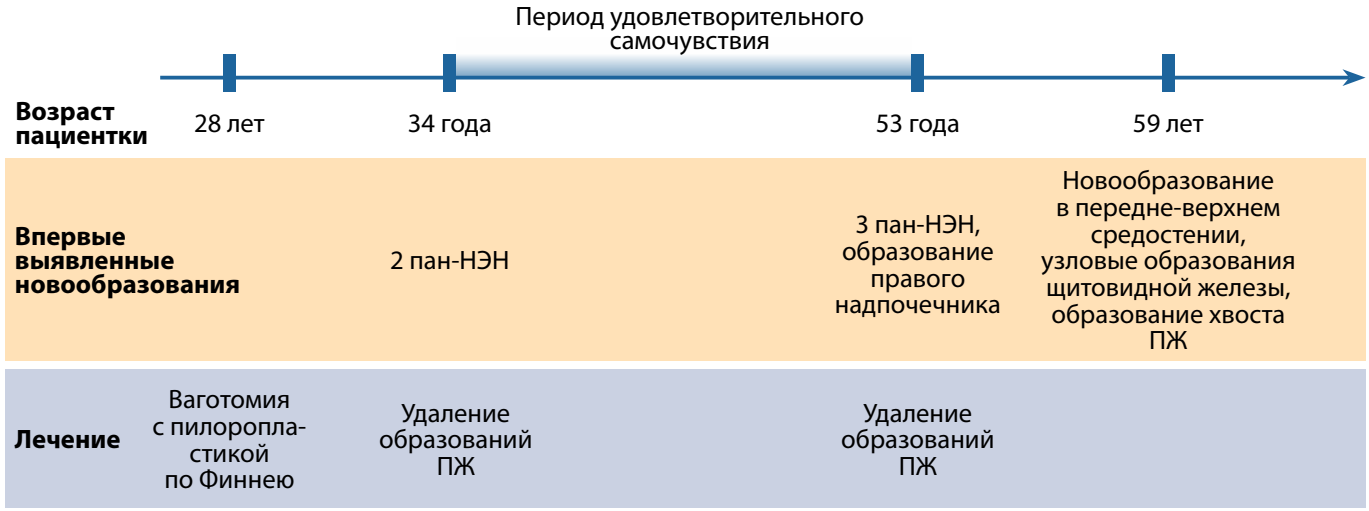

Рисунок 1. Клиническое течение заболеваний пациентки до госпитализации в НМИЦ эндокринологии.

Данные обследования в условиях ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

В конце 2021 г. в возрасте 59 лет пациентка Л. была впервые госпитализирована в отделение патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с клиническим диагнозом синдрома МЭН-1. При объективном осмотре отмечены ограничение подвижности в крупных суставах, увеличение щитовидной железы, в правой доле которой пальпировался узел около 1 см. Впервые прослежен отягощенный наследственный анамнез: отец, родной брат и сын пациентки страдали язвенной болезнью желудка; по отцовской линии у тети — мочекаменная болезнь, у бабушки — рак матки и легкого.

Принимая во внимание данные анамнеза и ранее проведенных диагностических исследований, в условиях отделения выполнено комплексное обследование компонентов синдрома МЭН-1.

По результатам лабораторных анализов был подтвержден ПГПТ (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные показатели, полученные в ходе госпитализации в НМИЦ эндокринологии

Показатель	Результаты	Референсные значения
Показатели крови		
ПТГ, пг/мл	**329,1**	15–65
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	**2,81**	2,15–2,55
Креатинин, мкмоль/л	55,8	50–98
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	98	
Пролактин, мЕд/л	**916,6**	69–340
Пролактин биоактивный, мЕд/л	**396**	58–290
ИПФР 1, нг/мл	183,2	17–238
Инсулин, мкЕ/мл	18,4	2,6–24,9
С-пептид, нг/мл	3,13	1,1–4,4
Гастрин, пг/мл	**707,0**	13,0–115,0
Хромогранин А, нмоль/л	3,5	<2,00
Гликированный гемоглобин, %	6,2	4–6
Глюкоза, ммоль/л	**7,3**	3,1–6,1
Альдостерон, в покое лежа, пмоль/л	381	48,7–653,7
Прямой ренин	9,4	2,8–39,9
Кортизол в рамках ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	48,1	менее 50,0
Показатели анализов суточной мочи		
Кальций, ммоль/сут	**13,9**	2,5–8
Кортизол, нмоль/сут	**804**	100–379
Норметанефрин, мкг/сут	238	35–445
Метанефрин, мкг/сут	57,8	25–312

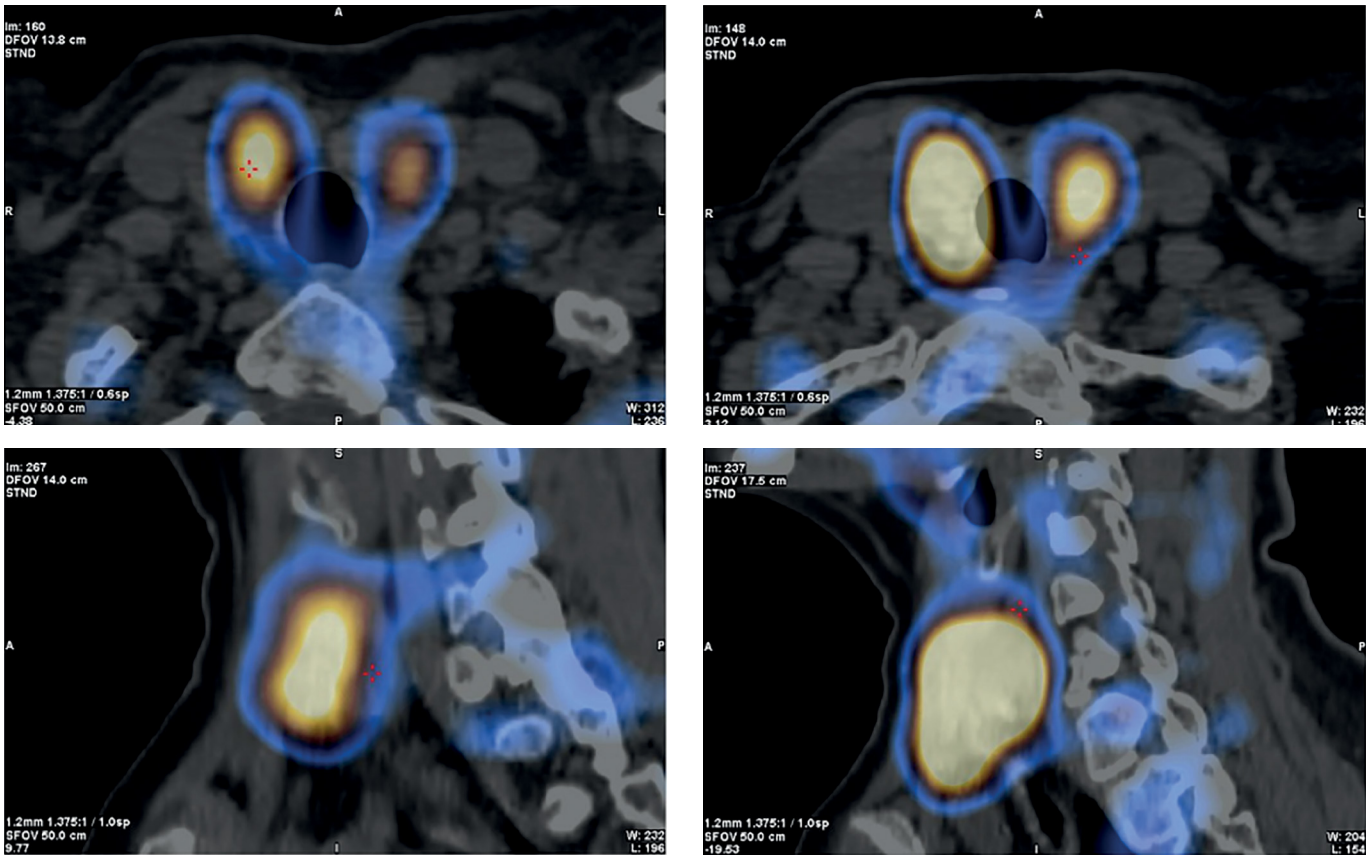

Рисунок 2. Сцинтиграфия околощитовидных желез с ОФЭКТ-КТ.

При топической диагностике ПГПТ (УЗИ, МСКТ с контрастированием, пункционная биопсия интратиреоидного узла со смывом на ПТГ, сцинтиграфия с ОФЭКТ-КТ) выявлены образования правых (верхней размерами 1,1×0,6×0,9 см, нижней 1,5×1,0×0,6 см, интратиреоидной 2,1×1,2×0,5 см) и левой верхней (1,8×1,1×0,8 см) ОЩЖ (рис. 2). Изменения структуры щитовидной железы были представлены узловым образованием правой доли с неровным контуром до 1,5 см в наибольшем измерении, фокальными изменениями обеих долей железы.

Проведена комплексная оценка тяжести ПГПТ: фильтрационная функция почек сохранялась удовлетворительной, данных за нефролитиаз и нефрокальциноз не получено. По результатам DXA минеральная плотность лучевой кости была снижена до -4,7 SD по Т-критерию. При гастроскопии выявлен эрозивный гастродуоденит и эзофагит. С учетом необходимости дооперационной подготовки, тяжести костных нарушений и в целях коррекции гиперкальциемии пациентке выполнена подкожная инъекция деносумаба 60 мг со значимым субъективным улучшением состояния.

В ходе МРТ головного мозга впервые была визуализирована микроаденома правых отделов гипофиза размерами 4×5 мм (рис. 3). Оценивалась ее гормональная

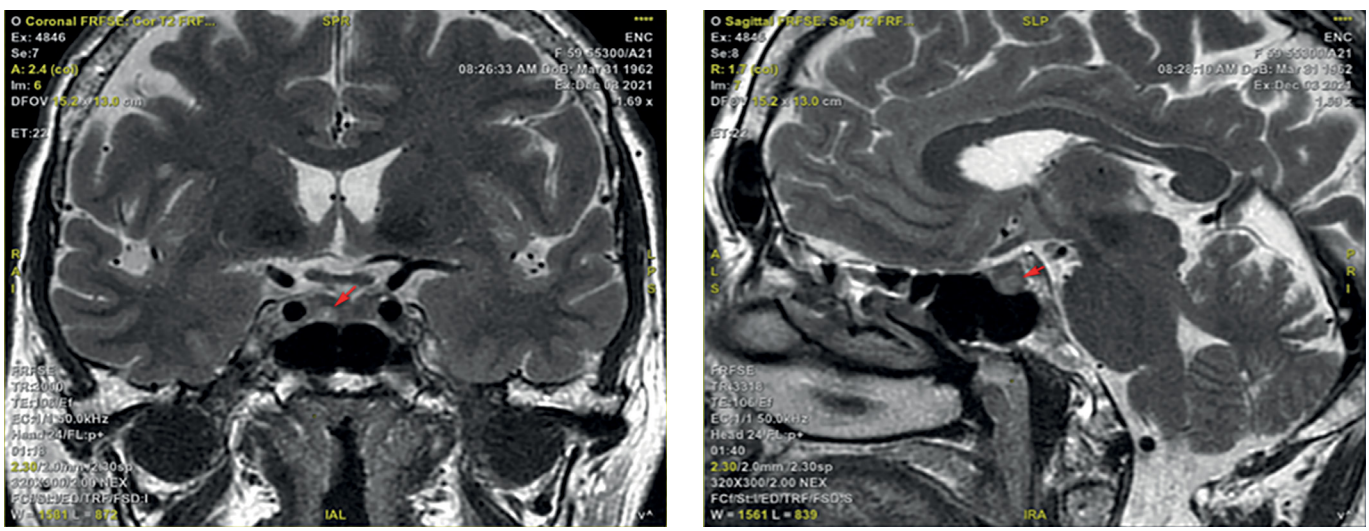

Рисунок 3. МРТ головного мозга во фронтальной и сагиттальной проекциях. Красными метками отмечено образование гипофиза.

активность: уровень инсулиноподобного фактора роста 1 типа — в пределах референсного интервала, отмечено повышение общего и биоактивного пролактина, более вероятно вторичного характера, медикаментозная коррекция гиперпролактинемии.

По результатам МСКТ брюшной полости впервые выявлено гиперваскулярное образование сегмента S_{IV} печени размерами 13×10×12 мм, а также множественные гиперваскулярные образования головки, тела, хвоста ПЖ размерами до 10 мм (рис. 4), образование правого надпочечника с ровными четкими контурами 46×39×41 мм, плотностью 22 HU в центральной части, где отсутствуют признаки накопления контрастного препарата, и контрастированием пристеночного компонента 29/29/67/32 HU в нативную/артериальную/венозную/отсроченную фазы контрастирования соответственно (абсолютный процент вымывания контраста — 92%, относительный процент вымывания контраста — 52%). По контуру образования надпочечника определялись гиперваскулярные участки плотностью 108 HU, а также участки, плохо вымывающие

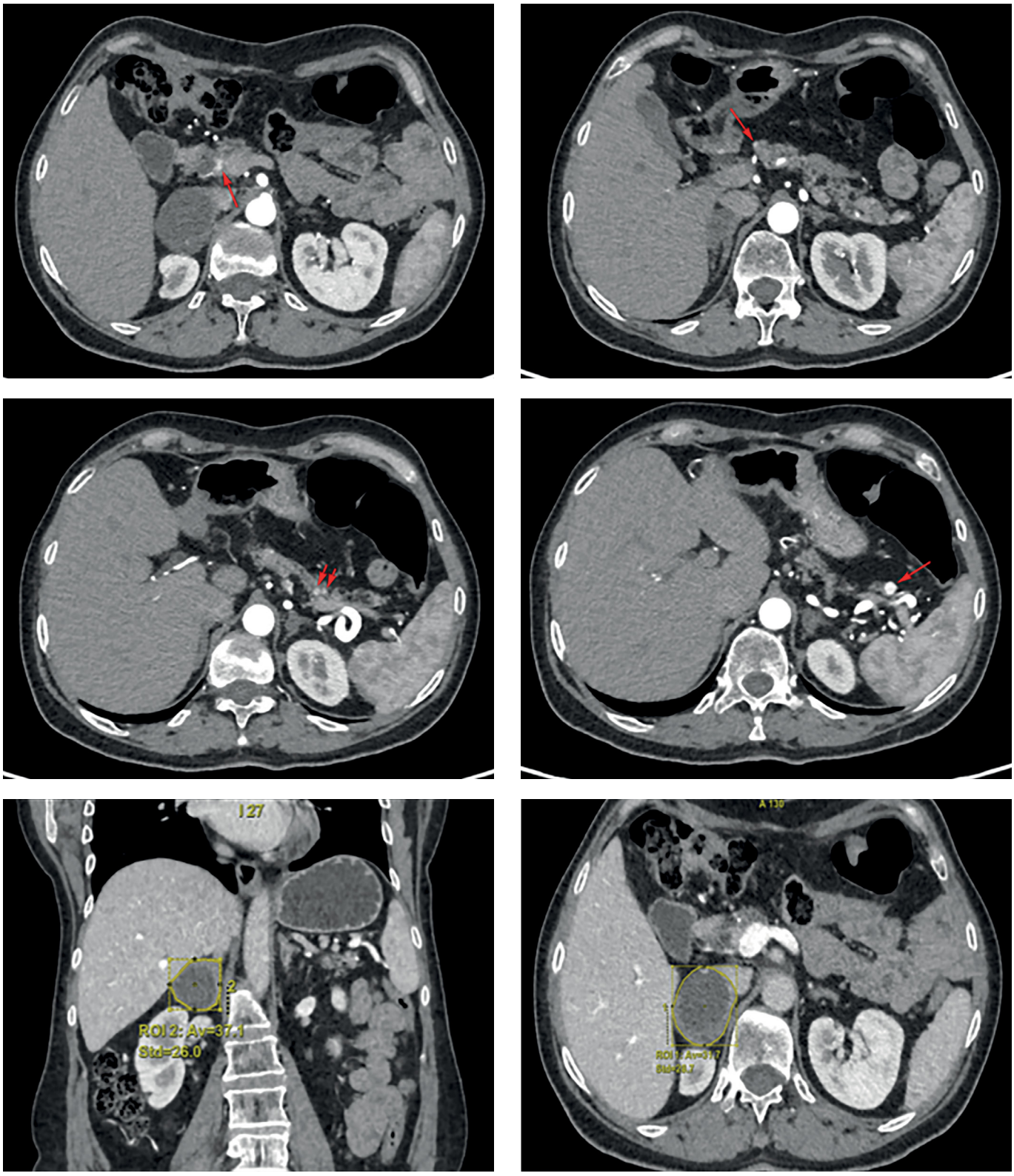

Рисунок 4. МСКТ органов брюшной полости. Красными стрелками отмечены образования ПЖ. Желтым контуром отмечено образование правого надпочечника.

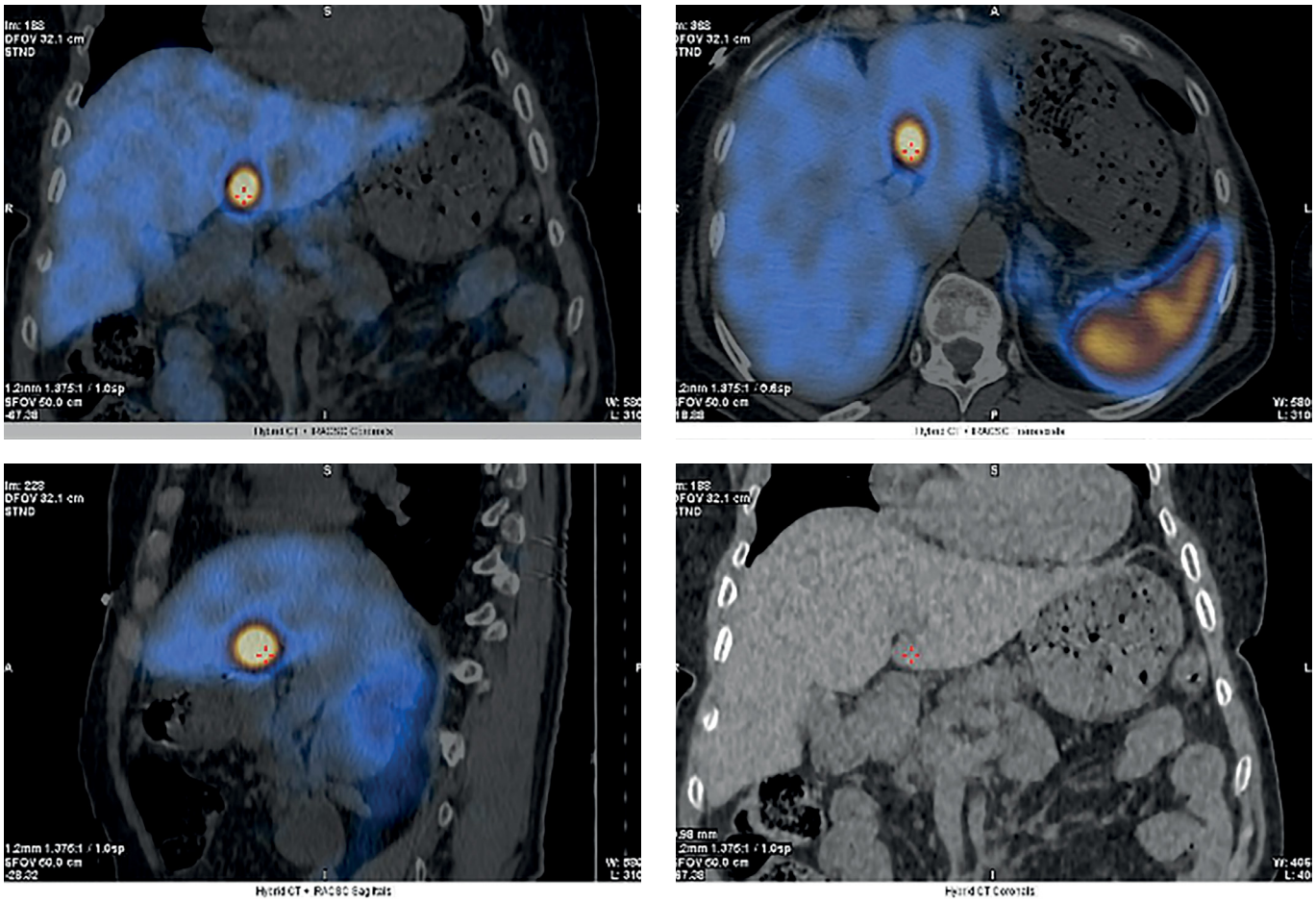

Рисунок 5. Сцинтиграфия с Tc99m–Тектротидом с ОФЭКТ/КТ. Красными метками отмечен очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов.

контрастный препарат. Также отмечена узелковая гиперплазия левого надпочечника.

По результатам лабораторного обследования гормональная активность новообразования надпочечника была исключена. Также выявлены нарушенная гликемия натощак (табл. 1) на фоне нормальных значений инсулина и С-пептида и повышение маркеров НЭО (хромогранина А, гастрина).

Для уточнения природы множественных новообразований и определения лечебной тактики выполнена диагностическая соматостатин-рецепторная сцинтиграфия всего тела и ОФЭКТ/КТ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc-Тектротид. В ходе исследования выявлен очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Образования переднего средостения, правого надпочечника, головки, тела и хвоста поджелудочной железы радиофармпрепарат не накапливали (рис. 5).

Для генетической верификации МЭН-1 синдрома выполнено секвенирование *MEN1*, обнаружена замена c.1417G>T в гетерозиготном состоянии. За время госпитализации пациентки были определены уровни ПТГ и кальция крови у ее сына и дочери (без отклонений), дополнительно было рекомендовано исследование измененного экзона. Позже по результатам генетического анализа подтверждено наличие мутации в *MEN1* у сына пациентки, ему показано комплексное обследование.

На основе полученных данных пациентке Л. были рекомендованы первоначально хирургическое лечение ПГПТ и далее дообследование в условиях специализированного онкологического стационара для определения тактики в отношении других НЭН.

Тотальная паратиреоидэктомия с экстрафасциальной тиреоидэктомией была выполнена через несколько месяцев. На вторые сутки после операции уровень ПТГ снизился до 7,89 пг/мл, кальций общий крови — до 2,5 ммоль/л. По данным морфологического исследования послеоперационного материала диагностированы множественные аденомы ОЩЖ, включая интратиреоидно расположенную, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, многоузловой макро-микрофолликулярный зоб, хронический гранулематозный тиреоидит. В послеоперационном периоде пациентке назначена терапия левотироксином натрия в дозе 125 мкг/сут, а также препаратами кальция (кальция карбонат 500 мг 2–6 раза/сут) и витамина D (альфакальцидол 1 мкг 2 раза/сут и колекальциферол 4000 МЕ 1 раз/сут).

Рекомендации при выписке и дальнейшее наблюдение

Спустя год после хирургической операции на органах шеи у Л. подтвержден хронический гипопаратиреоз (на фоне лечения препаратами кальция и активного метаболита витамина D ПТГ 14,7 пг/мл, альбумин-скорректированный кальций крови 2,26 ммоль/л). Отмечена положительная динамика минеральной плотности костей осевого скелета при отсутствии переломов, однако в связи с сохранением выраженного остеопороза рекомендовано продолжить ранее получаемую антирезорбтивную терапию. По результатам

лабораторно-инструментального обследования размеры всех ранее диагностированных НЭН существенно не изменились, как и их гормональная активность. Пациентке повторно рекомендована консультация врача-онколога. В настоящее время продолжаются наблюдение и коррекция лечения под контролем врача-эндокринолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время эксперты международных медицинских сообществ сходятся во мнении, что ранняя верификация синдрома МЭН-1 является залогом благоприятного прогноза для пациентов [9, 14].

К сожалению, часто установление диагноза происходит спустя 10 лет и более со времени первых проявлений синдрома. По данным итальянского регистра пациентов с МЭН-1, средний возраст постановки диагноза составлял 55,1±13,3 года (от 25 до 76), что на 14 лет превышало средний возраст манифестации первого компонента синдрома (41,55±14,2 года (от 24 до 66)) [15]. При этом первоначальная клиническая картина у больных может значительно различаться. Согласно когортному исследованию Goudet P. et al., включающему 160 пациентов с синдромом МЭН-1 в возрасте до 21 года, ПГПТ был первым проявлением заболевания у 75% человек, аденома гипофиза — у 34%, нефункционирующая пан-НЭН — в 9% случаев, инсулинома — в 12%, гастринома в 2% и НЭН тимуса в 1% [16].

Когда должен быть заподозрен МЭН-1 синдром? В соответствии с международными рекомендациями, опубликованными в 2012 г., диагноз может быть установлен клинически в случае выявления двух и более «классических» компонентов МЭН-1, а также у больных с одним МЭН-1-ассоциированным новообразованием при наличии родственника первой линии родства с генетически подтвержденным диагнозом. Таким пациентам должно быть рекомендовано проведение генетического тестирования для верификации диагноза. Кроме того, генетическое исследование целесообразно у пациентов с ПГПТ в возрасте до 30 лет; с полигландулярным поражением ОЩЖ; с гастриномой или множественными пан-НЭН в любом возрасте; у пациентов при наличии двух и более «неклассических» компонентов МЭН-1 [17]. Согласно консенсусу европейского общества по НЭН, МЭН-1 также должен быть заподозрен при диагностировании инсулиномы в возрасте до 20 лет [18].

В представленном клиническом случае у пациентки Л. наследственное заболевание могло бы быть установлено еще в возрасте 34–35 лет при выявлении множественных пан-НЭН. Важное значение в то время имел бы сбор подробного семейного анамнеза. Однако диагноз был подтвержден только спустя 25 лет, к сожалению, уже при развитии множественных осложнений различных компонентов синдрома. В случае генетической верификации заболевания в молодом возрасте активный регулярный скрининг других компонентов позволил бы провести их лечение на ранних стадиях. Согласно зарубежным рекомендациям, пациентам с синдромом МЭН-1 целесообразно выполнять ежегодное лабораторное обследование с оценкой биохимических показателей и гормонов ОЩЖ, гипофиза, ПЖ и ЖКТ, а также инструментальный скрининг основных локализаций НЭН: ежегодное МРТ или МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, грудной полости — раз в 1–2 года, МРТ гипофиза — раз в 3 года [17]..

В общей популяции НЭН составляют около 1–2% опухолей ПЖ, 95% из них спорадические, и только 5% возникают в рамках генетических заболеваний, таких как МЭН-1, синдром фон Гиппеля-Линдау, туберозный склероз и др. [19]. Пан-НЭН, включая инсулиномы, при наследственных синдромах, как правило, множественные, развиваются в более молодом возрасте и отличаются большими размерами к моменту диагностики, по сравнению со спорадическими новообразованиями [20]. Редкость и вариабельность клинических проявлений патологии обуславливает трудности разработки и оценки эффективности стандартизированных протоколов лечения, оптимальной тактики динамического наблюдения пациентов.

Предпочтительным методом лечения инсулиномы при отсутствии нерезектабельных метастазов является хирургическое удаление вне зависимости от наличия у пациента мутации *MEN1* [18]. Тогда как при спорадических новообразованиях рекомендуется энуклеация опухоли, при МЭН-1 синдроме объем операции определяется индивидуально в зависимости от наличия других пан-НЭН. Согласно международному консенсусу по лечению НЭН ПЖ и двенадцатиперстной кишки, рекомендуется воздерживаться от проведения панкреатодуоденальной резекции ввиду высоких периоперационных рисков, а также развития эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖ в послеоперационном периоде [21]. По данным описания 31 пациента с МЭН-1 после панкреатодуоденальной резекции у пяти из них (16,1%) в последующем сформировался панкреатический свищ, у 7 (22%) развился панкреатогенный сахарный диабет, у 6 (19%) отмечалась недостаточность экзокринной функции ПЖ [22]. Медикаментозная терапия при инсулиномах используется в основном в целях предоперационной компенсации состояния пациента, при сохранении симптоматики заболевания после нерадикального хирургического лечения или наличии нерезектабельных метастазов. Применяются аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), в международной практике также используется диазоксид [21].

В отношении гормонально-неактивных пан-НЭН, которые позже были выявлены у нашей пациентки, тактика лечения определяется индивидуально. Хирургическое лечение рекомендовано при образованиях размером более 20 мм или демонстрирующих значительный рост при обследовании в динамике [19,21]. Тщательная оценка соотношения риска и пользы хирургического лечения, вероятности прогрессирования заболевания необходимы при рассмотрении возможности активного динамического наблюдения за пациентом. Одним из наиболее важных прогностических факторов в отношении ожидаемой продолжительности жизни является наличие метастазов новообразования [21]. Так, при сравнении больных с пан-НЭН с метастатическим поражением печени и пациентов без метастазов показатели 5- и 10-летней выживаемости от момента установления диагноза у первых составили 65% и 50% соответственно против 95% и 86% у вторых [23].

Выявленный у нашей пациентки очаг в S_{IV} печени с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов может являться метастазом или первичной НЭН и требует дальнейшего дообследования. Аналогичная тактика предпринята и в отношении других новообразований (тимуса, надпочечника). Отсутствие захвата радиофармпрепарата ^{99m}Tc-Тектротид по результатам сцинтиграфии не исключает их нейроэндокринный характер, а свидетельствует о низкой экспрессии или отсутствии рецепторов к соматостатину 2 подтипа и требует верификации, например, биопсии и морфологического исследования ткани [24]. Для оценки метаболической активности (агрессивности) выявленных образований возможно выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с ^{18}F-ФДГ. Первичные НЭН тимуса — редкие и достаточно агрессивные новообразования, обычно локализующиеся в переднем средостении и характеризующиеся инвазией в окружающие анатомические структуры. 19–25% всех случаев приходится на МЭН-1 синдром, и зачастую именно эти новообразования служат главной причиной смерти пациентов с наследственным синдромом [25]. Основным методом лечения НЭН тимуса на любой стадии является хирургический, в случаях распространенного процесса возможно применение аналогов соматостатина, ингибиторов тирозин-киназы и других препаратов, лучевой терапии [24]. К сожалению, прогноз при НЭН тимуса неблагоприятный даже при полностью удаленных опухолях из-за высокого риска рецидива или развития отдаленных метастазов: при МЭН-1 5-летняя выживаемость составляет 35% [25]. Первичные НЭН печени также встречаются крайне редко (0,13% от всех НЭН), в литературе описано всего не более 200 случаев. Большинство НЭН печени являются метастатическими очагами опухолей гастроинтестинальной или панкреатической локализации. Хирургическая резекция (анатомическая резекция печени) считается методом выбора, так как потенциально может привести к полному излечению. В случаях, когда первичное поражение печени является неоперабельным, рассматриваются альтернативные варианты лечения, такие как артериальная эмболизация, химиотерапия, лучевая терапия, аналоги соматостатина, трансплантация печени [26]. В последнее время все больше внимания уделяют пептид-рецепторной радионуклидной терапии НЭН различных локализаций, однако ее эффективность и безопасность продолжают изучаться.

Отсроченная диагностика МЭН-1 синдрома у пациентки Л. привела к позднему выявлению ПГПТ с полигландулярным поражением ОЩЖ и развитием выраженного остеопороза с высоким риском переломов, требующего продолжения лечения и в послеоперационном периоде. Согласно результатам зарубежных исследований, костные осложнения у пациентов с МЭН-1-ассоциированным ПГПТ имеют ряд отличий по сравнению со спорадической формой заболевания. На момент подтверждения диагноза ПГПТ у пациентов с МЭН-1 минеральная плотность костей, как правило, ниже. Также после паратиреоидэктомии темпы набора костной массы у них могут быть ниже [25]. Эти особенности предполагают необходимость регулярного длительного комплексного лечения остеопороза у нашей пациентки при поддержании целевых показателей кальциемии.

Третий классический компонент наследственного синдрома в описанном клиническом случае — микроаденома гипофиза. В связи с отсутствием гормональной активности и малыми размерами новообразования прогноз можно определить как благоприятный. Тем не менее пациентке также показан регулярный динамический контроль функций аденогипофиза и размеров аденомы.

Таким образом, ведение пациентов с синдромом МЭН-1 зачастую становится крайне сложной задачей, требующей комплексного подхода и повышенного внимания к различным проявлениям наследственной патологии. Вопрос о потенциальной взаимосвязи между типом мутации *MEN1* и фенотипом заболевания сегодня остается открытым, поэтому изучение данной проблемы является особенно актуальным для определения прогноза пациентов. Эффективное лечение и динамическое наблюдение пациентов с МЭН-1 возможны лишь при тесном взаимодействии высококвалифицированных медицинских специалистов разного профиля (эндокринологов, онкологов, лучевых диагностов и других).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует неклассическую манифестацию синдрома МЭН-1 с инсулиномы с дальнейшим развитием образований ОЩЖ, гормонально-неактивных пан-НЭН, гипофиза, надпочечника, НЭН переднего средостения и печени. Клиническая настороженность и проведение своевременной комплексной диагностики имеют ключевое значение в оказании качественной медицинской помощи этой категории больных. Пациенты должны быть ориентированы на пожизненное динамическое наблюдение в специализированных центрах мультидисциплинарной командой, включающей врачей-эндокринологов и онкологов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования Публикация статьи осуществляется в рамках выполнения государственного задания «Новые генетические предикторы (варианты) опухолевых и неопухолевых эндокринных заболеваний у взрослых методом полноэкзомного секвенирования, в том числе в ядерных семьях», № НИОКТР 123021300096-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Бибик Е.Е.— получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Абойшева Е.А. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Матюшкина А.С. — получение, анализ и интерпретация клинических данных, написание и редактирование статьи; Еремкина А.К. — анализ клинических и литературных данных, написание и редактирование статьи; Дегтярев М.В.— анализ клинических данных, редактирование статьи; Платонова Н.М. — анализ клинических данных, редактирование статьи; Трошина Е.А. — анализ клинических данных, редактирование статьи; Мокрышева Н.Г. — анализ клинических данных, редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в данном журнале.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Thakker RV. *Multiple endocrine neoplasia type 1*. In: *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ: Humana Press; 1967. Vol 290. P. 386-392. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-963-9_39
2. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;(10). doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00339
3. Wasserman JD, Tomlinson GE, Druker H, et al. Multiple endocrine neoplasia and hyperparathyroid-jaw tumor syndromes: Clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(13):e123-e132. doi: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0548
4. Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem Sci*. 2013;38(8):394-402. doi: https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.05.005
5. Pannett AA, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6(4):449-473. doi: https://doi.org/10.1677/erc.0.0060449
6. Trump D, Farren B, Wooding C, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM*. 1996;89(9):653-669. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/89.9.653
7. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2002;17(S2):N18-23.
8. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(3):135-181. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182954af1
9. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: Latest insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133-170. doi: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa031
10. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed.* International Agency for Research on Cancer; 2017.
11. van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM, et al. Prognosis after surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related pancreatic neuroendocrine tumors: Functionality matters. *Surgery*. 2021;169(4):963-973. doi: https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.09.037
12. Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):409-423. doi: https://doi.org/10.1111/cen.14727
13. Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, et al. Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg*. 2020;134(3):1132-1138. doi: https://doi.org/10.3171/2020.1.JNS193538
14. Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *J Endocr Soc*. 2022;6(2):bvac001. doi: https://doi.org/10.1210/jendso/bvac001
15. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, et al. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-359. doi: https://doi.org/10.1007/s12020-017-1234-4
16. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, et al. MEN1 disease occurring before 21 years old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1568-1577. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2014-3659
17. Thakker R V, Newey PJ, Walls G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230
18. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-171. doi: https://doi.org/10.1159/000443171
19. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304
20. Sada A, Habermann EB, Szabo Yamashita T, et al. Comparison Between Sporadic and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1–Associated Insulinoma. *J Am Coll Surg*. 2022;235(5):756-763. doi: https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000307
21. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2020;111(7):609-630. doi: https://doi.org/10.1159/000511791
22. Santucci N, Gaujoux S, Binquet C, et al. Pancreatoduodenectomy for neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: An AFCE (Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne) and GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines) Study. *World J Surg*. 2021;45(6):1794-1802. doi: https://doi.org/10.1007/s00268-021-06005-7
23. Conemans EB, Nell S, Pieterman CRC, et al. Prognostic factors for survival of MEN1 patients with duodenopancreatic tumors metastatic to the liver: Results from the Dmsg. *Endocr Pract*. 2017;23(6):641-648. doi: https://doi.org/10.4158/EP161639.OR
24. Öberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(6):v220-v222. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdq191
25. Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Dis*. 2017;9(S15):S1484-S1490. doi: https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.83
26. Tang Y, Chen X, Lu X, et al. Case report: Primary hepatic neuroendocrine tumor: two cases report with literature review. *Front Oncol*. 2023;13(6):v220-v222. doi: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1225583
27. Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and mineral metabolism phenotypes in MEN1-related and sporadic primary hyperparathyroidism, before and after parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: https://doi.org/10.3390/cells10081895

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бибик Екатерина Евгеньевна** [**Ekaterina E. Bibik**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: https://orcid.org/0000–0001–5952–5846; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Абойшева Елизавета Андреевна [Lizaveta A. Aboishava, MD]; https://orcid.org/0000-0002-0306-6588; eLibrary SPIN 3828-3502; e-mail: lizaveta.aboisheva@gmail.com
Матюшкина Анна Сергеевна [Anna S. Matyushkina]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8265-5809; e-mail: matiuschkinaa@yandex.ru
Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: a.lipatenkova@gmail.com
Дегтярев Михаил Владимирович [Mikhail V. Degtyarev, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5652-2607; eLibrary SPIN: 7725-7831; e-mail: germed@mail.ru
Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6388-1544; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н. [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD];
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru
Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor];
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 04.09.2023. Рукопись одобрена: 13.09.2023. Received: 04.09.2023. Accepted: 13.09.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бибик Е.Е., Абойшева Е.А., Матюшкина А.С., Еремкина А.К., Дегтярев М.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А., Мокрышева Н.Г. Неклассическая манифестация синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа // *Эндокринная хирургия*. — 2023. — Т. 17. — No 3. — С. 61-70. doi: https://doi.org/10.14341/serg12815

TO CITE THIS ARTICLE:

Bibik EE, Aboishava LA, Matyushkina AS, Eremkina AK, Degtyarev MV, Platonova NM, Troshina EA, Mokrysheva NG. Non-classical manifestation of multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine surgery*. 2023;17(3):61-70. doi: https://doi.org/10.14341/serg12815