

СИМПОЗИУМ «МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Рекомендован: эндокринологам, терапевтам, семейным врачам.

ПАНЬКИВ В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Определение

Множественной эндокринной неоплазией (МЭН) называют группу наследственных синдромов, характеризующихся повышенным риском развития доброкачественных или злокачественных опухолей ряда эндокринных тканей. Эти опухоли могут быть как функционирующими (вырабатывающими гормоны с появлением специфических клинических признаков), так и нефункционирующими.

Различают три основных синдрома МЭН. Для МЭН I характерны опухоли околощитовидных желез, эндокринной части поджелудочной железы и гипофиза; для МЭН II — медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и гиперпаратиреоз и для МЭН III — МРЩЖ и феохромоцитомы, но без гиперпаратиреоза.

Множественная эндокринная неоплазия типа I

МЭН I (или синдром Вермера) наследуется ауто-сомно-доминантным путем и встречается с частотой 2–20 случаев на 100 000 населения. Примерно в 10 % случаев мутации генов, лежащие в основе этого синдрома, возникают *de novo*; такие случаи называют спорадическими.

МЭН I отличается рядом клинических особенностей (табл. 1), которые в разных семьях проявляются с разной частотой. Чаще всего встречается гиперпаратиреоз, который в тот или иной период жизни развивается у 95–100 % носителей генетического дефекта. Диагностические критерии гиперпаратиреоза в этих случаях не отличаются от таковых при спорадическом заболевании. Обычно (хотя и не всегда) именно гиперпаратиреоз является первым клиническим проявлением МЭН I. В основе гиперпаратиреоза лежит гиперплазия всех околощитовидных желез. Эти железы

не всегда увеличиваются одновременно, но ремиссию гиперпаратиреоза может обеспечить только резекция практически всей паратиреоидной ткани. МЭН I составляет причину гиперпаратиреоза лишь у 2–4 % от общего числа больных с этим заболеванием.

Таблица 1. Клинические проявления МЭН I

Проявления	%
Гиперпаратиреоз	95
Энтеропанкреатические опухоли	30–80
Аденомы гипофиза	20–25
Карциноидные опухоли	10–20
Аденомы надпочечников	25–40
Подкожные липомы	30
Ангиофибромы лица	85
Коллагеномы	70

Среди опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта при МЭН I 20–60 % составляют гастриномы (обычно вызывающие синдром Золлинге-ра — Эллисона (СЗЭ)). СЗЭ обнаруживается примерно у 25 % больных из семей с МЭН I. Около 20 % островков-клеточных опухолей приходится на долю инсулином, а остальные — на долю функционирующих (секретирующих глюкагон или вазоактивный интестинальный полипептид — ВИП) или нефункционирующих опухолей.

Гастрономы при МЭН I обычно имеют малые размеры, характеризуются мультицентрическим ростом и нередко локализируются вне поджелудочной железы (обычно под слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки). Гастрономы при МЭН I (как и в спора-

© Панькив В.И., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

дических случаях) часто бывают злокачественными, но по непонятным причинам они менее агрессивны, чем спорадические опухоли.

Диагноз гастриномы устанавливают при обнаружении гипергастринемии в сочетании с повышенной секрецией соляной кислоты в желудке. Последнее позволяет исключить другие, более частые причины гипергастринемии (например, ахлоргидрию). В сомнительных случаях можно использовать пробы с веществами, которые стимулируют секрецию гастрина опухолью, но не нормальной тканью. Блокаторы гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонного насоса рефлекторно повышают уровень гастрина в сыворотке, и их следует отменять соответственно за 30 часов и 7 суток до диагностического определения этого гормона. Ряд авторов считает более надежным диагностическим приемом определение кишечных гормонов после стандартного завтрака.

Из-за малых размеров гастрином обнаружить их локализацию довольно трудно. Компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) в таких случаях неинформативны (хотя и позволяют обнаружить метастазы в печени). Наиболее часто локализация гастрином выявляется с помощью эндоскопического и интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ), селективной внутриартериальной инъекции секретина (с последующим определением гастрина в крови печеночной вены) и сканирования с меченым октреотидом. Тем не менее почти в половине случаев установить локализацию гастриномы до операции не удается.

Инсулиномы при МЭН I диагностируют с помощью обычных биохимических исследований. Мультицентрический рост таких опухолей также затрудняет их обнаружение. Иногда это удается сделать с помощью эндоскопического УЗИ и селективных внутриартериальных инфузий калция с определением инсулина в крови печеночной вены.

Аденомы гипофиза встречаются примерно у 25 % носителей генетического дефекта. Большинство таких аденом секретирует пролактин с гормоном роста (ГР) или без него, затем следуют опухоли, секретирующие только ГР, нефункционирующие аденомы и те, которые секретируют большие количества АКТГ (болезнь Иценко — Кушинга).

Один из вариантов МЭН I характеризуется повышенной частотой пролактином, карциноидных опухолей и гиперпаратиреоза и редкостью развития гастрином, но генные мутации при этом, по-видимому, не отличаются от характерных для других вариантов синдрома. Опухоли гипофиза обычно представляют собой макроаденомы. Они редко бывают злокачественными, но растут более агрессивно и хуже реагируют на медикаментозную терапию, чем в спорадических случаях. Диагностика и лечение не отличаются от таковых при спорадических аденомах.

При МЭН I иногда обнаруживаются аденомы надпочечников. В таких случаях бывает трудно решить, обусловлен ли синдром Кушинга первичной опухолью

надпочечников, базофильной аденомой гипофиза или эктопической секрецией АКТГ. Чаще всего гиперкортицизм является все же следствием опухоли гипофиза. Аденомам надпочечников нередко сопутствуют островковоклеточные опухоли поджелудочной железы. Описано также 7 случаев феохромоцитомы, в которых были найдены мутации, типичные для МЭН I, а не МЭН II. При МЭН I наблюдались и заболевания щитовидной железы, но их связь с этим синдромом остается недоказанной. У 30–90 % больных из семей с МЭН I наблюдаются подкожные липомы, кожные коллагеномы и множественные ангиофибромы лица (особенно верхней губы). Этот признак иногда помогает идентифицировать таких больных и служит поводом к более глубокому исследованию. При МЭН I повышена частота карциноидных опухолей, развивающихся почти исключительно из первичной кишки и локализующихся в тимусе, легких (карциноид бронхов) и слизистой желудка. Повышенная частота карциноидов желудка связана, вероятно, с гипергастринемией. По каким-то причинам карциноид тимуса чаще встречается у мужчин, а карциноид бронхов — у женщин. Иногда эти опухоли секретируют гормоны (например, АКТГ) и часто бывают злокачественными. В некоторых случаях у больных с МЭН I находили лейомиомы. Смертность, связанная с МЭН I, обусловлена островковоклеточным карциноидом тимуса.

Патогенез

МЭН I наследуется как аутосомно-доминантный признак. Анализ сцепления указывает на локализацию дефектного гена на длинном плече хромосомы 11 (участок 11q13). При анализе ДНК из ткани опухолей обнаруживается потеря аллели этого локуса (часто вследствие крупных делеций ДНК). Это привело к заключению, что ген, дефект которого обуславливает МЭН I, в норме кодирует белок-супрессор опухолевого роста. Полагают, что в присутствии нормальной аллели на второй хромосоме наследуемая дефектная аллель неактивна, и только последующая соматическая мутация (часто — делеция нормальной аллели) определяет выпадение функции гена. Доминантность наследования генетического дефекта обусловлена, по-видимому, высокой частотой таких делеций. Выпадение активности гена, регулирующего рост клеток, приводит к их гиперплазии, что увеличивает вероятность последующих соматических мутаций.

В результате клетки приобретают способность к более агрессивному, а иногда и злокачественному росту. Ген, ответственный за МЭН I (*MEN1*), удалось идентифицировать. Дефекты этого гена, кодирующего белок из 610 аминокислотных остатков (менин), включают нонсенс-мутации, миссенс-мутации и делеции. У больных с МЭН I найдено около 300 разных мутаций данного гена, но в 10–30 % случаев обнаружить их доступными методами не удается. Продукт этого гена, менин, взаимодействуя с компонентами метилтрансферазного комплекса гистонов, контролирует экспрессию ингибиторов циклинзависимой киназы

p27Kipl и p18Ink4c. Отсутствие менина снижает синтез этих ингибиторов и тем самым нарушает регуляцию клеточного роста. Кроме того, в отсутствие менина активируется синтез фактора транскрипции HLBV9, что также ускоряет рост клеток.

При спорадических опухолях эндокринных желез также часто находят мутации гена *MEN1*. Его дефекты обнаруживают в клетках 21 % аденом околощитовидных желез, 33 % гастрином, 17 % инсулином, 50 % ВИПом, 36 % карциноидных опухолей бронхов и 5 % опухолей гипофиза. Важно подчеркнуть, что в 10–20 % случаев, несмотря на потерю гетерозиготности в локусе 11q13, обнаружить мутации *MEN1* в половых клетках не удается. В отличие от МЭН II характер и избирательность поражения отдельных эндокринных желез не зависят от конкретных мутаций гена.

Лечение

Устранение гиперпаратиреоза при МЭН I обычно требует удаления трех с половиной околощитовидных желез. Половину четвертой железы оставляют, чтобы предотвратить развитие гипопаратиреоза. Используют также тотальную паратиреоидэктомию с подсадкой кусочка паратиреоидной ткани в левое предплечье. При этом полностью исключить возможность послеоперационного гипопаратиреоза все же не удается, но, с другой стороны, при субтотальной паратиреоидэктомии чаще развивается рецидив гиперпаратиреоза. В ходе операции профилактически удаляют тимус, опасаясь присутствия в нем дополнительной околощитовидной железы или карциноида.

Сохранение или рецидивы гиперпаратиреоза после операции у больных с МЭН I наблюдаются чаще, чем в спорадических случаях. Повышенные уровни кальция и ПТГ в сыворотке сохраняются после операции у 38 % больных с МЭН I, а рецидив гиперпаратиреоза (спустя 3 месяца и более после восстановления нормокальциемии) возникает у 16 % таких больных. Через 8–12 лет частота рецидивов достигает 50 %. Отсутствие ремиссии после операции объясняется, вероятно, наличием дополнительной околощитовидной железы (почти в 30 % случаев) или эктопической паратиреоидной ткани, а рецидив связан с сохранением исходного стимула к пролиферации паратиреоидных клеток. Повторные операции на шее при рецидиве приводят к излечению гиперпаратиреоза у 90 % больных, тогда как удаление аутотрансплантата — только у 60 %.

При гастриномах у больных с МЭН I используют в основном ингибиторы протонного насоса (омепразол), подавляющие секрецию соляной кислоты в желудке. Консервативный подход оправдывается малой агрессивностью таких опухолей, частой безуспешностью хирургических операций, а также тем обстоятельством, что заболеваемость и смертность больных в значительной степени связаны именно с гиперсекрецией соляной кислоты. Однако многие гастриномы (до 14 %) весьма агрессивны и часто локализируются под слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и в лимфоузлах, окружающих поджелудочную железу.

Хирургическая резекция опухоли с предварительным выяснением ее локализации в ряде случаев приводит к положительным результатам. Из-за сохранения генетического дефекта и мультицентрического роста гастрином возможность излечения большинства больных весьма ограничена, но уменьшение массы опухолевой ткани может обеспечить длительный период отсутствия симптомов. Симптомы гипергастринемии при метастазах в печень или другие органы купируют ингибиторами протонного насоса. В запущенных случаях в качестве паллиативной терапии используют системную химио- и лучевую терапию, а также селективную эмболизацию печеночных метастазов. Островковидные опухоли поджелудочной железы диаметром более 3 см часто бывают злокачественными и требуют резекции независимо от продукции ими гормонов.

Важно помнить, что кальций стимулирует секрецию соляной кислоты. Устранение гиперпаратиреоза и гиперкальциемии часто снижает секрецию соляной кислоты и уменьшает концентрацию гастрина в сыворотке. Паратиреоидэктомию обычно нормализует и результаты пробы с секретинном. Примерно в 66 % случаев больные после такой операции нуждаются в меньших дозах H_2 -блокаторов для облегчения симптомов СЗЭ.

В отличие от гастриномы инсулиномы редко локализируются вне поджелудочной железы. Энуклеация опухоли головки железы или слепая резекция тела и хвоста этого органа устраняют гиперинсулинемию чаще, чем гипергастринемия. При противопоказаниях к операции (например, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний) или невозможности установить локализацию опухоли используют диазоксид или верапамил.

Обследование

На долю МЭН I приходится менее 1 % случаев опухолей гипофиза, 2–4 % случаев первичного гиперпаратиреоза и примерно 25 % случаев гастрином. Поэтому генетический анализ экономически оправдан лишь у больных с СЗЭ. В отсутствие МЭН I в семейном анамнезе зародышевые мутации *MEN1* обнаруживаются у 5 % больных с гастриномами и у 1–2 % больных с гиперпаратиреозом или пролактиномой. В последних случаях генетический анализ следует проводить только у больных из групп высокого риска (например, при наличии соответствующих проявлений у родственников). Носительство мутантного гена позволяет ожидать развития в дальнейшем других эндокринных опухолей, что требует пристального наблюдения за больными в течение длительного времени. В отличие от МЭН II обнаружение мутаций *MEN1* не должно быть поводом к дополнительным вмешательствам (например, ревизии поджелудочной железы). Такие вмешательства далеко не безразличны для больного и редко оказываются результативными. Однако если у больного с гиперпаратиреозом при операции находят гиперплазию околощитовидных желез, а также в случаях рецидива гиперпаратиреоза генетический анализ необходим,

даже в отсутствие каких-либо указаний на МЭН I в семейном анамнезе. При изолированных опухолях гипофиза (в отличие от СЗЭ) вероятность МЭН I, как отмечалось выше, весьма невелика, и генетический анализ в таких случаях не требуется.

Один из экономически оправданных алгоритмов обследования больных с высоким риском МЭН I приведен на рис. 1. Во всех случаях необходимо учитывать данные семейного анамнеза. У больных из семей с МЭН I следует ежегодно проверять уровни ионизированного кальция и паратгормона (ПТГ). Уровень гастрина в сыворотке также проверяют ежегодно, а при наличии СЗЭ у родственников — еще чаще. Дополнительную информацию можно получить с помощью пробы с секретинном. При симптомах гипогликемии определяют уровни глюкозы, инсулина и проинсулина натощак. Определение панкреатического полипептида (ПП) позволяет обнаружить опухоль из нейроэндокринных клеток поджелудочной железы. Поиски других островковоклеточных опухолей показаны, вероятно, лишь при наличии определенных признаков и симптомов (обильной диареи, гипокалиемии). Такие опухоли обычно настолько малы, что их трудно обна-

ружить даже с помощью самых современных методов. Это справедливо и для опухолей гипофиза. В отсутствие явных клинических проявлений (признаков повышенной или сниженной секреции гипофизарных гормонов или проявлений объемного процесса в турецком седле) можно ограничиться периодическим определением уровня пролактина и, вероятно, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке. МРТ гипофиза и переднего средостения и КТ живота проводят при обращении и через каждые 3 года.

При последующем наблюдении за больными в течение 10 лет ежегодно определяют уровни гастрина, кальция, альбумина, ПТГ и ПП натощак.

Некоторые рекомендуют ежегодно проводить КТ или МРТ живота и грудной клетки и определять уровень пролактина, а каждый второй год — проводить МРТ турецкого седла. Другие ограничиваются проведением визуализационных исследований при обращении, а в дальнейшем — каждые 3 года.

Периодические исследования нужно продолжать по меньшей мере до 45-летнего возраста, так как вероятность проявления МЭН I у носителей дефектного гена до этого возраста превышает 95 %. В дальнейшем

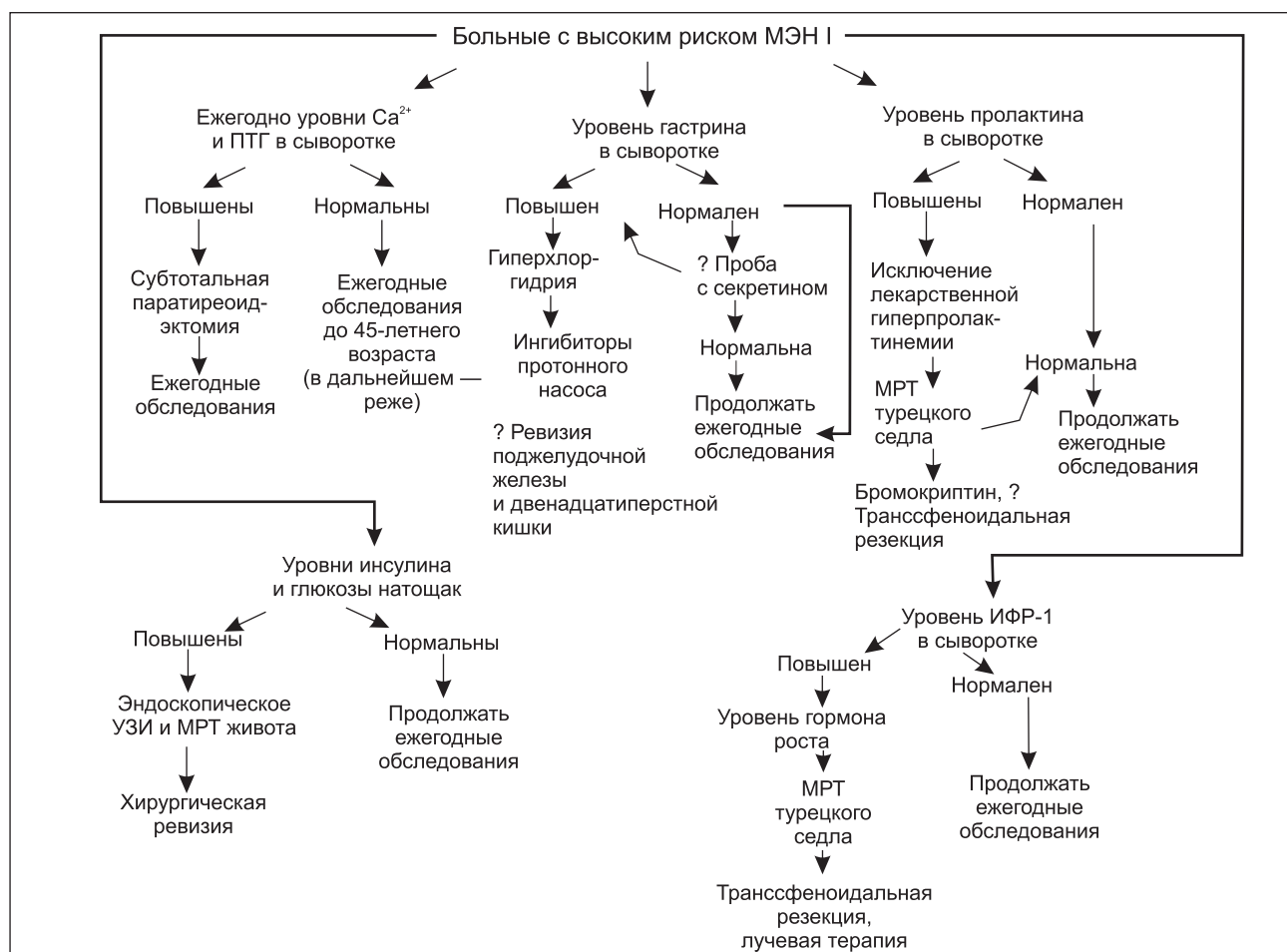


Рисунок 1. Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском генетического дефекта (например, при наличии МЭН I у ближайших родственников). Если есть возможность провести генетический анализ, то обследуют только носителей мутаций MEN1. Диагностику опухолей поджелудочной железы (например, инсулиномы) или гипофиза (например, соматотропиномы) проводят лишь при наличии соответствующих проявлений у родственников или самого больного

исследования можно проводить реже. Следует помнить, однако, что и в более позднем возрасте риск проявления МЭН I снижается не до нуля, и в отдельных случаях первые проявления этого синдрома наблюдаются у лиц, которым далеко за 45. После операции по поводу одной из опухолей (например, паратиреоидэктомии) необходимо продолжать наблюдение за больными, чтобы не пропустить рецидива или развития других заболеваний.

Множественная эндокринная неоплазия типа II

МЭН II передается по наследству как аутосомно-доминантный признак и встречается с частотой 1–10 случаев на 100 000 населения. Этот синдром разделяют на два подтипа: МЭН IIA (синдром Сиппла) и МЭН IIB. Оба этих синдрома включают МРЩЖ и феохромоцитому, но МЭН IIA — еще и гиперпаратиреоз, тогда как для МЭН IIB характерен ряд дополнительных соматических проявлений (табл. 2), но не гиперпаратиреоз. Пенетрантность МЭН II превышает 80 %.

Таблица 2. Клинические проявления МЭН II

Проявления	%
МЭН IIA	
Медулярный рак щитовидной железы	80–100
Феохромоцитома	40
Гиперпаратиреоз	25
МЭН IIB	
Медулярный рак щитовидной железы	100
Феохромоцитома	50
Марфаноидная внешность	75
Множественные невромы слизистых	100
Ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта	> 40

При обоих синдромах МЭН II МРЩЖ возникает чаще и раньше других признаков. Вероятность его развития на протяжении жизни больного составляет 80–100 %. Предраковые изменения проявляются гиперплазией парафолликулярных клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин. Опухоль характеризуется мультицентрическим ростом и обычно локализуется в верхней трети долей щитовидной железы (где С-клеток много и в норме).

Почти четверть всех МРЩЖ имеет наследственную природу. Примерно 45 % таких случаев приходится на МЭН IIA, 50 % — на изолированную семейную форму МРЩЖ и 5 % — на МЭН IIB. У больных с МЭН IIB МРЩЖ обычно возникает раньше (часто до 5-летнего возраста) и прогрессирует быстрее, чем в других случаях.

Биохимические проявления (и диагноз) зависят в основном от продукции кальцитонина гиперплазированными С-клетками, которые реагируют на инфузию пентагастрина или кальция резким выбросом этого

гормона. Злокачественную природу опухоли подтверждает иммуногистохимическое окрашивание плохо дифференцированной ткани на кальцитонин. Отличительной особенностью таких опухолей являются также внеклеточные отложения амилоида. Это вещество окрашивается антителами к кальцитонину, что свидетельствует о присутствии в нем агрегатов гормона, выделяемого опухолевыми клетками. МРЩЖ постепенно распространяется по всему органу, проникая в регионарные лимфоузлы и метастазируя в печень, легкие и кости.

Примерно у 50 % больных с МЭН II развиваются феохромоцитомы. Обычно они локализируются в надпочечниках, часто бывают двусторонними, но редко — злокачественными. Они проявляются типичными клиническими симптомами и признаками (артериальной гипертонией, головной болью, сердцебиениями, потливостью) и диагностируются по повышенному уровню катехоламинов и их метаболитов в плазме или моче. Объемные образования в надпочечниках обнаруживают с помощью лучевых методов. Как и в случае МРЩЖ, развитию феохромоцитомы при МЭН II предшествует гиперплазия мозгового вещества надпочечников. Однако в отличие от гиперплазии С-клеток щитовидной железы предопухолевую стадию патологии надпочечников трудно диагностировать с помощью биохимических исследований.

Гиперпаратиреоз при МЭН II (как и при МЭН I) обусловлен гиперплазией околощитовидных желез. Он встречается примерно у 25 % больных с МЭН IIA и гораздо реже — при МЭН IIB. По своему течению он сходен со спорадическим гиперпаратиреозом (т.е. менее агрессивен, чем при МЭН I) и успешно лечится хирургически.

МЭН II характеризуется и другими фенотипическими особенностями, в частности папулезным амиллоидозом кожи (зудящими и сливающимися эритематозными высыпаниями), который часто предшествует развитию МРЩЖ. Амилоид в этих папулах образуется из кератина, а не из кальцитонина. Патогенез этих кожных поражений неизвестен, но они чаще наблюдаются при определенных мутациях гена *MEN2* (особенно приводящих к замене цистеина (Цис⁶³⁴) в белковом продукте на тирозин (Тир)). Вторым вариантом МЭН IIA, изолированный семейный МРЩЖ, ассоциируется с болезнью Гиршпрунга (врожденным мегаколоном), которая наиболее часто обнаруживается при мутациях гена *RET*, приводящих к заменам Цис в позициях 609, 615 и 620. Ганглионевромы кишечника, невромы слизистых, марфаноидная внешность и утолщение нервов роговицы при МЭН IIB связаны, по-видимому, с исходным генетическим дефектом. Поражения кишечника могут нарушать перистальтику, приводя к периодическим тяжелым запорам и поносам.

Патогенез

Патогенез синдромов МЭН II изучен достаточно подробно. Анализ сцепления позволил локализовать дефектные гены при МЭН IIA, МЭН IIB и изолирован-

ном семейном МРЩЖ в перичентромерной области хромосомы 10. В дальнейшем выяснилось, что дефектный ген близок или идентичен протоонкогену *RET*. Белок *RET* содержит один трансмембранный домен, обладает тирозинкиназной активностью и является частью рецептора нейротропного фактора глиального происхождения (GDNF). Этот рецептор (GDNFR α -1) представляет собой мембранный белок (соединенный с гликозилфосфатидилинозитолом), лигандами которого, кроме GDNF, являются также неуртурин, персефин и артемин. Наиболее отличительная особенность его структуры заключается в присутствии большого числа остатков Цис во внеклеточной части *RET* непосредственно перед трансмембранным сегментом. Принято считать, что в норме этот участок ингибирует внутриклеточный тирозинкиназный домен *RET*. Внеклеточная часть *RET* содержит также кадхериноподобный домен. *RET* синтезируется в различных клетках, происходящих из нервного гребня, и, по-видимому, играет важную роль в процессе развития. У мышей нокаут гена *RET* обуславливает отсутствие межмышечных ганглиев в подслизистом слое тонкой и толстой кишки, а также различные аномалии мочеполового тракта.

Мутации гена *RET* у больных с МЭН ПА приводят к заменам остатков Цис, сконцентрированных во внеклеточной примембранной части *RET* и кодируемых последовательностями 10-го и 11-го экзонов. Одни из таких дефектов являются миссенс-мутациями, тогда как другие — небольшими делециями или вставками, но во всех случаях они затрагивают те или иные вышеупомянутые остатки Цис. На долю этих дефектов приходится более 97 % всех мутаций гена *RET*, ассоциированных с МЭН ПА. Чаще всего (в 84 % случаев) происходит замена Цис⁶³⁴ на аргинин (Арг), фенилаланин (Фен), серии (Сер), глицин (Гли), тирозин (Тир) или триптофан (Трп). Замена Цис⁶³⁴ на Арг ассоциирована с развитием гиперпаратиреоза, а на любую другую из перечисленных аминокислот — с развитием феохромоцитомы. На долю замены Цис⁶³⁴ на Арг приходится 64 % всех изменений данного кодона. Интересно, что вставка из четырех аминокислот между Цис⁶³⁴ и Арг⁶³⁵ обуславливает МРЩЖ и высокую частоту гиперпаратиреоза, но не феохромоцитомы.

Парадоксально, что у больных с изолированным семейным МРЩЖ имеются многие из тех же мутаций, которые характерны для МЭН ПА. По-видимому, при этом заболевании какие-то факторы ограничивают сферу действия мутаций *RET* только парафолликулярными клетками щитовидной железы. Помимо замены Цис⁶³⁴ на Арг, при изолированном семейном МРЩЖ обнаруживаются и другие мутации, более специфичные для этого заболевания. Замена Цис⁶³⁴ обладает большим трансформирующим клетки потенциалом, чем замены других аминокислот. Действительно, в 60 % случаев изолированного семейного МРЩЖ мутации *RET* не затрагивают Цис и ассоциированы с поздней трансформацией С-клеток щитовидной железы. Однако другие клинические проявления (размеры опу-

холи, двусторонность поражения и частота метастазов в лимфоузлы) при мутациях, затрагивающих и не затрагивающих Цис, одинаковы.

В отличие от МЭН ПА и изолированного семейного МРЩЖ при МЭН ПБ мутации, затрагивающие Цис, отсутствуют. Более чем в 95 % случаев МЭН ПБ находят замену Мет⁹¹⁸ на треонин (Тре). У некоторых больных обнаружены иные дефекты — замены Ала⁸⁸³ на Фен и Сер⁹²² на Тир, а также моноаллельные замены Вал⁸⁰⁴ на Мет и Сер⁹⁰⁴ на Цис. Примерно в 50 % случаев МЭН ПБ развивается вследствие мутаций *de novo*. По каким-то причинам эти мутации обнаруживаются почти исключительно в отцовской аллели гена.

В 30–40 % случаев sporadического МРЩЖ и около 10 % случаев sporadической феохромоцитомы находят соматические мутации, идентичные зародышевым мутациям при МЭН ПА и изолированном семейном МРЩЖ, а также типичную для МЭН ПБ замену Мет⁹¹⁸. Такие мутации практически никогда не встречаются при sporadическом гиперпаратиреозе. Замена Мет⁹¹⁸ в белке RET ассоциируется с особенно неблагоприятным клиническим исходом sporadического МРЩЖ.

Обнаружено тесное сцепление локуса *RET* с болезнью Гиршпрунга, характеризующейся нарушением развития межмышечных ганглиев задней кишки. В тяжелых случаях это приводит к мегаколону (фенотип, сходный с таковым у мышей с нокаутом гена *RET*). У больных из семей с болезнью Гиршпрунга находят множество мутаций, нарушающих строение как внутри-, так и внеклеточного домена *RET*. Некоторые из них (например, делеции) препятствуют экспрессии гена. Наряду с данными, полученными на мышцах с нокаутом *RET*, это позволяет считать болезнь Гиршпрунга следствием полного выпадения его функции («нулевым фенотипом»). Интересно, что у некоторых больных имеются проявления как МЭН П, так и болезни Гиршпрунга. Обнаруживаемые в этих случаях мутации *RET* обуславливают замены Цис на Арг в позициях 609, 618 или 620. Это не только способствует димеризации *RET* и повышению его тирозинкиназной активности, но, по-видимому, нарушает и его транспорт в клеточную мембрану. Можно предположить, что преобладание того или иного механизма в разных клетках приводит либо к активации (как при МЭН П), либо к супрессии *RET* (как при болезни Гиршпрунга).

При МЭН ПА активность *RET* возрастает, вероятно, вследствие устранения ингибирующего влияния цистеинов его внеклеточного домена, что способствует димеризации *RET*, аутофосфорилированию и тем самым повышает его тирозинкиназную активность. При МЭН ПБ изменяется, по-видимому, субстратная специфичность тирозинкиназы *RET*, что и определяет данный фенотип. Кроме обычных субстратов (сходных с субстратами эпидермального фактора роста), она фосфорилирует и те белки, которые в норме фосфорилируются цитоплазматическими тирозинкиназами семейства *Src* и *Abl* и участвуют в сигнальных путях регуляции клеточного роста. Таким образом, одного лишь изменения субстратной специфичности тирозинки-

назы мутантного *RET* при МЭН ПБ достаточно для усиления митогенного стимула. Кроме того, *RET* при МЭН ПБ активнее, чем при МЭН ПА, фосфорилирует Тир¹⁰⁶², который служит местом связывания (докин-сайтом) многих эффекторных белков, включая She и фосфатидилинозитол-3-киназу. Это означает, что *RET* при МЭН ПБ сильнее активирует последующие звенья сигнальных путей в клетке, чем при МЭН ПА и изолированном семейном МРЩЖ.

Лечение

При наследственном МРЩЖ необходима тотальная тиреоидэктомия с иссечением лимфоузлов, поскольку менее радикальный подход (вследствие мультицентрического роста опухоли) грозит рецидивом заболевания. Полноту операции проверяют, определяя базальный и стимулированный уровень кальцитонина в сыворотке. Большинство клиницистов считают, что операцию нужно проводить сразу же после выявления у больного генетического дефекта. При МЭН ПБ тиреоидэктомию обычно проводят до 6-месячного, а при МЭН ПА — до 5-летнего возраста. У больных с МЭН ПБ, оперированных на первом году жизни, в удаленной ткани очень часто находят микроскопические очаги МРЩЖ, а иногда и его метастазы. Перед операцией на шее всех больных необходимо проверять на наличие феохромоцитомы. При метастазах МРЩЖ операция имеет целью не излечение больного, а лишь уменьшение массы опухолевой ткани. Локализацию очагов рака выясняют с помощью МРТ или селективной катетеризации вен с последующим определением кальцитонина в пробах крови. Лучевая и химиотерапия малоэффективны, и к этим видам лечения прибегают в основном лишь при запущенных стадиях болезни.

Лечение феохромоцитомы при МЭН П не отличается от такового у больных со спорадическими опухолями. Перед хирургической резекцией опухоли используют α -, а иногда и β -блокаторы для купирования артериальной гипертензии, а также нормализуют внутрисосудистый объем. Учитывая частое поражение обоих надпочечников в таких случаях, некоторые авторы рекомендуют сразу проводить двустороннюю адреналэктомию. Однако двусторонние феохромоцитомы встречаются далеко не у всех больных; кроме того, эти опухоли редко бывают злокачественными. Поэтому большинство считает оправданным удаление при первой операции только увеличенного надпочечника с последующим пристальным наблюдением за больным, чтобы не пропустить развития опухоли во второй железе. Такой подход избавляет многих больных от постоянной надпочечниковой недостаточности, сопряженной с опасностью для жизни.

Обследование

Для выявления конкретных мутаций гена *RET* при МЭН ПА, МЭН ПБ и изолированном семейном МРЩЖ используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (рис. 2). В основе 95 % случаев МЭН П лежат

известные мутации этого гена (например, для МЭН ПА наиболее характерна мутация, ведущая к замене Цис⁶³⁴ на Арг). У больных с отсутствием любых известных мутаций можно проводить анализ гаплотипа (при наличии информативных генетических маркеров и других больных в данной семье).

Поскольку семейный МРЩЖ часто проявляется как спорадический и почти 6 % больных со спорадическим МРЩЖ являются носителями зародышевых мутаций *RET*, генетический анализ следует, вероятно, проводить у всех больных с этой опухолью. Согласно имеющимся данным, у 40 % носителей таких мутаций МРЩЖ не проявляется клинически до 70-летнего возраста. Исходя из этого, некоторые авторы предлагали ежегодно обследовать этих больных и проводить тиреоидэктомию только при появлении клинических или биохимических (проба с пентагастрином) признаков МРЩЖ. Исключение могли бы составлять больные с МЭН ПБ или особенно агрессивными формами изолированного семейного МРЩЖ (которым профилактическая тиреоидэктомия показана независимо от появления симптомов или биохимических признаков заболевания).

Однако большинство авторов рекомендуют выполнять тиреоидэктомию у всех носителей мутаций *RET*, ассоциированных с МЭН П. Эта точка зрения учитывает высокую общую пенетрантность МРЩЖ, которая (включая клинические и доклинические стадии болезни) близка к 100 %, чувствительность и специфичность генетического анализа (с использованием ПЦР), трудности длительного наблюдения за больными и частых повторных биохимических исследований, а также возможность ложноотрицательных и ложноположительных результатов пробы с пентагастрином. В пользу такого подхода свидетельствует ряд клинических данных, согласно которым в удаленной ткани щитовидной железы у больных с генетическим дефектом, но с нормальными результатами пробы с пентагастрином обнаруживается гиперплазия С-клеток и ранние стадии МРЩЖ. Все это говорит о несостоятельности возражений против ранней операции, позволяющей надежно предотвратить развитие МРЩЖ.

Другие заболевания с множественным поражением эндокринных желез

Комплекс Карни

Комплекс Карни — это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся опухолями сердца, эндокринных органов, кожи и нервной системы. Обычные его проявления включают миксомы сердца, молочных желез и кожи, равно как пигментированные пятна на коже (лентигиноз) и эпителиомы наружного ушного прохода. Кроме того, встречаются меланозные шванномы с псаммомными тельцами, аденомы протоков молочных желез и остеохондромиксомы. К эндокринным опухолям относятся пер-

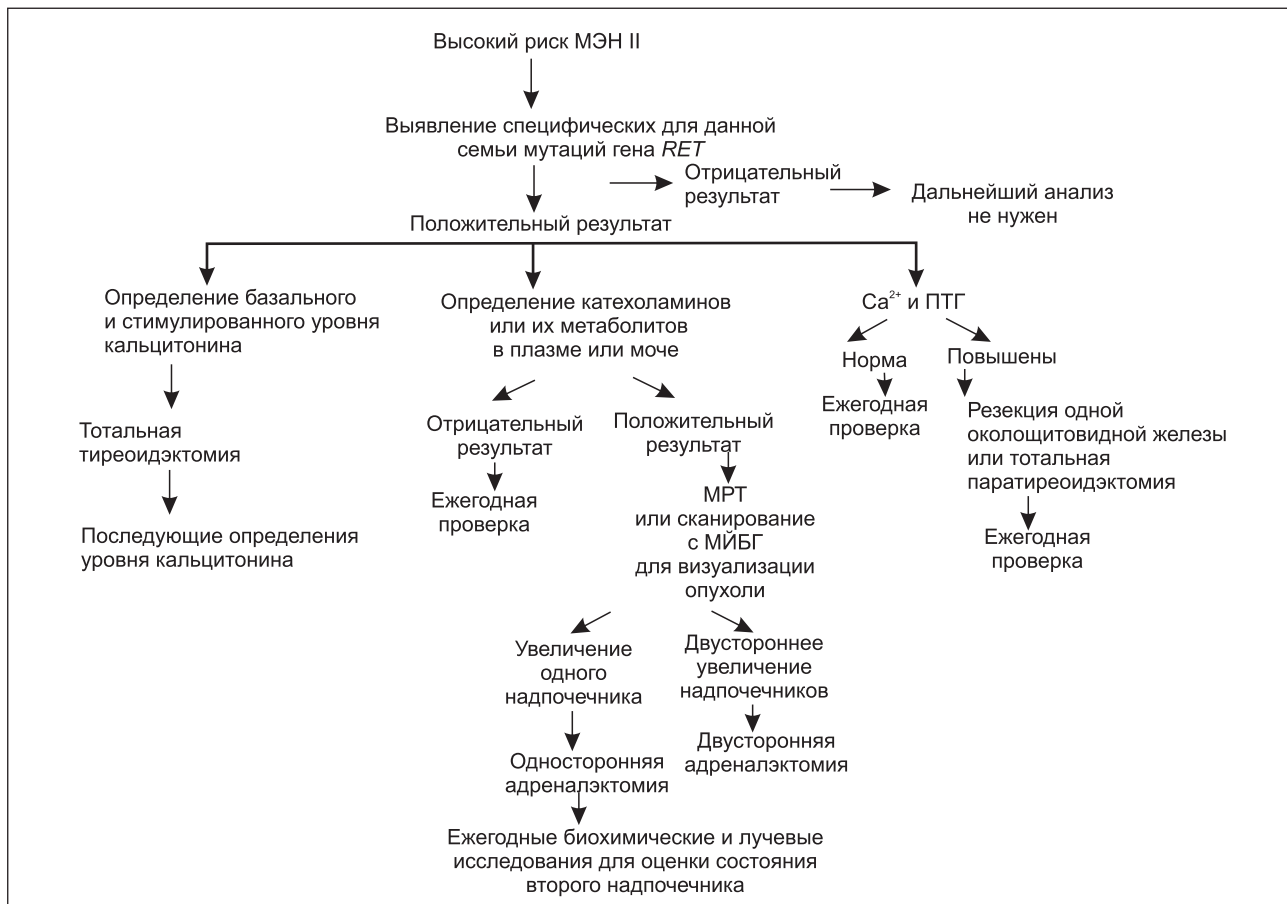


Рисунок 2. Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском МЭН II. Таких больных чаще всего выявляют с помощью генетического анализа, а не биохимических исследований. Необходимость операции также обосновывают результатами генетического анализа, а не предоперационным уровнем кальцитонина (который сохраняет свое значение в качестве показателя рецидива МРЦЖ)

Примечание: МИБГ — метайодбензилгуанидин.

вичная пигментная микроузловка гиперплазия коры надпочечников (АКТГ-независимая форма синдрома Кушинга), фолликулярный рак щитовидной железы, рак коры надпочечников, соматотропинома, пролактинома, крупноклеточные сертолиомы яичек и кисты яичников. Примерно в половине семей с комплексом Карни были найдены дефекты участка q22-24 хромосомы 17. В этом локусе локализован ген регуляторной субъединицы протеинкиназы А 1-го типа, являющийся типичным геном-супрессором опухолевого роста. Фенотип комплекса Карни ассоциируется с потерей гетерозиготности этого локуса. Вторая половина случаев комплекса Карни связана, по-видимому, с дефектами хромосомы 2p16. Точная природа этих дефектов неизвестна, но фенотип не отличается от такового при дефектах хромосомы 17q22-24.

Синдром Маккьюна — Олбрайта

Основные проявления синдрома Маккьюна — Олбрайта включают множественную фиброзную дисплазию костей, кожные пятна цвета кофе с молоком и гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие. У больных часто развиваются также опухоли

или узловка гиперплазия ряда эндокринных желез с гиперсекрецией соответствующих гормонов. Наблюдаются акромегалия, гипертиреоз и гиперкортицизм. Нередко развивается также гипофосфатемический рахит, который обусловлен продукцией фактора роста фибробластов (ФРФ-23) мезенхимальными клетками в очагах дисплазии костной ткани. К неэндокринным проявлениям относятся кардиомиопатия (которая может быть причиной внезапной смерти) и нарушения функций печени. В основе этого синдрома лежит соматическая мутация гена α -субъединицы стимуляторного G-белка ($G_s\alpha$) с заменой в ней Arg²⁰¹ на Цис или гистидин (Гис), что обуславливает независимую от лиганда активацию аденилатциклазы и повышение внутриклеточной концентрации цАМФ. Считается, что эта соматическая мутация возникает на ранних стадиях развития, приводя к мозаицизму клеток по мутантной аллели. Фенотип отдельных больных определяется тканевым распределением клеток, содержащих мутантную аллель, и их количеством в разных тканях. Интересно, что мутации гена $G_s\alpha$ обнаруживаются и у больных с внутримышечными миксомами (синдром Мазабрауда), даже в отсутствие фиброзной

дисплазии. Это напоминает комплекс Карни, который также связан с нарушениями цАМФ-зависимого пути внутриклеточной передачи сигналов.

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), наследуемый как аутосомно-доминантный признак, характеризуется разнообразными кожными проявлениями, включая пятна цвета кофе с молоком, подкожные нейрофибромы, пигментированные пятнышки под мышками и в паху, а также глиомы (например, зрительного нерва) и гамартомы радужки (узелки Лиша). Кроме того, у больных иногда развиваются опухоли эндокринных желез, в том числе феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, МРЩЖ и карциноидные опухоли в стенке двенадцатиперстной кишки, продуцирующие соматостатин. Генетический дефект локализован на хромосоме 17q11.2, где расположен ген нейрофибромина. Нейрофибромин представляет собой гомолог p21 Ras-зависимых белков, активирующих ГТФазу, и, как считают, препятствует росту опухолей, регулируя Ras-зависимый сигнальный путь.

Болезнь Гиппеля — Линдау

Для этого аутосомно-доминантного заболевания характерно развитие гемангиобластом сетчатки и мозжечка, рака почки, островковоклеточных опухолей поджелудочной железы, феохромоцитом, а также кистозных образований в почках, поджелудочной железе и придатках яичка. Феохромоцитомы и большинство островковоклеточных опухолей встречаются только при болезни Гиппеля — Линдау 2-го типа, обнаруживаемой в 25–35 % случаев. Генетический дефект локализуется на хромосоме 3p25. Белок, кодируемый геном

этого локуса, входит в сложный комплекс, участвующий в регуляции экспрессии чувствительных к гипоксии генов, активности убиквитин-лигаз и образования матриксных комплексов фибронектина.

Список литературы

1. Brandi M.L. et al. Consensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5658.
2. Doherty G.M. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors // *Surg. Oncol.* — 2003. — Vol. 12. — P. 135.
3. Gibril F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger Ellison syndrome // *Medicine.* — 2004. — Vol. 83. — P. 43.
4. Glascock J.M., Canty S.E. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance // *Surg. Oncol.* — 2002. — Vol. 11. — P. 143.
5. Guo S.S., Sawicki M.P. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1 // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1653.
6. Hoff A.O. et al. Multiple endocrine neoplasias // *Annu. Rev. Physiol.* — 2000. — Vol. 62. — P. 377.
7. Hughes C.M. et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the Hoxc8 locus // *Molec. Cell.* — 2004. — Vol. 13. — P. 567.
8. Kivlen M.H. et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 // *Surgery.* — 2001. — Vol. 130. — P. 991.
9. Schussheim D.H. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 12. — P. 173.
10. Stratakis C.A. et al. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4041.

Уважаемые коллеги!

Ответить на тестовые задания к симпозиуму вы можете **только он-лайн** на сайте www.mif-ua.com до 31.12.2013 и получить сертификаты участников.

Вопросы к симпозиуму № 137 «Множественная эндокринная неоплазия»

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Для множественной эндокринной неоплазии I характерно:

- А. Опухоли околощитовидных желез, эндокринной части поджелудочной железы и гипофиза.
- Б. Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперпаратиреоз.
- В. Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, опухоли эндокринной части поджелудочной железы.
- Г. Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, опухоли околощитовидных желез.

2. Для множественной эндокринной неоплазии I не характерно:

- А. Наличие опухоли околощитовидных желез.
- Б. Наличие феохромоцитомы.
- В. Наличие опухоли эндокринной части поджелудочной железы.
- Г. Наличие опухоли гипофиза.

3. Множественная эндокринная неоплазия IIIА включает:

- А. Опухоли околощитовидных желез, эндокринной части поджелудочной железы и гипофиза.
- Б. Медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитому.
- В. Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и гиперпаратиреоз.
- Г. Опухоли околощитовидных желез, эндокринной части поджелудочной железы, гиперпаратиреоз.

4. Множественная эндокринная неоплазия IIIА не включает:

- А. Медуллярный рак щитовидной железы.
- Б. Феохромоцитому.
- В. Гиперпаратиреоз.
- Г. Опухоли эндокринной части поджелудочной железы.

5. Множественная эндокринная неоплазия IIIБ включает:

- А. Медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитому.
- Б. Медуллярный рак щитовидной железы и гиперпаратиреоз.
- В. Медуллярный рак щитовидной железы и опухоли околощитовидных желез.
- Г. Медуллярный рак щитовидной железы и опухоли гипофиза.

6. Множественная эндокринная неоплазия IIIБ не включает:

- А. Медуллярный рак щитовидной железы.
- Б. Гиперпаратиреоз.
- В. Феохромоцитому.

7. Полнота выполнения тотальной тиреоидэктомии при наследственном раке щитовидной железы проверяется путем определения:

- А. Антител к тиреоглобулину.
- Б. Тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину.
- В. Кальцитонина.
- Г. Антител к рецептору ТТГ.

8. Основные проявления синдрома Маккьюна — Олбрайта включают:

- А. Опухоли сердца, эндокринных органов, кожи и нервной системы.
- Б. Медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитому, опухоли околощитовидных желез.
- В. Глиомы зрительного нерва и гамартомы радужки (узелки Лиша).
- Г. Множественную фиброзную дисплазию костей, кожные пятна цвета кофе с молоком и гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие.

9. Что характерно для нейрофиброматоза 1-го типа (болезни Реклингхаузена)?

- А. Разнообразные кожные проявления, включая пятна цвета кофе с молоком, подкожные нейрофибромы, пигментированные пятнышки под мышками и в паху, а также глиомы зрительного нерва и гамартомы радужки (узелки Лиша).
- Б. Медулярный рак щитовидной железы и феохромоцитомы.
- В. Опухоли околощитовидных желез и эндокринной части поджелудочной железы.
- Г. Гемангиобластомы сетчатки и мозжечка.

10. Синдром Золлингера — Эллисона:

- А. Кистозные образования в почках, поджелудочной железе и придатках яичка.
- Б. Миксомы сердца, молочных желез и кожи, пигментированные пятна на коже (лентигиноз) и эпителиомы наружного ушного прохода.
- В. Клиническое проявление гипергастринемии, вызванной гастринпродуцирующей опухолью поджелудочной железы или двенадцатиперстной кишки.
- Г. Глиомы зрительного нерва и гамартомы радужки (узелки Лиша).