

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи (продолжение 50-летнего наблюдения)

Сергейко С.В., Привалов В.А.

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

Синдром Сиппла – это второе название синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2а). В 1961 г. J.H. Sipple описал нескольких родственников с медулярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом. Приводим собственное наблюдение.

Ключевые слова: синдром Сиппла, феохромоцитома, гиперпаратиреоз, МЭН-синдром.

The syndrome of multiple endocrine neoplasia type IIA in three generations of one family (continued 50-years of observation)

Sergyiko S.V., Privalov V.A.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Syndrome Sipple is the second name of the syndrome of multiple endocrine neoplasia type II (MEN-2A). In 1961 J.H. Sipple described several relatives with medullary thyroid cancer, feochromotsytoma and hyperparathyroidism. The following observation is presented.

Key words: syndrome Sipple, pheochromocytoma, hyperparathyroidism.

Сочетание медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) и феохромоцитомы, описываемое под названием синдрома Сиппла и являющееся разновидностью синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2а), привлекает к себе все большее внимание клиницистов [1]. В 1961 г. J.N. Sipple описал несколько родственников с МРЩЖ, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом, высказав предположение о наследственном характере этих патологических изменений. Накопленный за прошедшие десятилетия клинический опыт подтвердил, что этот синдром является следствием врожденного аутосомно-доминантного дефекта, проявляется с высокой степенью вариабельности и пенетрантностью, встречается чаще у молодых людей и даже у детей. Первичной манифестацией синдрома МЭН-2а в 97–100% случаев является МРЩЖ, при этом у большинства больных он является

мультицентричным [2]. Второй по частоте опухоли при МЭН-2а является феохромоцитома, которая выявляется у 60–75% больных, причем в 50–80% случаев она является двусторонней. Современная диагностика синдрома МЭН основана на обнаружении генетических маркеров, ответственных за дефект в RET-протоонкогене [3]. Однако возможность проведения таких генетических исследований в большинстве клинических учреждений России ограничена или отсутствует вообще. Диагноз МЭН-синдрома чаще всего основывается на сочетании клинических и анамнестических данных. Немногочисленный опыт лечения этой категории больных в различных хирургических центрах носит описательный характер [4]. В этой связи описание новых клинических наблюдений МЭН-синдрома с анализом тактических и диагностических ошибок и трудностей представляется важным и необходимым.

В Челябинском центре эндокринной хирургии в течение 50 лет ведется наблюдение за родственными членами одной семьи в трех поколениях. Приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Больная У., 59 лет. В 1963 г. в Челябинской областной больнице №1 выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия по поводу МРЦЖ. В последующие годы находилась под наблюдением онколога. В 1971 г. обнаружены метастазы в лимфатические узлы шеи слева. Повторно оперирована (02.04.1971) – произведена экстирпация правой доли щитовидной железы (ЩЖ) и шейная лимфаденэктомия типа Крайля слева. Дополнительно получила курс послеоперационной R-терапии на область шеи. В дальнейшем на протяжении двух лет за медицинской помощью не обращалась, принимала тиреоидин в ТТГ-супрессивных дозах.

С 1973 г. стала отмечать кризовое повышение артериального давления (АД), сопровождавшееся болями в позвоночнике с иррадиацией в нижние конечности и грудную клетку, побледнением кожных покровов, дрожью в теле и повышенным потоотделением. Проводимое лечение было малоэффективным, симпатоадреналовые кризы периодически повторялись. После дообследования в центре эндокринной хирургии в августе 1992 г. выявлена феохромоцитома левого надпочечника и высказано предположение о синдроме Сиппла. 02.08.1992 во время левосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы были выявлены два очага в печени 3–4 см в диаметре, подозрительные на метастазы. Пальпаторная ревизия правого надпочечника очаговых образований не выявила. Данные гистологического исследования – феохромобластома. Послеоперационный период протекал тяжело, сохранялись симптомы гиперадренализма, что расценивалось как следствие метастазов в печени. Через 6 мес состояние ухудшилось, наступила декомпенсация диабета, участились симпатоадреналовые кризы при низком АД.

В 1998 г. при стационарном обследовании выявлена опухоль правого надпочечника, метастазы в печени и теле Th_{IX} позвонка. Из-за распространенности процесса и тяжелого общего состояния оперативное лечение не предпринималось. На фоне консервативной терапии состо-

яние больной постепенно стабилизировалось, и в течение 5 лет она в клинике не обследовалась. В 2003 г. после дообследования и компьютерной томографии брюшной полости предпринята попытка оперативного лечения с целью уменьшения массы опухоли для “смягчения” симпатоадреналовых кризов. Однако выполнена только эксплоративная лапаротомия – опухоль правого надпочечника нерезектабельна, имеются множественные метастазы в печени. В дальнейшем проводилось симптоматическое лечение до 2004 г.

Больная Т., 33 лет (дочь больной У. – 2-е поколение). В 1993 г. обнаружила узловое образование на шее, после консультации хирурга 29.08.1993 ей выполнена гемитиреоидэктомия слева. Гистологически верифицирован МРЦЖ. В послеоперационном периоде чувствовала себя удовлетворительно, принимала тироксин в ТТГ-супрессивной дозе. В 1997 г. через несколько дней после вторых родов развился гипертонический криз с тахикардией, потливостью и обильным мочеиспусканием после приступа. Приступ купировался самостоятельно, за медицинской помощью не обращалась и до 2003 г. чувствовала себя удовлетворительно. В январе 2003 г. на фоне острой респираторной инфекции повторился тяжелый гипертонический криз. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены опухоли обоих надпочечников (справа 58 × 43 мм, слева 75 × 59 мм в диаметре). После дообследования в областном эндокринологическом центре диагностирована двусторонняя феохромоцитома и высказано предположение о семейном варианте МЭН-синдрома. После предоперационной подготовки и стабилизации гемодинамики 08.04.2003 выполнена одномоментная двусторонняя адреналэктомия.

Гистологическое заключение: злокачественные феохромоцитомы обоих надпочечников с расстройствами кровообращения в них, ангиоинвазией и прорастанием в капсулу. В послеоперационном периоде проводилась заместительная гормональная терапия. Через год после операции появилась клиника карциноидного синдрома (диарея, вегетативные кризы, потливость). С 2003 до 2010 г. неоднократно безуспешно обследовалась с целью обнаружения нейроэндокринной опухоли (брюшной полости, забрюшинного пространства, грудной полости, шеи, голов-

ного мозга). В 2007 г. цитологически выявлен рецидив МРЩЖ в оставшейся правой доле ЩЖ (узел 5 × 7 мм). Повторно оперирована – выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия (единственной правой доли ЩЖ). Гистологически подтвержден МРЩЖ. В течение двух лет получала комплексную заместительную гормональную терапию (кортинэфф, преднизолон, тироксин), чувствовала себя удовлетворительно, сохраняла работоспособность. В 2009 г. развился эпизод маточного кровотечения, при обследовании обнаружен рак шейки матки, проведен курс лучевой терапии в условиях онкологического центра. В 2010 г. по поводу перитонита оперирована в городской больнице по месту жительства. Во время операции установлена перфорация подвздошной кишки на фоне болезни Крона – произведена клиновидная резекция кишки. После морфологического исследования резецированного участка кишки высказано предположение о перфорации карциноидной опухоли. Однако реэкспертиза с иммуногистохимическим исследованием не выявила наличия нейроэндокринных клеток в исследуемом препарате и диагноз болезни Крона. Клиника карциноидного синдрома периодически возобновлялась. Выполнена капсульная эндоскопия желудочно-кишечного тракта, при которой выявлены грубые изменения слизистой оболочки подвздошной кишки на протяжении 1 м в виде “булыжной мостовой”, расцененные как проявления болезни Крона. Однако, учитывая ранее проведенную лучевую терапию, нельзя было исключить и проявления лучевого патоморфоза.

В 2011 г. самостоятельно обнаружила быстропрогрессирующее плотное опухолевидное образование на боковой поверхности шеи слева. Уровни кальцитонина и раково-эмбрионального антигена (РЭА) крови не превышали референсных значений. Произведено удаление опухоли боковой поверхности шеи с фасциально-футлярной лимфаденэктомией типа Крайля слева. Гистологическое заключение – метастазы МРЩЖ в лимфоузлы шеи. Через 6 мес после операции развился прогрессирующий лимфостаз нижних конечностей, двусторонний гидронефроз на фоне постлучевого склероза забрюшинной клетчатки (по данным МРТ). Выполнено стентирование обоих мочеточников. Рецидива и метастазов ранее удаленных опухолей не обнаружено. До сентября 2009 г. находилась на симптоматическом лечении.

Семейный анамнез

В 2003 г. впервые обследованы двое детей этой пациентки – внуки первой больной (3-е поколение). У младшего сына (6,5 лет) при пальпаторном и ультразвуковом обследовании патологии ЩЖ не обнаружено. Уровни T_3 , T_4 , ТТГ, тиреокальцитонина были в пределах нормы. Клиники гиперадrenalизма нет, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) надпочечников объемных образований не обнаружено. С профилактической целью получал йодомарин 100 мг/сут, находится под наблюдением хирурга-эндокринолога. У старшего сына (18 лет) ЩЖ уплотнена, диффузно увеличена до 2-й степени. По данным УЗИ ЩЖ дольчатого строения, неоднородной плотности, без узлов. Надпочечники не изменены. Уровни ТТГ, тиреокальцитонина не увеличены. Метанефрины в моче в пределах нормы. От предложенного генетического исследования для подтверждения МЭН-синдрома пациенты отказались. Оба сына взяты под динамическое наблюдение и обследовались в рамках МЭН-синдрома.

Больной Д.Т., 1985 г.р. (3-е поколение – старший сын больной Т.). В 2007 г. при УЗИ ЩЖ обнаружен узел правой доли. Уровни кальцитонина, РЭА, паратгормона крови не повышены. Цитологически – подозрение на папиллярный рак ЩЖ. Выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия (T1N0M0), гистологическое заключение – папиллярный рак ЩЖ. Получает ТТГ-супрессивную терапию, находится под динамическим наблюдением до настоящего времени без проявлений МЭН-синдрома.

Больной Е.Т., 1997 г.р. (3-е поколение – младший сын больной Т.). С 2003 по 2011 г. при наблюдении в рамках МЭН-синдрома патологии эндокринных желез не выявлялось. В 2011 г. впервые отмечено умеренное повышение уровня кальцитонина крови – 14,3 пг/мл. При УЗИ ЩЖ в левой доле не четко определялась гипоэхогенная зона 3 × 4 мм без четких границ. В мае 2013 г. уровень кальцитонина крови резко увеличился до 21,6 пг/мл, при УЗИ ЩЖ в левой доле хорошо визуализировался узел до 7 мм с неровными контурами без четких границ. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым контролем. Цитологическое заключение – МРЩЖ. Произведена тиреоидэктомия (T1N0M0). Гистологическое заключение – МРЩЖ. В послеоперационном периоде получает заместительную терапию тиреоидными гормонами.

В апреле 2015 г. при УЗИ выявлена шейная (югулярная) лимфаденопатия слева, кальцитонин крови – 2,0 пг/мл, паратгормон – 67 пг/мл. Проводится дообследование для решения вопроса о целесообразности селективной шейной лимфаденэктомии.

Обсуждение

Литературные данные и приведенное наблюдение свидетельствуют о трудностях диагностики МЭН-синдрома. Поздняя его диагностика у наших первых пациенток объясняется редкостью патологии, отсутствием современных методов диагностики в прежние годы и настороженности эндокринологов в отношении МЭН-синдрома. В первом клиническом наблюдении феохромоцитомы надпочечников диагностированы с большим запозданием – через 19 лет после появления первых симпатоадреналовых кризов и спустя 29 лет после установления диагноза МРЦЖ. Родственные связи пациенток были установлены поздно (через 40 лет). Необходимо отметить, что МРЦЖ в рамках МЭН-синдрома обладает менее агрессивным течением, чем спорадические формы. Тщательное динамическое наблюдение и обследование детей в рамках МЭН-синдрома позволило своевременно обнаружить папиллярный (данные световой микроскопии) рак ЩЖ у старшего сына (в возрасте 22 года) и МРЦЖ у младшего (в возрасте 16 лет), т.е. через 4 и 10 лет

целенаправленного динамического наблюдения соответственно.

Заключение

При раннем выявлении МЭН-синдрома и своевременном хирургическом лечении прогноз относительно благоприятный.

Информация о финансировании и конфликте интересов

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

От пациентов получено информированное согласие на публикацию деперсонифицированных данных в настоящей статье.

Список литературы

1. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т.59. – №3 – С. 19–26. [Iukina MI, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2013;59(3):19-26. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201359319-26.
2. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-5671. PMID: 11739416.
3. Kloos RT. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. doi: 10.1089/thy.2008.0403. PMID: 19469690.
4. Raue F, Frank-Raue K. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Update. *Horm Res*. 2007;68:101-104. doi: 10.1159/000110589. PMID: 18174721.

Сергийко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация. **Привалов Валерий Алексеевич** – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, хирург высшей категории, профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Российская Федерация.



Сергийко Сергей Владимирович – E-mail: 111III@mail.ru