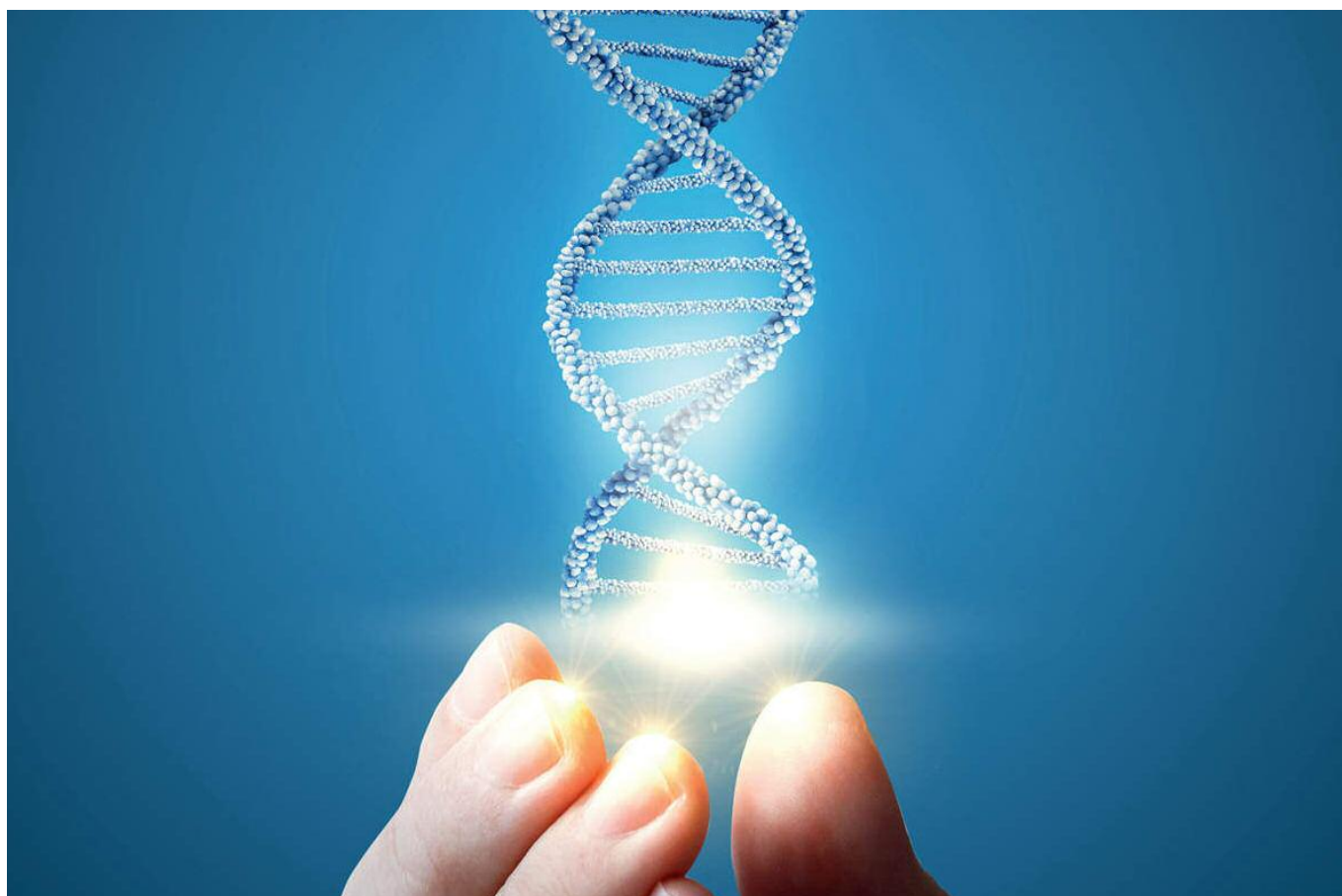


Синдромы множественных эндокринных неоплазий



Редкие (орфанные) заболевания – это патологии, которые встречаются с частотой не более 1 случая на 2 тыс. человек. При отсутствии надлежащего лечения орфанные заболевания являются инвалидизирующими и могут угрожать жизни. Одной из групп орфанных заболеваний являются синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН), клиническая картина которых индивидуальна и обусловлена нарушением секреции определенных гормонов. В связи с генетической природой МЭН своевременное обнаружение мутаций в локусах генов MEN и RET позволяет вовремя инициировать лечение и предотвратить развитие конкурирующих заболеваний в рамках одного синдрома.

Синдром МЭН 1-го типа (синдром Вермера, МЭН-1)

Для синдрома МЭН-1 характерна триада новообразований: опухоли островковых клеток поджелудочной железы, первичный гиперпаратиреоз, аденома гипофиза. Возможно развитие опухолей коры надпочечников, карциноидов тимуса, тонкой кишки, менингиомы, липомы и др. Распространенность МЭН-1 составляет 1 случай на 30 тыс. населения, однако среди определенных групп пациентов распространенность синдрома значительно выше. Так, у 7–11% пациентов в возрасте менее 30 лет первичный гиперпаратиреоз диагностируется в рамках синдрома МЭН-1. У пациентов с аденомой гипофиза распространенность МЭН-1 менее 3%, однако среди пациентов с гастриномами и другими опухолями поджелудочной железы распространенность составляет 16–38% [1]. Для своевременной диагностики синдрома в группах с высоким риском развития нескольких патологий рекомендовано генетическое тестирование. Более частым начальным проявлением МЭН-1 является первичный гиперпаратиреоз, для которого характерны дебют в более молодом возрасте (до 30 лет), бессимптомное течение, умеренное повышение паратиреоидного гормона (не более

2,5 раза выше верхней границы референсных значений лаборатории) [2, 3]. Причинами развития МЭН-1 является мутация в гене-супрессоре опухолей MEN1, который кодирует специальный белок – менин, регулирующий матричные процессы: транскрипцию, клеточное деление и пролиферацию.

Смертность среди пациентов с МЭН-1, как и при других редких заболеваниях, высока и составляет 50% в возрасте до 50 лет, в связи с чем необходимо проведение генетического тестирования среди пациентов, находящихся в группах высокого риска: с семейным изолированным гиперпаратиреозом, с клиническими проявлениями МЭН-1 среди родственников первой линии, с гиперплазией или аденомами паращитовидных желез в молодом возрасте (до 40 лет), с рецидивирующим или полигландулярным гиперпаратиреозом, с гастриномами и др. Единственным методом лечения опухолевого процесса в рамках синдрома является хирургический. В связи с высоким риском множественного поражения околощитовидных желез при паратиреоидэктомии рекомендована двусторонняя ревизия шеи. Хирургическое лечение опухолей поджелудочной железы рекомендовано проводить в высокоспециализированных центрах с возможностью обеспечения междисциплинарного подхода [4].

Синдром МЭН 2 и 3-го типа (синдромы Сиппла и Горлина, МЭН-2, МЭН-3)

Распространенность МЭН-2 (ранее 2A) составляет 1 случай на 25 тыс. человек. Составляющими данного синдрома являются медуллярный рак щитовидной железы (ЩЖ), феохромоцитома/парагангиома, гиперпаратиреоз. Сопутствующими заболеваниями могут быть амилоидоз кожи, болезнь Гиршпрунга [4]. Распространенность МЭН-3 (МЭН-2B) невелика и составляет 0,2 случая на 100 тыс. населения [4]. Начальным проявлением данного синдрома является появление агрессивных форм медуллярного рака ЩЖ у пациентов моложе 20 лет [5]. Также патогномичными проявлениями синдрома являются марфаноподобная внешность (удлиненные конечности и пальцы, диастемы, врожденные пороки клапанов сердца), нарушения опорно-двигательного аппарата (кифосколиоз, вальгусные и варусные деформации, искривления суставов нижних конечностей, воронкообразная грудная клетка), появление ганглионевром [6]. Данные синдромы обусловлены мутациями в протоонкогене RET, расположенном на 10-й хромосоме и кодирующем мембранные рецепторы клеток. В отличие от МЭН-1 при синдромах МЭН-2 и МЭН-3 прослеживается четкая корреляция генотип–фенотип. Также мутации в гене RET определяют разную степень выживаемости пациентов в связи с различной степенью агрессивности течения онкологического процесса. Пациентам с подтвержденной мутацией рекомендовано выполне-

ние профилактической тиреоидэктомии с целью снижения смертности. Десятилетняя выживаемость в группе без метастатического процесса вследствие медуллярного рака ЩЖ составляет 90%, при наличии метастазов – не более 20%. В настоящее время проводят исследования, посвященные применению иммунологической терапии ингибиторами тирозинкиназы – вандетанибом, кабозантинибом.

Синдром МЭН 4-го типа

Впервые данный синдром был выделен в 2006 г. и имеет небольшое количество описаний в источниках литературы [1]. В рамках данного синдрома у пациентов развиваются МЭН-1-ассоциированные опухоли (аденомы паращитовидной железы, гипофиза) в сочетании с новообразованиями почек, надпочечников и половых органов. Однако в сравнении с МЭН-1 опухоль процесс менее выражен и менее агрессивен. Это ауто-сомно-доминантное заболевание, связанное с восемью различными гетерозиготными мутациями в гене CDNK1B. Лечение и диагностика схожи с рекомендованными при МЭН-1.

Синдромы МЭН представляют собой гетерогенную группу заболеваний с высоким риском летальности, для их лечения необходима специализированная междисциплинарная команда специалистов.

Литература

1. McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J* 2019; 49 (8): 954–61. DOI: 10.1111/imj.14394
2. Мокрышева Н.Г., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с тремя классическими компонентами и глиомой хиазмы: особенности поражения органов-мишеней (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 122–7. DOI: 10.17116/terarkh20158712122-127
3. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21 (2): 23–9. DOI: 10.14341/osteo9877
4. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. CONSENSUS: Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86 (12): 5658–71. DOI:10.1210/jcem.86.12.8070
5. Казубская Т.П., Козлова В.М., Амосенко Ф.А. и др. Синдромы множественных эндокринных неоплазий и медуллярный рак щитовидной железы. *Российский онкологический журнал*. 2008; 1: 1–10.
6. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. *РМЖ*. 2018; 11 (11): 116–21.