

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ 2В-ТИПА (клинический случай)

ВАЛЕЕВА ФАРИДА ВАДУТОВНА, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-255-55-79, e-mail: farida_val@yandex.ru

ЙЫЛМАЗ ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-917-399-84-89, e-mail: tsmetannikova@yandex.ru

ИБРАГИМОВА СУСАННА РЕДВАНОВНА, клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-919-699-70-71, e-mail: susannin_95@inbox.ru

ХУСЕЕВА ПЕТИМАТ АЛИЕВНА, клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-905-377-51-95, e-mail: petiska94@mail.ru

ШАЙДУЛЛИНА МАРИЯ РУСТЕВОНА, канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-960-045-67-79, e-mail: zizi97@mail.ru

ПЕТРОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА, врач высшей категории, зав. эндокринологическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница» № 7» г. Казани, Россия, Казань, ул. Чуйкова, 54, тел. +7-953-11-21-86, e-mail: tanuha1976@bk.ru

Реферат. Синдром множественной эндокринной неоплазии объединяет группу наследственных заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазией (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух и более эндокринных органах. **Цель исследования** – описать клинический случай пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2В-типа как самой редкой и агрессивной формы множественных эндокринных неоплазий. **Материал и методы.** В исследовании проведен анализ всей медицинской документации (поликлинические карты, выписки из медицинских карт стационарного больного) пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2В-типа за период с 2011 по 2019 г. **Результаты и их обсуждение.** Медуллярный рак щитовидной железы может быть не только спорадическим заболеванием, но и в 20–25% случаев компонентом синдрома множественной эндокринной неоплазии. Проведенный после тотальной тиреоидэктомии диагностический поиск позволил правильно поставить диагноз (синдром множественной эндокринной неоплазии 2В-типа) и разработать дальнейшую тактику ведения пациента. Благодаря этому была выявлена феохромоцитома и проведено своевременное оперативное лечение. **Выводы.** Таким образом, описанный нами клинический случай демонстрирует, насколько важна осторожность эндокринологов в отношении синдрома множественной эндокринной неоплазии при диагностике медуллярного рака щитовидной железы. Своевременное хирургическое лечение и динамическое наблюдение позволяют предотвратить серьезные осложнения, делая прогноз данного заболевания максимально благоприятным.

Ключевые слова: синдром множественной эндокринной неоплазии, медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома.

Для ссылки: Синдром множественной эндокринной неоплазии 2В-типа (клинический случай) / Ф.В. Валеева, Т.С. Йылмаз, С.Р. Ибрагимова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 5. – С. 119–121. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5).119-121.

TYPE 2B MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME (clinical case)

VALEEVA FARIDA V., D. Med. Sci., professor, Head of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-255-55-79, e-mail: farida_val@yandex.ru

YILMAZ TATIANA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-399-84-89, e-mail: tsmetannikova@yandex.ru

IBRAGIMOVA SUSANNA R., clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-919-699-70-71, e-mail: susannin_95@inbox.ru

KHUSEYEVA PETIMAT A., clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-905-377-51-95, e-mail: petiska94@mail.ru

SHAYDULLINA MARIA R., C. Med. Sci., associate professor of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-960-045-67-79, e-mail: zizi97@mail.ru

PETROVA TATYANA A., doctor of the highest category, Head of the Department of endocrinology of City Clinical Hospital № 7, Russia, 420103, Kazan, Chuikov str., 54, tel. +7-953-11-21-86, e-mail: tanuha1976@bk.ru

Abstract. Multiple endocrine neoplasia syndrome combines a group of inherited diseases characterized by tumor development and/or neuroectodermal origin cells hyperplasia (diffuse, nodular) in two or more endocrine organs. **Aim.** To

present a clinical case of patient with type 2B multiple endocrine neoplasia syndrome as the rarest and most aggressive form of multiple endocrine neoplasia. **Material and methods.** We analyzed all medical documentation of a patient with type 2B multiple endocrine neoplasia syndrome from 2011 to 2019. **Results and discussion.** Medullary thyroid cancer occurs not only in sporadic forms, but also in 20–25% as a component of multiple endocrine neoplasia syndrome. Diagnostic search performed after total thyroidectomy made it possible to correctly diagnose (syndrome of multiple endocrine neoplasia of type 2B) and to develop further tactics of patient management. Due to this, pheochromocytoma was diagnosed and timely surgical treatment was performed. **Conclusion.** Thus, the clinical case described by us demonstrated how important is the cautiousness of endocrinologists regarding multiple endocrine neoplasia syndrome in medullary thyroid cancer. Timely surgical treatment and dynamic monitoring can prevent serious complications, making the prognosis of this disease as favorable as possible.

Key words: multiple endocrine neoplasia syndrome, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma.

For reference: Valeeva FV, Yilmaz TS, Ibragimova SR, Huseyeva PA, Shaydullina MR, Petrova TA. Type 2B multiple endocrine neoplasia syndrome (clinical case). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (5): 119-121.

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(5).119-121.

Введение. Синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) объединяет группу наследственных заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазией (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух и более эндокринных органах. Выделяют синдром МЭН 1-го и 2-го типов [1–3].

В настоящее время известно, что развитие МЭН 2-го типа обусловлено мутацией RET-протоонкогена, кодирующего трансмембранно расположенный рецептор тирозинкиназы.

Активация данного гена приводит к неконтрольной пролиферации С-клеток [2, 4]. Постоянными признаками синдрома МЭН 2-го типа являются медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) и феохромоцитомы. Стоит отметить, что сочетание МРЩЖ, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к синдрому МЭН 2а (синдром Сиппла). Синдром МЭН 2б (синдром Горлена) – самая редкая и агрессивная форма МЭН, диагностируется при сочетании МРЩЖ, феохромоцитомы с множественными ганглионейромами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (от ротовой полости и языка до прямой кишки). Кроме того, пациенты с синдромом МЭН 2б имеют марфаноподобную внешность, с деформациями скелета и суставов (воронкообразная грудная клетка, полая стопа) [2, 3].

Редкость синдрома МЭН 2б и немногочисленный опыт диагностики и лечения данного заболевания свидетельствуют о необходимости описания новых клинических наблюдений. Важно акцентировать внимание на диагностический поиск, тактику лечения, продемонстрировать нестандартные варианты течения патологии.

Клинический случай

У пациента Н., 1998 г.р., в возрасте 13 лет (2011) во время диспансеризации были обнаружены изменения в щитовидной железе и выставлен диагноз: «многоузловой зоб. Эутиреоз». Рекомендовано наблюдение в динамике. Через 2 года (2013) повторно выполнено УЗИ щитовидной железы. В ходе исследования обнаружены узловые образования: в правой доле изоэхогенный узел размером 14×15×14 мм, в левой доле – в средней трети гипоэхогенный узел с неровными нечеткими контурами, неоднородной структуры размером 9×8×9 мм с кальцинатом. Объем щито-

видной железы составил 23,9 мл. Была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов щитовидной железы. По результатам ТАБ узлов щитовидной железы в правой доле была диагностирована медуллярная аденома, в левой – коллоидный зоб. Проведена компьютерная томография щитовидной железы и окружающих тканей. Выявлено объемное образование правой доли щитовидной железы, неоднородной мягкотканной плотности, с накапливающей контраст плотной неравномерной капсулой, смещающей просвет трахеи резко влево. Метастазы не визуализировались. Стоит отметить, что никаких активных жалоб пациент не предъявлял.

Согласно клиническим рекомендациям объем вмешательства при медуллярном раке щитовидной железы – тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны. Оперативное лечение было проведено вскоре после установления диагноза (2013). При визуальной и пальпаторной ревизии лимфатического коллектора шеи – измененные лимфатические узлы не выявлены. Гистологическое заключение: узел правой доли (5,2 см) – медуллярный рак. Комплексы клеток рака в сосудах капсулы узла опухоли. Прорастание опухолью собственной капсулы правой доли щитовидной железы не обнаружено. Узел в левой доле (0,6 см) – медуллярный рак. Фон – очаговая гиперплазия С-клеток. После оперативного лечения назначен левотироксин натрия в дозе 100 мкг.

Зная, что МРЩЖ может быть не только спорадическим заболеванием, но и в 20–25% случаев компонентом синдрома МЭН, был продолжен диагностический поиск. Марфаноподобная внешность пациента, множественные ганглионейромы слизистой оболочки рта, конъюнктивы глаз, гипертрофированные губы позволили заподозрить синдром МЭН 2В-типа. Пациент был направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для проведения генетического исследования. Выявлена герминальная миссенс мутация р.М918Т (с.2753 Т>С) в гетерозиготном состоянии протоонкогена RET. Таким образом, синдром МЭН 2В-типа был подтвержден.

Результаты проведенной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявили объемное образование левого надпочечника разме-

ром 26×27×17 мм с накоплением РФП. Правый надпочечник не был изменен. Уровень метанефрина в суточной моче составил 877 (25–312 мкг/сут), уровень кортизола – в референсном диапазоне. Клинические проявления феохромоцитомы отсутствовали. Учитывая значительное превышение уровня метанефрина в суточной моче, принято решение о проведении левосторонней адреналэктомии (декабрь 2013 г.) с профилактической и лечебной целью. Перед оперативным вмешательством пациенту назначен препарат доксазозин («Кардура») в дозе 6 мг, со снижением дозы до 2 мг в послеоперационном периоде и последующей отменой.

В дальнейшем пациент проходил ежегодную диспансеризацию.

Через год проведена повторная МСКТ (декабрь 2014 г.). Обнаружена микронодулярная гиперплазия правого надпочечника (тело и медиальная ножка утолщены до 5,6 мм, с наличием узелков до 4,3 мм). Уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче был в пределах нормы. Через 2 года (декабрь 2016 г.) по результатам МСКТ обнаружено утолщение медиальной ножки правого надпочечника до 7 мм с равномерным накоплением контрастного вещества, с очаговыми изоэхогенными образованиями до 20×11 мм. Учитывая малые размеры образования, отсутствие повышения артериального давления, нормальный уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче, от операции было решено воздержаться.

Интересна динамика гормонов щитовидной железы. Кальцитонин – основной гормон парафолликулярных клеток, которые пролиферируют при медуллярном раке. До выполнения тиреоидэктомии уровень кальцитонина составлял 3630–5402 пг/мл (норма 0–5,0 пг/мл). После тотальной тиреоидэктомии уровень кальцитонина составил 429 пг/мл с последующим снижением до 136 пг/мл (январь 2016 г.). Причем достоверно повышенным уровнем кальцитонина при медуллярном раке щитовидной железы является уровень от 150 пг/мл и выше. Но уже через 10 мес (декабрь 2016 г.) выявлено практически 3-кратное увеличение уровня кальцитонина (491 пг/мл), сохраняющееся до настоящего времени (517 пг/мл). Такая тенденция к увеличению уровня кальцитонина наталкивала врачей на мысль о метастазировании и/или рецидивировании опухоли. Проведенные неоднократно исследования (остеосцинтиграфия всего скелета, УЗИ щитовидной железы) позволили исключить метастазы и рецидивы опухоли. Уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) до проведения тотальной тиреоидэктомии достигал 156,53 нг/мл (0–3,8 нг/мл). После операции и весь период наблюдения значение РЭА, вопреки повышению уровня кальцитонина, оставался в пределах референсных значений. Коррекция дозы L-тироксина на всем протяжении заболевания после тиреоидэктомии производилась под конт-

ролем тиреотропного гормона (ТТГ), в настоящее время левотироксин натрия применяется по 150 мкг в сут.

Пациент наблюдается в эндокринологическом отделении ГАУЗ ГKB № 7 г. Казани и онкологическом диспансере Республики Татарстан. Каждые 6 мес проводится контроль кальцитонина, РЭА, ТТГ.

Описанный нами клинический случай демонстрирует, насколько важна настороженность эндокринологов в отношении МЭН-синдрома при диагностике медуллярного рака щитовидной железы. Своевременное хирургическое лечение позволяет предотвратить серьезные осложнения, делая прогноз данного заболевания максимально благоприятным.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1112 с.
2. Орлова, Е.М. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий / Е.М. Орлова, М.А. Карева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, вып. 3. – С.22–30.
3. White, M.L. Multiple endocrine neoplasia / M.L. White, G.M. Doherty // Surgical Oncology Clinics of North America. – 2008. – Vol. 17. – P.439–459.
4. Brandi, M.L. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 / M.L. Brandi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P.5658–5671.

REFERENCES

1. Dedov II. Endokrinologiya [Endocrinology]. Moskva: «GEOTAR-Media» [Moscow: «GEOTAR-Media»]. 2019; 1112 p.
2. Orlova EM, Kareva MA. Karni-kompleks – sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplaziy [Carney-complex – multiple endocrine neoplasia syndrome]. Problemy endokrinologii [Endocrinology problems]. 2012; 58 (3): 22–30.
3. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. Surgical Oncology Clinics of North America. 2008; 17: 439–459.
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, ConteDevolx, 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 SAJr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 5658–5671.