

СИНДРОМ МНОЖИННОЇ ЕНДОКРИННОЇ НЕОПЛАЗІЇ 2А ТИПУ (СИНДРОМ СІПЛА)

Сафонова О.В.¹, Маркевич Ю.О.², Сафонов А.С.³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра ендокринології (зав. - А.М. Урбанович)

² Львівська обласна клінічна лікарня (головний лікар - М.М. Гичка)

3-ій хірургічний відділ (зав. - Ю.І. Шаваров)

³ Рава-Руська районна лікарня (головний лікар - І.С. Музика)

Поліклінічне відділення (зав. - О.О. Крупа)

Реферат

Мета. Проаналізувати алгоритм діагностики та диференційної діагностики захворювань, які перебігають з синдромом артеріальної гіпертензії, в тому числі синдрому множинної ендокринної неоплазії, для своєчасного встановлення діагнозу та здійснення вчасного і належного лікування пацієнтів.

Матеріал і методи. Описано випадок виявлення, діагностики, лікування та післяопераційного спостереження хворого із синдромом Сіпла.

Результати й обговорення. Пацієнту 35 років проведено діагностику та лікування синдрому множинної ендокринної неоплазії 2А типу. Особливістю цього клінічного випадку були нечисленні скарги пацієнта, в основному, на періодичні гіпертонічні кризи, які не підлягали традиційному лікуванню та минали самостійно. При обстеженні пацієнта були задіяні різні методи обстеження (ретельний збір скарг, анамнезу захворювання та анамнезу життя, об'єктивне обстеження, лабораторне обстеження, в тому числі, визначення вмісту гормонів щитоподібної залози, наднирникових залоз, визначення онкомаркерів, інструментальне обстеження, в тому числі, ультразвукове обстеження щитоподібної залози та наднирникових залоз, комп'ютерна томографія черевної порожнини). При обстеженні виявлено об'ємні утвори в обох долях щитоподібної залози та лівій наднирниковій залозі, які були обстежені на предмет їх функціональної активності та наявності злоякісного процесу. Проведено диференційну діагностику захворювань, які перебігають з синдромом артеріальної гіпертензії для встановлення діагнозу. Після уточнення діагнозу проведено радикальне хірургічне лікування пацієнта двома етапами: лівобічна адреналектомія та тиреоїдектомія з лімфаденектомією. Остаточний діагноз був встановлений після проведення гістологічного дослідження операційного матеріалу. Вчасне, правильне та успішне хірургічне лікування пацієнта після діагностики захворювання дозволило запобігти наростанню та метастазуванню злоякісного процесу, зберегти життя та працездатність пацієнта та отримати хороші віддалені результати.

Висновки. Артеріальна гіпертензія часто може бути поодиноким симптомом цілого ряду захворювань, в тому числі, і злоякісних, тому необхідно ретельно проводити диференціальну діагностику з метою своєчасної постановки правильного діагнозу і здійснення належного лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, синдром множинних ендокринних неоплазій

Abstract

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A (SIPPLE SYNDROME)

SAFONOVA O.V.¹, MARKEVYCH Y.O.^{1,2}, SAFONOV A.S.³

¹ The Danylo Halatsky National Medical University in Lviv

² Regional Clinical Hospital in Lviv

³ District Hospital in Rava-Ruska

Aim. To improve diagnosis and differential diagnosis of diseases with hypertension, including multiple endocrine neoplasia, their timely diagnosis and appropriate treatment of patients.

Material and Methods. A case of diagnosis, treatment and postoperative observation of the patient with the Sipple syndrome.

Results and Discussion. Patient, 35 years old, diagnosed with and treated for the MAN syndrome, type 2A. The peculiar features of this clinical case were few complaints of the patient, mainly, frequent hypertensive crises, which were not subject to traditional treatment and subsided on their own. For the correct diagnosis and successful treatment of the patient, a fairly complicated differential diagnosis of diseases occurring with hypertension was carried out.

Conclusions. Hypertension can be a symptom of a number of diseases, including malignancy a careful differential diagnosis for a timely and accurate diagnosis and appropriate treatment should be carried out.

Key words: arterial hypertension, multiple endocrine neoplasia

Вступ

Синдром множинних ендокринних неоплазій (МЕН) - група спадкових захворювань з автосомно-домінуючим типом успадкування, що характеризуються множинними пухлинними або гіперпластичними ураженнями ендокринних залоз. У половини випадків синдром МЕН виникає спорадично та обумовлений новою мутацією в статевих або соматичних клітинах. У сім'ях із синдромом МЕН ризик перевищує 75%. Розповсюдженість синдрому становить 1-10 випадків на 100 тис. населення [2]. Синдром МЕН класифікують за основними клінічними виявами, що обумовлені порушеннями секреції гормонів залежно від локалізації гіперплазії або пухлини

ендокринних залоз. Нерідко трапляються симптомокомплекси, які не вкладаються у загальноприйнятую класифікацію. Клінічні вияви множинних ендокринних неоплазій обумовлені типом синдрому: при синдромі МЕН 1 типу (синдром Вермера), у патологічний процес залучаються паращитоподібні залози (ПЩЗ), аденогіпофіз, підшлункова залоза; при синдромі МЕН 2А типу (синдром Сіппла) - щитоподібна залоза (ЩЗ), наднирникові залози (НЗ), інколи ПЩЗ; при синдромі МЕН 2В типу (синдром Горліна) - ЩЗ, ПЩЗ, НЗ та слизові оболонки [2, 6, 7]. Вперше синдром МЕН 2А типу був описаний американським лікарем J.H. Sipple в 1961 році, тому і названий на його честь. У огляді був проведений опис 5 клінічних випадків поєднання раку ЩЗ та феохромоцитом [5].

Мета - проаналізувати алгоритми діагностики та диференційної діагностики захворювань, які перебігають із синдромом артеріальної гіпертензії, в тому числі синдрому множинної ендокринної неоплазії, для своєчасного встановлення діагнозу та здійснення вчасного і належного лікування пацієнтів.

Матеріал і методи

Описано та проаналізовано випадок діагностики, лікування та післяопераційного спостереження хворого із синдромом МЕН 2А типу.

Опис клінічного спостереження

Пацієнт Б., 35 років, звернувся у Львівський обласний клінічно-діагностичний ендокринологічний центр зі скаргами на гіпертонічні кризи, останнім часом із періодичністю два рази на тиждень, під час яких артеріальний тиск (АТ) підвищувався до 260 мм.рт.ст. і самостійно знижувався протягом однієї години, а також незначний дискомфорт у епігастральній ділянці, загальну слабкість. Періодичні гіпертонічні кризи турбували пацієнта протягом 11 років із поступовим збільшенням частоти, пацієнт обстежувався та лікувався у кардіологів, приймав різноманітні гіпотензійні препарати, але без ефекту, останнім часом почав турбувати дискомфорт в епігастральній ділянці. При об'єктивному обстеженні виявлено: ріст - 185 см, вага - 73 кг, індекс маси тіла - 21,35 кг/м²; АТ - 125/80 мм.рт.ст., пульс - 78 ударів за хвилину; шкіра чиста, помірно во-

лога; патологічних відхилень з боку органів грудної клітки не виявлено; ЩЗ збільшена до Іб ступеню, у правій долі пальпується об'ємний утвір діаметром 1 см, у лівій - діаметром 0,5 см, клінічно - еутиреоз; язик чистий, вологий, живіт м'який, не болючий; симптоми Ортнера та Пастернацького від'ємні з обох боків; фізіологічні відправлення в межах норми. За вислідами лабораторного обстеження змін у загальному аналізі крові, загальному аналізі сечі, біохімічному аналізі крові, показниках електролітів не виявлено. Особливе значення для встановлення діагнозу та проведення диференційної діагностики мали значення наступні показники крові: тиреотропний гормон - 2,1 мкМО/мл (0,27-4,2), вільний тироксин - 1,3 нг/дл (0,93-1,7), кальцитонин - 88,4 пг/мл (до 18,2), кальцій іонізований - 0,74 ммоль/л (N 1,05-1,37), калій - 4,8 ммоль/л (N 3,5-5,5), ренін активний - 24,37 нг/л (N 5,0-33,0), альдостерон - 48,8 нг/мл (N 10-160), альдостерон-ренінове співвідношення - 1,88. Визначався рівень загальних метанефринів у сечі - 17499 мкг/24г (N 25-312). При ультразвуковому дослідженні виявлено: ЩЗ розміщена типово, розміри в нормі, в правій та лівій частках по одному гіпоехогенному нечітко контурованому вузлу, справа - 12 мм, зліва - 5 мм, з мікрокальцинатами у структурі; нирки розміщені типово, у воротах лівої НЗ ізоехогенний вузол розміром до 94 мм. Для подальшого лікування пацієнта скеровано у 3-ій хірургічний відділ Львівської обласної клінічної лікарні із діагнозом: синдром МЕН 2А типу (феохромоцитома лівої НЗ, багатовузловий еутиреоїдний зоб (с-г?)); симптоматична артеріальна гіпертензія. Із метою уточнення діагнозу проведено комп'ютерну томографію черевної порожнини із контрастним підсиленням: зліва у заочеревному просторі вище та до переду від лівої нирки візуалізувався утвір округлої форми із чітким контуром розміром 105×85×67 мм, який викликав компресію лівої нирки і відсував її назад і назовні, зміщував тіло та хвіст підшлункової залози, розширювався до воріт селезінки, а його нижній край доходив до рівня нижнього полюсу нирки; у нативній фазі структура утвору неоднорідна із поодиноким пластинчастим запаленням, при динамічному спостереженні відмічали помірно нерівномірне контрастне посилення із множинними ділянками зниженої ехогенності у

середині утвору (ділянки некрозу?), зовнішній контур утвору рівний, без ознак інвазії у навколишні органи або судини, по медіальному краю утворення візуалізувалася венозна судина, яка впадала у ліву ниркову вену (наднирникову вену?), ліва НЗ чітко не візуалізувалася, права НЗ розташована типово, звичайної форми, не потовщена, без явних патологічних утворень.

Пацієнту проведено хірургічне лікування двома етапами: перший - лівобічна адреналектомія; другий (через місяць) - тиреоїдектомія з лімфаденектомією. За даними гістологічного обстеження виявлено: злюккісна феохромоцитома; медулярний рак ЩЗ, у лімфовузлах незначний гістіоцитоз. На основі даних гістологічного висновку був уточнений клінічний діагноз: синдром МЕН 2А типу (с-г ЩЗ (T1AN0M0), злюккісна феохромоцитома лівої НЗ (T2N0M0)); симптоматична артеріальна гіпертензія. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, пацієнт був виписаний у задовільному стані, йому призначено замісну терапію препаратами гормонів ЩЗ. Відтерміновані результати через 3 роки після операційного лікування задовільні. На сьогодні пацієнт є на диспансерному спостереженні у Львівському обласному клінічно-діагностичному ендокринологічному центрі, він є на постійному контролі рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину, кальцитоніну, кортизолу; ультразвуковий контроль ділянки ЩЗ та НЗ. Пацієнт отримує постійну замісну терапію гормонами ЩЗ (еутирокс 150 мкг), працездатність пацієнта збережена.

Результати й обговорення

Синдром МЕН 2А (синдром Сіпла) - найпоширеніший варіант синдрому МЕН 2. Генетичною основою синдрому МЕН 2 та його генетичним маркером є мутація RET-проонкогена, що локалізується в парацентромерній ділянці довгого плеча 10-ї хромосоми і кодує структуру рецепторної тирозинкінази [1, 3]. Тест на наявність генетичного маркера позитивний у 95% випадків синдрому МЕН 2А та МЕН 2Б, а також у 90% випадків сімейної медулярної карциноми (МК). Прогностично МЕН 2 має важчий перебіг порівняно з іншими варіантами синдрому МЕН, бо включає в себе такі важкі захворювання, як МК ЩЗ та феохромоцитома. Найгірший прогноз

має МК ЩЗ при МЕН 2Б [2, 3]. МК ЩЗ або С-клітинна карцинома - це пухлина парафолікулярних клітин ЩЗ, що в основному секретують кальцитонін. Трапляється у 5-18% випадків усіх злюккісних новоутворень ЩЗ і є найбільш поширеною пухлиною при МЕН 2. Виділяють спорадичну та сімейну форми МК ЩЗ, а також МК ЩЗ в рамках синдрому МЕН 2 [1, 3]. При всіх формах пухлину виявляють у віці до 40 років (як у нашому випадку). МК ЩЗ характеризується поступовим ростом, практично немає ніякої клінічної симптоматики, але визначає високий рівень захворюваності та смертності при МЕН 2, при якому навіть мікрокарциноми можуть метастазувати у лімфатичні вузли та віддалені органи [1, 3]. Найчастіше діагноз МК ЩЗ встановлюють під час обстеження з приводу вузлового зоба, коли при ультразвуковому дослідженні ЩЗ виявляють гіпоехогенний вузол. Таким чином, у нашого пацієнта діагностовано МК ЩЗ при обстеженні вузлового зоба. Часто в період встановлення діагнозу в 40% пацієнтів уже мають місце метастази в регіонарні шийні лімфатичні вузли. У нашому випадку метастазування ще не відбувалося. Специфічним імуногістохімічним маркером МК є визначення кальцитоніну (як у нашому випадку) та карциномембронального антигену. Феохромоцитома визначається у 40-60% хворих. У 70% вона двобічна, у 30% - однобічна, рідко злюккісна, що було виявлено у нашого пацієнта; інколи трапляється позанадирникова локалізація у вигляді парагангліоми. У нашого пацієнта єдиною скаргою була артеріальна гіпертензія кризового характеру, що вимагало пошуку причини цього. ПЩЗ уражуються рідше, ніж при МЕН 1. Первинний гіперпаратиреоз з асиметричним збільшенням ПЩЗ визначають у 20-40% випадків синдрому МЕН 2А [1, 2, 3]. В нашому випадку ПЩЗ не були уражені.

Висновки

Проаналізувавши цей клінічний випадок, варто зазначити, що артеріальна гіпертензія може бути поодиноким симптомом цілої низки захворювань, в тому числі, і злюккісних, тому необхідно ретельно проводити швидку спеціальну діагностику та диференційну діагностику із метою своєчасного встановлення діагнозу і здійснення належного лікування.

Література

1. Beloborodov V.A., Pinsky S.B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. In: 100 Selected Lectures on Endocrinology (2-nd edition). Eds.: Yu.I. Karachencev, A.V. Kazakov, N.A. Kravchun, I.M. Пина. Kharkov: "S.A.M."; 2014. pp. 735-753. Russian (Белоборопов В.А., Пинский С.Б. Множественная эндокринная неоплазия 2 типа. В книге: 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск). Под ред.: Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. - Харьков: "С.А.М.", 2014. - с.735-753.
2. Dedov I.I., Fadeev V.V., Melnichenko H.A. Endocrinology. 3-rd edition, revised and enlarged. M.: GEOTAR-Media; 2015. - 416 p. Russian: (Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Эндокринология. 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. - 416 с.)
3. Endocrinology. Textbook for Students of Universities / Ed. by prof. Petro M. Bodnar, 3-rd edition, revised. - Vinnytsya: Nova Knyha Publishers, 2013. - 478 p. Ukrainian: (Ендокринологія. Підручник для студентів вищих навч.закладів / за ред. проф. П.М. Боднара, видання 3-тє, перероблене. - Вінниця: Нова книга, 2013. - 478 с.)
4. Kronenberg Henry M., Melmed Shlomo, Polonsky Kennet S. Zabolevaniya kory nadpocheknikov I endocrinnaya arterialnaya hipertensiya. M.: GEOTAR-Media; 2010. - 208 p. Russian: (Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонский Кеннет С. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. - 208 с.)
5. Sipple J.H. The Association of Pheochromocytoma with Carcinoma of the Thyroid Gland. American Journal of Medicine, New York, 1961, 31, P.163-166.
6. Sholomo Melmed, Renneth S. Polonsky, P. Reed Larson, Henry M. Kronenberg Williams textbook of Endocrinology. 13th Edition eBook. 2015, 1926 p.
7. William F. Young, JR. The Netter Collection of Medical Illustrations: Endocrine System, Second Edition, V. 2, 2011, p. 214-215.