

Особенности множественной эндокринной неоплазии 1-го типа у пациента 48 лет

Привалов В.А., Сергийко С.В.

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

Приведено уникальное наблюдение нетипичной множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) (смешанный вариант) у мужчины 48 лет, обусловленной наличием у него 9 опухолей и множественных гиперплазий в 8 различных органах (околощитовидных железах, поджелудочной (ПЖ) и щитовидной (ЩЖ) железах, в двенадцатиперстной кишке, легком, желудке, коже, надпочечниках). Особенностью данного случая является медуллярная карцинома ЩЖ, которая обычно ассоциируется с синдромом МЭН-2. У пациента имела место типичная клиника гипогликемического синдрома, однако среди всех исследованных нейроэндокринных опухолей инсулин-продуцирующих клеток не оказалось, что не исключает наличия невыявленной (возможно, очень маленькой) опухоли ПЖ. В то же время известно, что клинические проявления МЭН-1 могут быть обусловлены суммарным эффектом всего комплекса гормонов, продуцируемых одновременно несколькими множественными опухолями.

Ключевые слова: синдром Вермера (МЭН-1), нейроэндокринные опухоли: гастринома, инсулинома, карциноид, медуллярный рак; иммуногистохимия, нейроэндокринные маркеры.

Features of multiple endocrine neoplasia type 1 the patient 48 years

Privalov V.A., Sergiyko S.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Given the unique observation of atypical MEN-1 (mixed version) of a man 48 years old, due to the presence 9 of multiple tumors and hyperplasia in 8 different organs (parathyroid glands, pancreatic and thyroid glands, duodenum, lung, stomach, skin and adrenal glands). The peculiarity of this case is medullary carcinoma of the thyroid gland that is usually associated with the syndrome of MEN-2. The patient had typical clinical hypoglycemic syndrome, however, among all the investigated neuroendocrine tumors of the insulin-producing cells were not available, that doesn't mean there are not revealed (possibly very small) tumors of the pancreas. At the same time, it is known that clinical manifestations of MEN-1 may be due to the cumulative effect of all complex of the hormones produced simultaneously by several multiple tumors.

Key words: Wermer syndrome (MEN-1), neuroendocrine tumor: gastrinoma, insulinoma, carcinoid, medullary carcinoma, immunohistochemistry, neuroendocrine markers.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), впервые описанный Р. Wermer в 1954 г., возникает в результате мутации 11-й хромосомы в перичентрической области (11q13), которая затем наследуется по аутосомно-доминантному типу [1]. МЭН-1 чаще всего манифестирует в 3–4-й декаде жизни, редко после 60 лет. Она обычно характеризуется гиперплазией или неопластической трансформацией двух или более эндокринных желез: одной или всех четырех околощитовидных желез (ОЩЖ), наличием аденомы передней доли гипофиза, одной или множеством нейроэндокринных

опухолей (НЭО) поджелудочной железы (ПЖ) и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) [2, 3]. Реже у пациентов возникают НЭО желудочно-кишечного тракта, тимуса, легких, щитовидной железы (ЩЖ), надпочечников [4]. Клинические проявления МЭН-1, количество и локализация опухолей у разных пациентов различаются. В литературе описано более 20 различных вариантов этого синдрома. Из гиперфункциональных синдромов при МЭН-1 чаще всего встречаются синдромы Золлингера–Эллисона и гиперинсулинизма [5]. Представляем уникальное клиническое наблюдение синдрома МЭН-1.

Клинический случай

Пациент М. 48 лет, поступил в эндокринологическое отделение Челябинской областной клинической больницы (ЧОКБ) с жалобами на слабость, головную боль, повышение артериального давления до 180/100 мм рт. ст., приступы потери сознания и агрессивное поведение. Болен с декабря 2011 г., когда впервые развился приступ потери сознания с ретроградной амнезией. По месту жительства зарегистрирована гипогликемия (сахар крови – 1,2–2,2 ммоль/л). Приступы повторились еще дважды в течение года и купировались введением глюкозы. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в области головки ПЖ выявлено образование до 1,8 см. При транспортировке в ЧОКБ у пациента развилась гипогликемическая кома, купированная внутривенным введением гипертонического раствора глюкозы. Проба с голоданием положительна: в момент приступа потери сознания уровень глюкозы – 1,4 ммоль/л, инсулина – 206,4 мкЕд/мл, С-пептида – 6,26 нг/мл. При дальнейшем обследовании выявлена гиперкальциемия ($Ca_{\text{общ.}}$ – 3,6 ммоль/л; $Ca_{\text{ионизир.}}$ – 1,9 ммоль/л), гипофосфатемия (P – 0,54 ммоль/л) и повышенный уровень паратгормона – 2106,8 пг/мл. Заподозрен синдром МЭН-1. При спиральной компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства: картина внеорганической опухоли брюшной полости, опухоли ДПК и ПЖ (инсулинома). Больной переведен в центр хирургической эндокринологии на базе Челябинской городской клинической больницы №1 (ЧГКБ №1). При дообследовании выявлены две опухоли в луковице ДПК и в области бульбодуоденального перехода (по данным биопсии – карциноиды). При УЗИ шеи и верхнего средостения в проекции левой нижней ОЩЖ обнаружено опухолевидное образование округлой формы, с четкими ровными контурами, гипозоногенной и однородной структурой, размером 28 × 16 × 17 мм, с интенсивным магистральным кровотоком (аденома ОЩЖ). Выявлены множественные нейрофибромы кожи грудной клетки, живота и верхних конечностей. Рентгенологически подтвержден солитарный метастаз в средней доле правого легкого. Выяснить семейный анамнез у пациента не удалось.

Клинический диагноз. Синдром МЭН-1. Первичный гиперпаратиреоз, субклиническая форма, аденома нижней левой ОЩЖ; органический гиперинсулинизм, инсулинома хвоста ПЖ;

карциноидный синдром (стертая форма), карциноиды ДПК; множественные нейрофибромы кожи; метастаз злокачественного карциноида в правое легкое.

12.03.2012. Операция: удаление аденомы ОЩЖ слева; энуклеация узла из правой доли ЩЖ; дуоденотомия, удаление опухолей ДПК и парадуденальной зоны; дистальная резекция ПЖ, спленэктомия.

При срединной лапаротомии в брюшной полости выражено абдоминальное ожирение. Желудок громадных размеров, стенки его утолщены, через серозную оболочку пальпируются грубые гипертрофированные складки слизистой желудка. В луковице ДПК интрамурально определяются два опухолевидных, эластичных, четко отграниченных образования по внутренне-передней стенке. В области дуоденального окна в клетчатке имеется инкапсулированная опухоль, не связанная с ПЖ, расположенная рядом с нисходящей частью ДПК, размерами 7 × 6 см, мягкой консистенции. Головка ПЖ интактна. Выполнена передняя продольная дуоденотомия в области луковицы ДПК над пальпируемым в ее стенке образованием. Под слизистой и субсерозно (в интрамуральном слое) обнаружено два образования плотно-эластической консистенции, размерами 2 × 2,5 и 1,1 × 1,5 см, которые энуклеированы со стороны слизистой. ПЖ диффузно изменена, плотно-дольчатой структуры. При тщательной пальпации в области хвоста в толще железы обнаружено образование до 1,5 см. Предпринята резекция хвоста ПЖ. После резекции ПЖ на операционном столе уровень сахара крови поднялся с 2,0–2,5 до 8 ммоль/л. Показатели Ca и P крови после операции нормализовались (Ca – 1,96 ммоль/л; P – 1,7 ммоль/л).

Послеоперационный период протекал тяжело: уровень сахара крови колебался от 12,7 до 6,8 ммоль/л, периодически снижаясь до 2,3–3,5 ммоль/л. 02.04.2012 диагностирована перфорация задней стенки желудка. Выполнены ушивание дефекта стенки желудка и гастростомия с целью его разгрузки. Интенсивное лечение в условиях реанимационного отделения оказалось неэффективным, и 04.04.2012 больной скончался.

Заключительный клинический диагноз: синдром МЭН-1 (аденома ОЩЖ, первичный субклинический гиперпаратиреоз; инсулинома ПЖ, гиперинсулинизм; карциноиды ДПК, карциноидный синдром; медуллярный рак ЩЖ с метаста-

зом в правое легкое; множественные нейрофибромы кожи, гипертрофический гастрит по типу болезни Менетрие).

Результаты патоморфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований

Все НЭО были положительны к нейроэндокринным маркерам – синаптофизину (Син) и хромогранину А (ХрА).

1. Поджелудочная железа

А) Операционный материал. Множественные узелки 0,5–0,8 см, желтовато-коричневого цвета. При гистологическом исследовании выявлены три нейроэндокринные опухоли: 1 – опухоль сложного строения, где участки из светлых клеток чередуются с участками из темных клеток, окружена капсулой, в которой располагаются скопления нейроэндокринных островков, при ИГХ исследовании большинство клеток продуцируют панкреатический полипептид (ПП), единичные – соматостатин (Сом); 2 – микроопухоли трабекулярного строения, без капсулы, с локальной инвазией окружающей ткани. При ИГХ исследовании в большинстве клеток микроопухолей выявлена продукция глюкагона (Гл), в единичных клетках – Сом и ПП; индекс Ki67 всех опухолей – от 1 до 1,5%, G1.

Б) На аутопсии в ткани ПЖ дополнительно выявлены множественные узелки размером до 0,8 см, плохо отграниченные, серо-желтые. Гистологически опухоль трабекулярного строения, в капсуле, до 30% клеток продуцируют Гл, 5–8% – ПП, индекс Ki67 = 6,5%. Во всех четырех выявленных опухолях ПЖ продукция инсулина и гастрин не обнаружена. В окружающей ткани ПЖ картина незидиобластоза (НЗБ) с большим количеством микроаденом различного калибра и ПП-клеточной гиперплазией островков.

Заключение: множественные (4) высококодифференцированные нефункционирующие НЭО ПЖ, на фоне НЗБ эндокринной ткани ПЖ: 2 глюкагономы, 1 ПП-ома, G1; 1 мультигормональная, G2.

2. Опухоли двенадцатиперстной кишки

На операции в стенке ДПК выявлены две опухоли в капсуле, мягко-эластической консистенции, серовато-желтого цвета, размерами 2 × 2,5 и 1,0 × 1,5 см, обе преимущественно трабекуляр-

ного строения с преобладанием гиалинизированной стромы, в их клетках выявляется интенсивная продукция гастрин, а также виллина и CDX-2 (которые подтверждают их кишечное происхождение); индекс Ki67 = 2 и 2,2%.

Заключение: множественные (2) гастриномы ДПК, G1.

3. Околощитовидные железы

На операции удален узел в капсуле, 2 см, серо-желтый. Аденома ОЩЖ солидного строения из мелких клеток, в которых при ИГХ исследовании выявлена продукция паратгормона, индекс Ki67 = 2%. На аутопсии дополнительно выявлены два узла (в переднем и заднем средостении), 0,6–1,5 см, серо-коричневой окраски, мягкой консистенции, в капсуле, аденома и гиперплазия ОЩЖ из мелких клеток, которые экспрессируют паратгормон, индекс Ki67 менее 1%.

Заключение: аденомы и гиперплазия нижних ОЩЖ.

4. Щитовидная железа

На операции выявлен узел ЩЖ размером 6 × 4 мм, окруженный жировой тканью. Узел представлен двумя разными компонентами: 1) компонент солидно-трабекулярного строения с наличием розеткоподобных структур, по строению мало отличимый от описанных выше опухолей ДПК; его клетки интенсивно экспрессируют гастрин, CDX-2 и не экспрессируют паратгормон, кальцитонин, тиреоглобулин; индекс Ki67 = 2,5%; 2) компонент солидного строения из мелких клеток с амилоидозом стромы, его клетки экспрессируют кальцитонин и TTF-1 (положителен в ткани ЩЖ и легкого) и не экспрессируют паратгормон и тиреоглобулин. На аутопсии в ЩЖ дополнительно выявлен плотноватый, белесо-коричневый, коллоидный узел в капсуле размером 0,6 см, по иммунофенотипу аналогичный второму компоненту.

Заключение: медуллярный рак ЩЖ и метастаз гастриномы ДПК в ЩЖ. Аутоиммунный тиреоидит.

5. Опухоль легкого

На аутопсии в средней доле правого легкого выявлен серо-розовый узел размером 2 см, хорошо отграниченный от окружающей ткани; опухоль трабекулярного строения, ее клетки экспрессируют нейроэндокринные маркеры (Син

и ХрА) и ТТФ-1, единичные клетки экспрессируют кальцитонин, индекс Ki67 = 1,5%.

Заключение: типичный карциноид легкого низкой степени злокачественности.

6. Желудок

На аутопсии: слизистая оболочка серая, рельефная, “мозговидная”, толщина стенки до 1,5 см. Гипертрофический гастрит.

7. Надпочечники

Обнаружена диффузно-узловая гиперплазия коры. В гипофизе патологии не выявлено.

Клинико-морфологический диагноз. Атипичный синдром МЭН-1 с множественными НЭО: аденомы и гиперплазия нижних левой и правой ОЩЖ, первичный субклинический гиперпаратиреоз; 4 нефункционирующие НЭО ПЖ, G1 и G2 (3 и 1) (Гл- и ПП-продуцирующие), гиперинсулинизм; 2 гастриномы ДПК, G1; медуллярный рак правой доли ЩЖ, аутоиммунный тиреоидит, метастаз гастриномы ДПК в ЩЖ; типичный карциноид правого легкого; диффузно-узловая гиперплазия коры надпочечников; множественные нейрофибромы кожи, гипертрофический гастрит.

Заключение

Приведено уникальное наблюдение нетипичной МЭН-1, смешанного варианта, обусловленной наличием у пациента 9 опухолей и/или гиперплазий в 8 различных органах (ОЩЖ, ПЖ, ДПК, ЩЖ, легкое, желудок, кожа, надпочечники). Особенностью данного случая является медуллярная карцинома ЩЖ, которая обычно ассоциируется с синдромом МЭН-2. У пациента имела место характерная клиника гипогликемического синдрома, однако среди исследованных НЭО инсулином не оказалось, что не исключает наличия не-

выявленной (возможно, очень маленькой) опухоли ПЖ. В то же время известно, что клинические проявления МЭН-1 могут быть обусловлены суммарным эффектом всего комплекса гормонов, которые одновременно продуцируют множественные опухоли.

Информация о финансировании и конфликте интересов

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

Список литературы

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954;16(3):363-371. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8.
2. Калинин А.П., Бритвин Т.А., Бородатая Е.И. Современные стандарты диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В кн.: Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. – Киев, 2006. – С. 151–152. [Kalinin AP, Britvin TA, Borodataya EI. Actual standards for neuroendocrine pancreatic tumors diagnosis. In: *Modern aspects of endocrine diseases surgical treatments.* Kiev; 2006. (In Russ.)]
3. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49. – №3 – С. 37–39. [Kotova IV, Kalinin AP. Pervichnyy giperparatireoz i sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplaziy. *Probl Endokrinol (Mosk).* – 2003;49(3):37-39. (In Russ.)]
4. Кирилюк М.Л., Перстнев А.И. Синдром Вермера. В кн.: Очерки клинической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 28–32. [Kirilyuk ML, Perstnev AI. Wermer's syndrome. In: *Clinical endocrinology features.* Khar'kov, 2011. (In Russ.)]
5. Федоров В.Д., Кубышкин В.А., Корняк Б.С., и др. Множественная эндокринная неоплазия // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – №1 – С. 56–63. [Fedorov VD, Kubyshkin VA, Kornyak BS, et al. Multiple endocrine neoplasia. *Khirurgiia (Mosk).* 2004;1:56-63. (In Russ.)]

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: 11111@mail.ru