



Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В: клинический случай

Трошина Е.А.¹ • Мазурина Н.В.¹ • Логвинова О.В.¹

В статье приводится собственное клиническое наблюдение пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2В типа, ассоциированным с герминальной мутацией в протоонкогене *RET*. Несмотря на существующие высокоинформативные методы лабораторного обследования, в клинической практике имеет место несвоевременная диагностика синдрома, что влечет за собой снижение продолжительности и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: синдром МЭН 2В типа, протоонкоген *RET*, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-535-539

Понятие «синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа» (МЭН 2) объединяет группу заболеваний, ассоциированных с развитием опухолей и/или гиперплазии клеток нейроэктодермального происхождения в двух и более эндокринных органах. Причиной возникновения синдрома служит мутация в гене *RET*, расположенном в длинном плече 10-й хромосомы и включающем 21 экзон. Продуктом данного гена является трансмембранный рецептор с тирозинкиназной активностью, отвечающий за рост, дифференцировку и выживание клетки. В большинстве тканей ген экспрессирован слабо, однако его экспрессия высока в клеточных линиях медуллярного рака щитовидной железы и феохромоцитомы. Мутация гена *RET* приводит к экспрессии измененного сверхактивного *RET*-протеина в нейроэндокринных тканях, что влечет за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию.

Исходя из клинических проявлений, синдром МЭН 2 классифицируют на 3 подтипа:

наследственный медуллярный рак щитовидной железы, МЭН 2А (синдром Сиппла), МЭН 2В (синдром Горлина). Эти разновидности заболевания различаются распространенностью, возрастом манифестации, типом мутации, обуславливающим агрессивность медуллярного рака щитовидной железы и определяющим прогноз для пациента (таблица).

Наследственный медуллярный рак щитовидной железы составляет 10–20% от всех случаев синдрома МЭН 2. Критериями диагноза семейной изолированной формы медуллярного рака щитовидной железы считаются диагностика рака данного вида рака более чем у 10 родственников – членов одной семьи, частое поражение большинства больных в семье в возрасте более 50 лет, успешные результаты лечения (особенно в старшей возрастной группе) [1].

Синдром Сиппла (МЭН 2А) характеризуется сочетанием медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и первичного гиперпаратиреоза. С точки зрения прогноза медуллярный рак щитовидной железы относят к наиболее неблагоприятным проявлениям заболевания, манифестирующим, как правило, до 35 лет [2].

МЭН 2В – наиболее редкая и агрессивная форма МЭН 2, на долю которой приходится примерно 5% от всех случаев заболевания [3]. Более чем в половине случаев его причиной становится вновь возникшая герминальная мутация протоонкогена *RET*. По клиническим проявлениям синдром Горлина сходен с синдромом Сиппла. Однако при МЭН 2В медуллярный рак щитовидной железы развивается в более раннем возрасте (средний возраст клинической манифестации



медуллярного рака щитовидной железы составляет 10 лет) и характеризуется большей агрессивностью течения, а именно тенденцией к быстрому метастазированию. Вторым проявлением синдрома – с частотой встречаемости около 50% – выступает феохромоцитома, которая в половине случаев оказывается билатеральной [3]. Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при мутации в M918T в 16-м экзоне – 12 лет [4]. Наличие первичного гиперпаратиреоза для МЭН 2В не характерно.

В отличие от двух других типов МЭН 2 синдром Горлина имеет фенотипические проявления: ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, твердого нёба и глотки, кишечника, мочевого пузыря; миелинизация нервных окончаний роговицы; марфаноподобная внешность (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, пролапс митрального клапана); костно-мышечные нарушения (полая стопа, воронкообразная грудная клетка, деформации позвоночника, слабость проксимальных мышц). Первоначальными проявлениями заболевания могут быть симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта: рвота, дегидратация, кишечная непроходимость. У $\frac{1}{3}$ пациентов развивается мегаколон, а около $\frac{1}{3}$ нуждаются в хирургическом лечении. Следует отметить, что характерный фенотип в течение первого года жизни проявляется менее чем у 20% детей, тогда как у 86, 61 и 46% соответственно отмечаются неспецифические симптомы: синдром сухого глаза, отставание в прибавке массы тела, нарушение питания [4].

Клиническое наблюдение

Пациент В., 1980 г.р., впервые обратился за медицинской помощью в 2003 г. по месту жительства с жалобами на диффузные боли в области живота, диарею. При объективном осмотре терапевтом было выявлено увеличение размеров щитовидной железы. После обследования в краевом консультативно-диагностическом центре установлен диагноз «многоузловой зоб», принято решение о проведении субтотальной резекции щитовидной железы. В мае 2003 г. проведено хирургическое вмешательство, гистологически имеющиеся образования представляли собой медуллярный рак с прорастанием капсулы щитовидной железы. Тонкоигольная аспирационная биопсия и определение уровня кальцитонина, ракового эмбрионального антигена ни до, ни после операции не проводились. В послеоперационном периоде был проведен курс лучевой терапии.

Сравнительная характеристика подтипов синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа

Признак	Подтипы синдрома МЭН 2		
	наследственный медуллярный рак щитовидной железы	МЭН 2А	МЭН 2В
Распространенность в структуре МЭН 2, %	10–20	70–80	до 10
Клинические проявления	Медуллярный рак щитовидной железы	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, первичный гиперпаратиреоз	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, фенотипические признаки
Средний возраст манифестации медуллярного рака щитовидной железы, годы	В основном старше 50	35	10

МЭН 2 – множественная эндокринная неоплазия 2-го типа

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии¹

Мазурин Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., отдел терапевтической эндокринологии¹

Логвинова Оксана Викторовна – клинический ординатор¹
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 124 41 01.
E-mail: oksana199@yandex.ru

Через месяц после хирургического лечения пациент стал отмечать периодическое повышение артериального давления максимально до 180/100 мм рт. ст. в сочетании с головной болью. По данным магнитно-резонансной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства диагностировано объемное образование левого надпочечника размерами 60×36 мм, неоднородной структуры с четкими, ровными контурами. Определение уровня метилированных катехоламинов суточной мочи, плазмы не проводилось. Выполнена левосторонняя адреналэктомия, гистологически образование являлось феохромоцитомой.

В сентябре того же года возобновились клинические проявления феохромоцитомы. Визуализирующие методы обследования показали наличие объемного образования контралатерального надпочечника, по поводу чего выполнена частичная резекция органа с опухолью. В ходе этой госпитализации по данным ультразвукового исследования области шеи обнаружены метастазы медуллярного рака в передние шейные лимфатические узлы справа. Осуществлена тиреоидэктомия с фасциально-фулярным иссечением центральной клетчатки и лимфоузлов боковых треугольников шеи.

В 2004 г. выполнена компьютерная томография забрюшинного пространства: выявлено объемное образование в проекции правого надпочечника размерами 31×28 мм, которое по данным контрольных обследований за период с 2005 по 2007 г. не имело признаков роста. На фоне постоянного приема метопролола в суточной дозе 50 мг подъемов артериального давления не отмечалось.

¹ ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация



В 2008 г. пациент обратился в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с жалобами на общую слабость, потливость, боли в поясничной области при движениях, наклонах, онемение пальцев обеих верхних конечностей. При объективном осмотре были отмечены множественные стигмы дизэмбриогенеза: диспропорция мозгового и лицевого отделов черепа, макростомия, макроргения, диастема, брахидактилия кистей и стоп. Обращало на себя внимание наличие выступающих, пухлых губ, ганглионеврином передне-латеральной поверхности языка, долихоастеномелического типа телосложения. Впервые с момента постановки диагноза феохромоцитомы определен уровень метилированных катехоламинов суточной мочи: метанефрин суточной мочи – 474 мкг/сут (референсные значения: 25–312), норметанефрин – 398 мкг/сут (35–445). Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства показала в проекции правого надпочечника образование овоидной формы, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, размерами 21,4×24 мм, плотностью в медиальном отделе 28 Н, в латеральной части – 8 Н.

Впервые за время заболевания определен уровень кальцитонина, осуществлена стимуляционная проба с глюконатом кальция. Уровень базального кальцитонина соответствовал 352 пг/мл (0,4–18,9), на 5-й минуте пробы – 2000 пг/мл, что указывало на прогрессирование медуллярного рака щитовидной железы. Диагностированы метастазы в яремные лимфатические узлы с обеих сторон.

Принимая во внимание сочетание у пациента медуллярного рака щитовидной железы с феохромоцитомой, а также наличие характерных фенотипических синдромологических признаков, проведено определение нуклеотидной последовательности 16-го экзона гена *RET*. Подтверждена гетерозиготная мутация М918Т, ассоциированная с синдромом МЭН 2В. При сборе анамнестических данных выяснено, что у родственников со стороны как матери, так и отца фенотипических проявлений синдрома, заболеваний щитовидной железы, онкологических заболеваний не было. Выполнение генетического обследования родственников не представлялось возможным. Учитывая крайне высокую пенетрантность синдрома МЭН 2В, отсутствие жалоб на состояние здоровья у родителей пациента, можно предположить возникновение выявленной мутации *de novo*, что не противоречит данным литературы [5, 6].

Несмотря на повышение уровня метанефринов в пределах «серой зоны», учитывая ассоциацию в данном случае феохромоцитомы с синдромом МЭН 2В, имеющееся состояние было расценено как

рецидив, в связи с чем рекомендовано хирургическое лечение.

Первым этапом в отделении хирургии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью, а затем – удаление метастазов медуллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы шеи.

В июне 2011 г. пациент повторно госпитализирован в отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Диагностирован биохимический рецидив медуллярного рака щитовидной железы: уровень базального кальцитонина составлял 747 пг/мл. При ультразвуковом исследовании шеи эхографических данных за наличие метастатических изменений не получено. По данным мультиспиральной компьютерной томографии средостения, остеосцинтиграфии метастазов также выявлено не было. В ходе выполнения мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости обнаружены очаговые изменения в 5 и 8-м сегментах печени диаметром 1,5–2 см – метастазы медуллярного рака щитовидной железы, пациент консультирован в ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, где впоследствии инициирована иммунотерапия (интерферон альфа-2а) курсами.

На момент госпитализации пациента в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России в сентябре 2015 г. (12 лет с момента манифестации заболевания) суммарно проведено 10 курсов иммунотерапии, по данным магнитно-резонансной томографии размер очагов в печени стабилен. При ультразвуковом исследовании области шеи эхографических признаков объемных образований не выявлено. Базальный уровень кальцитонина составлял 96,9 пг/мл. Уровень метанефрина, норметанефрина суточной мочи в пределах референсного диапазона: метанефрин – 196,42 мкг/сут (25–312), норметанефрин – 233,94 мкг/сут (35–445). Мультиспиральная компьютерная томография выявила в проекции правого надпочечника признаки объемного образования диаметром 1,3 см – по сравнению с данными, полученными при амбулаторном обследовании в сентябре 2014 г., без признаков роста. Учитывая двустороннюю адреналэктомию в анамнезе, пациент получает заместительную терапию по поводу надпочечниковой недостаточности, на фоне которой гемодинамические показатели стабильны. Таким образом, состояние пациента расценено как удовлетворительное, динамическое наблюдение будет продолжено у эндокринолога и онколога по месту жительства, а также в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России и ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.



Обсуждение

Данный клинический случай представляет собой пример ряда ошибок, допущенных в диагностике и лечении синдрома МЭН 2В, повлекших за собой негативные последствия для здоровья пациента. В этой ситуации уместно привести заключение, сделанное по результатам мультивариантного анализа, согласно которому более высокий уровень смертности при МЭН 2В определяется в большей степени именно поздней диагностикой, нежели особенностями самой опухоли [4]. Такие высокоинформативные лабораторные методы обследования, как определение уровня кальцитонина (для исключения медуллярного рака щитовидной железы) и уровня метилированных катехоламинов суточной мочи и/или плазмы (для диагностики феохромоцитомы), не были использованы на начальном этапе. Это повлекло за собой неадекватный объем оперативного вмешательства на щитовидной железе, требующий повторных операций в данной области с более высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Кроме того, подтвержденный по данным гистологического исследования медуллярный рак щитовидной железы не вызвал настороженности по поводу синдрома МЭН 2 (несмотря на наличие фенотипических проявлений) и, соответственно, не было проведено обследования на предмет феохромоцитомы. В то же время выполнение первым этапом оперативного вмешательства на щитовидной железе по поводу медуллярного рака щитовидной железы без предварительного исключения у пациента феохромоцитомы сопряжено с риском развития осложнений вплоть до летальных исходов вследствие интраоперационных катехоламиновых кризов. Целесообразность лучевой терапии на область шеи также вызывает сомнение в связи с тем, что медуллярный рак щитовидной железы нечувствителен к данному виду лечения [1]. Наконец, выполнение органосохраняющих операций при генетически детерминированной феохромоцитоме, предполагающей прогрессирование первично-множественного процесса, является малоэффективным, связано с частым рецидивированием заболевания [7].

Литература

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, ред. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 752 с.
2. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med.*

2003;253(6):616–26. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01166.x.

3. Любченко ЛН, Амосенко ФА, Филиппова МГ, Доброхотова ВЗ, Матякин ЕГ. Медуллярный рак щитовидной железы в составе синдрома

МЭН 2В. Клинический случай. Опухоли головы и шеи. 2013;(4):23–8.

4. Бельцевич ДГ, Герасименко ОА, Фадеев ВВ, Ванушко ВЭ, Кузнецов НС, Мельниченко ГА. По материалам клинических рекомендаций

Заключение

Анализ приведенного клинического случая позволяет сделать следующие выводы и рекомендации:

1. Всем пациентам перед проведением оперативного вмешательства по поводу узлового/многоузлового зоба следует определять базальный уровень кальцитонина для исключения медуллярного рака щитовидной железы в связи с высокой агрессивностью данного вида опухолей и с низкой информативностью тонкоигольной аспирационной биопсии при медуллярном раке щитовидной железы [8].
2. У всех пациентов с медуллярным раком щитовидной железы перед оперативным вмешательством необходимо исключить наличие феохромоцитомы путем определения уровня метилированных катехоламинов суточной мочи или плазмы. Следует обратить внимание, что для феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН 2 типа характерен метанефриновый тип секреции.
3. Целесообразной представляется генетическая диагностика синдрома МЭН 2: определение конкретной мутации в гене *RET*, наличие которой обуславливает дальнейшую тактику ведения, лечения и наблюдения пациента.
4. В случае выявления у пациента феохромоцитомы в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы первым этапом хирургического лечения должна быть адреналэктомия. Определяя объем хирургического вмешательства на надпочечниках, следует руководствоваться имеющимся опытом, свидетельствующим о неэффективности органосохраняющих операций при генетически детерминированной феохромоцитоме.
5. Минимальным объемом оперативного вмешательства у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы в отсутствие обширной местной инвазии первичной опухоли, метастазов в шейные лимфатические узлы, а также в отсутствие отдаленных метастазов является экстафасциальная тиреоидэктомия с профилактическим удалением центральной клетчатки шеи [9].



Американской тиреологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2009;5(3):3–36.

5. Castellone MD, Verrienti A, Magendra Rao D, Sponziello M, Fabbro D, Muthu M, Durante C, Maranghi M, Damante G, Pizzolitto S, Costante G, Russo D, Santoro M, Filetti S. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of *RET* in a patient with pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization. *Clin Endocrinol*

(Oxf). 2010;73(4):529–34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03757.x.

6. Chang TJ, Wu SL, Chang TC, Huang SH, Chang TJ. De novo *RET* proto-oncogene mutation in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(10):692–7.

7. Юкина МЮ, Гончаров НП, Бельцевич ДГ, Трошина ЕА. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. Проблемы эндокринологии. 2011;57(6):21–6.

8. Газизова ДО. Прогностические критерии клинического течения и лечебная тактика

при медуллярном раке щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 24 с.

9. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению медуллярного рака щитовидной железы. Утверждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». Москва, 24–28 февраля 2015 г. М.; 2015. Доступно на: <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/20121.pdf>.

References

1. Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie* [Endocrinology. National guidelines. Short edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 752 p. (in Russian).

2. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med.* 2003;253(6):616–26. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01166.x.

3. Lyubchenko LN, Amosenko FA, Filippova MG, Dobrokhotova VZ, Matyakin EG. Medullyarnyy rak shchitovidnoy zhelezy v sostave sindroma MEN 2B. *Klinicheskiy sluchay* [Medullary thyroid cancer as part of MEN 2B syndrome. Case report]. *Opukholi golovy i shei* [Head and neck tumors]. 2013;(4):23–8 (in Russian).

4. Bel'tsevich DG, Gerasimenko OA, Fadeev VV, Vanushko VE, Kuznetsov NS, Mel'nichenko GA. Po materialam klinicheskikh rekomendatsiy Amerikanskoj tireoidologicheskoy assotsiatsii po medullyarnomu raku shchitovidnoy zhelezy [On clinical guidelines of the American Thyroid Association on the management of

medullary thyroid carcinoma]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology]. 2009;5(3):3–36 (in Russian).

5. Castellone MD, Verrienti A, Magendra Rao D, Sponziello M, Fabbro D, Muthu M, Durante C, Maranghi M, Damante G, Pizzolitto S, Costante G, Russo D, Santoro M, Filetti S. A novel de novo germ-line V292M mutation in the extracellular region of *RET* in a patient with pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: functional characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):529–34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03757.x.

6. Chang TJ, Wu SL, Chang TC, Huang SH, Chang TJ. De novo *RET* proto-oncogene mutation in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Formos Med Assoc.* 1999;98(10):692–7.

7. Yukina MYU, Goncharov NP, Bel'tsevich DG, Troshina EA. Mnozhestvennaya endokrinaya neoplaziya 2-go tipa [Multiple type 2 endocrine neoplasia (case report)]. *Problemy*

endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2011;57(6):21–6 (in Russian).

8. Gazizova DO. Prognosticheskie kriterii klinicheskogo techeniya i lechbnaya taktika pri medullyarnom rake shchitovidnoy zhelezy [Prognostic criteria of the clinical course and management strategies in medullary thyroid carcinoma] [Dissertation]. Moscow; 2013. 24 p. (in Russian).

9. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu medullyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy. Uтверждены на VII Vserossiyskom diabetologicheskome kongresse «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob'edineniya usilii». Moskva, 24–28 fevralya 2015 g. [Medullary thyroid cancer: management guidelines. Approved by the VII Russian Congress on Diabetology "Diabetes mellitus in XXI century – the time to join the efforts", Moscow, February 24–28, 2015]. Moscow; 2015 (in Russian). Available from: <http://www.endocrincentr.ru/images/material-images/20121.pdf>.

Multiple endocrine neoplasia type 2B: a case report

Troshina E.A.¹ • Mazurina N.V.¹ • Logvinova O.V.¹

This article provides our own clinical observation of the patient with multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN2B) associated with a germinal mutation in the *RET* proto-oncogene. Although there are highly informative laboratory methods available, in clinical practice MEN2B syndrome is often diagnosed lately, which

results in decrease in patients' life expectancy and quality.

Key words: multiple endocrine neoplasia type 2B, proto-oncogene *RET*, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-535-539

Troshina Ekaterina A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Endocrinology¹

Mazurina Nataliya V. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹

Logvinova Oksana V. – Clinical Resident¹

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 124 41 01. E-mail: oksana199@yandex.ru

¹ Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation