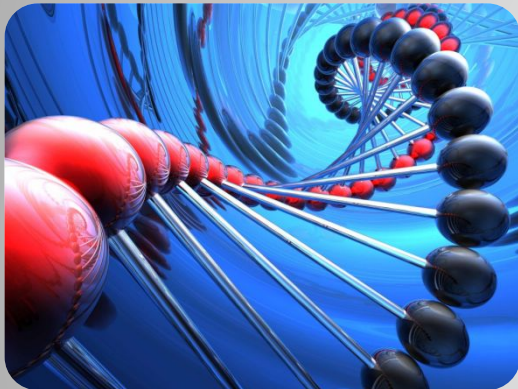


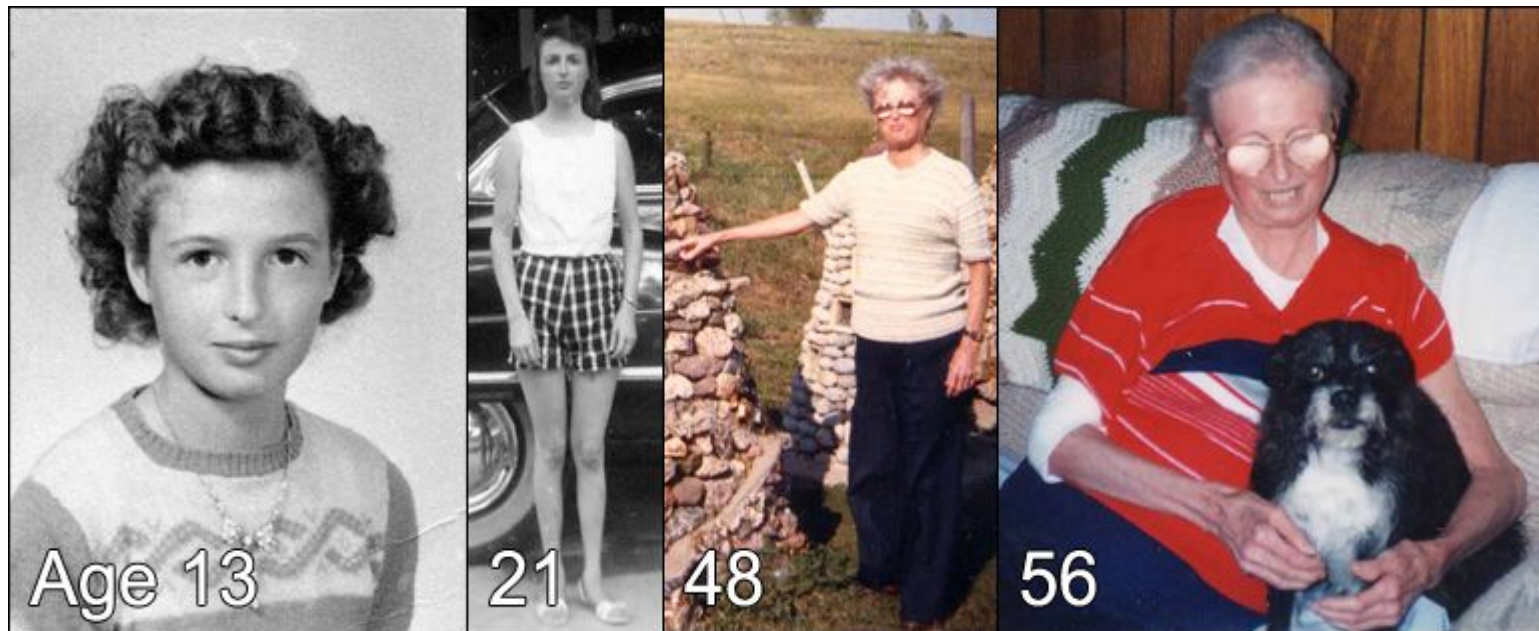


СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Выполнила
студентка МЛ-514
Кухаренко Светлана

Синдром Вермера - представляет собой сочетание опухолей или гиперплазий в двух и более органах эндокринной системы. При синдроме МЭН 1 типа, как правило, в опухолевый процесс вовлечены паращитовидные железы, наряду с которыми обнаруживаются островково-клеточные новообразования поджелудочной железы и аденома гипофиза.

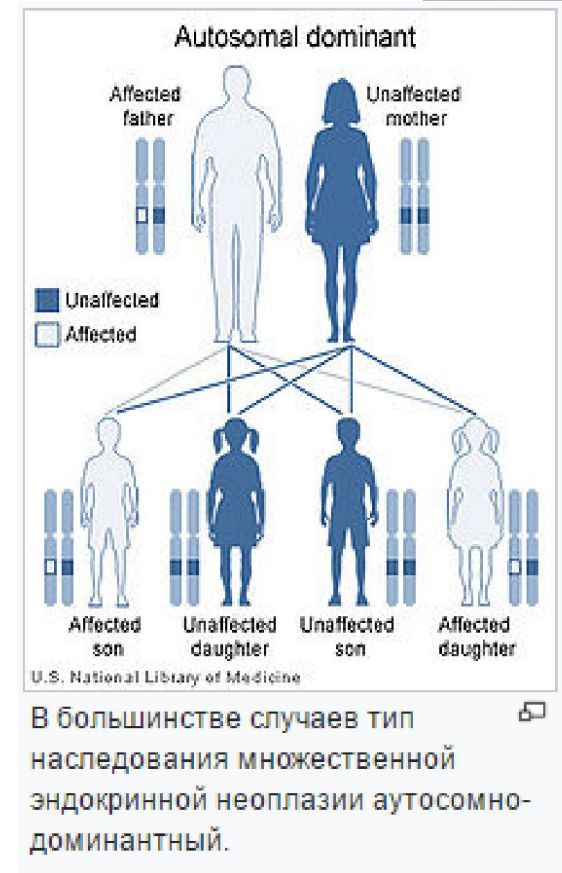
Синдром МЭН – 1 передается по наследству по аутосомно-доминантному типу, то есть о наследственной природе синдрома МЭН 1 типа можно говорить в том случае, когда у родственника больного первой линии была диагностирована хотя бы одна из опухолей, характерная для синдрома Вермера



Этиология и патогенез

Причина возникновения синдрома МЭН — *генетические герминальные мутации* гена MEN1, отвечающего за подавление роста опухолевых клеток и локализирующегося на хромосоме 11.

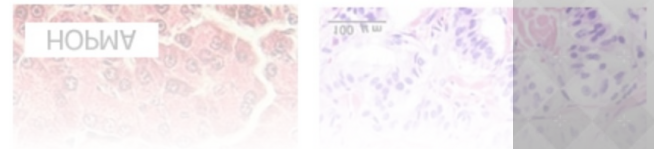
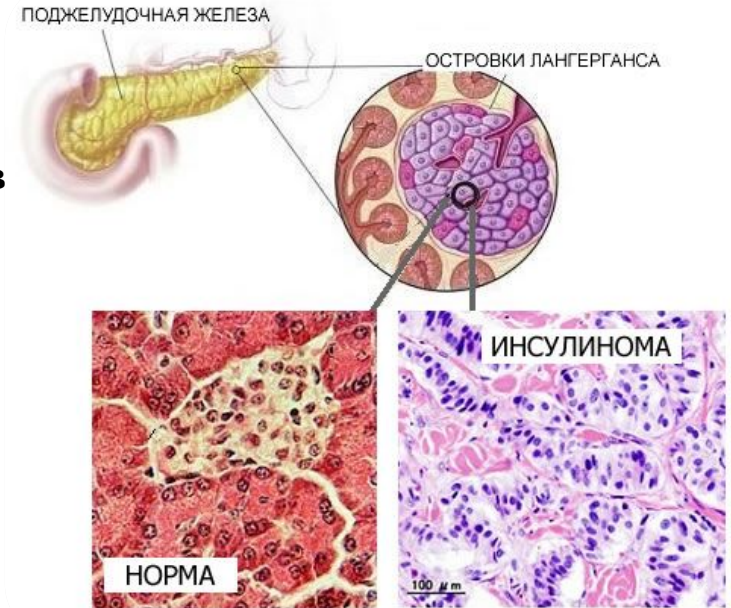
В большинстве случаев возникают герминальные мутации (95%), однако спорадически обнаруживают и соматические. Отсутствие в гене MEN1 определяемой мутации свидетельствует либо о несовершенстве используемых технологий, либо об инактивации гена немутирующими механизмами, например, метилированием определенного региона гена MEN1. Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуя множественные опухолевые очаги в одном органе. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.



Клиническая картина

Новообразования, характерные для синдрома МЭН 1

- Гиперплазия или опухоли околощитовидных желез.
- Панкреатические эндокринные опухоли.
 - ✧ Гастроиннома.
 - ✧ Инсулинома.
 - ✧ Опухоль из РР-клеток.
 - ✧ Глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих в кишечинальный пептид, соматостатинома.
 - ✧ Нефункционирующие опухоли (случайные находки).
- Опухоли гипофиза.
 - ✧ Пролактинома.
 - ✧ Смешанная (пролактин + СТГ).
 - ✧ Соматотропинома.
 - ✧ Гормонально-неактивная опухоль.
 - ✧ Кортикотропинома.
 - ✧ Тиреотропинома.
- Карциноидные опухоли.
 - ✧ Опухоли тимуса.
 - ✧ Бонхиальный карциноид.
 - ✧ Опухоли ЖКТ.
- Опухоли коры надпочечников (гормонально-неактивные).
 - ✧ Липомы.
 - ✧ Лицевые ангиофибромы



Лечение

Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.

Показания к госпитализации

- Выполнение диагностических мероприятий у пациента в тяжелом состоянии.
- Оперативное лечение



Медикаментозное и хирургическое лечение зависят от вида опухоли (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза», «Синдром гиперпаратиреоза», «Нейроэндокринные опухоли»). Согласно Международному консенсусу по диагностике и лечению синдрома МЭН 1 одновременно (симультанно) с паратиреоидэктомией выполняют предельно субтотальную тимусэктомию. Удаленную ткань околощитовидной железы можно сохранить для возможной последующей подсадки при развитии тяжелого гипопаратиреоза. Нет единого мнения экспертов, каким должен быть первичный метод лечения гастрином при синдроме МЭН 1 — хирургическим или медикаментозным. Хирургическое лечение гастрином при синдроме МЭН 1 редко бывает успешным. Хирургическое лечение показано и обычно эффективно при инсулиномах и других панкреатических НЭО (кроме гастрином). Четких маркеров злокачественности и/или степени риска развития рецидива после проведенного оперативного вмешательства не существует. Дальнейшее ведение. Учитывая возможность рецидива опухолей и выявления поражений других органов в течение жизни, пациенты с синдромом МЭН 1 должны находиться под длительным динамическим наблюдением. Следует проводить такое же обследование, как и при скрининге.

Синдром Сиппла

Это симптомокомплекс, объединяющий группу патологических состояний, для которых характерно наличие новообразования или гиперпластического процесса из клеток нейроэктодермы, поражающего два и более органов эндокринной системы.



Рис. 4. Внешний вид лица и тела больного с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Двухсторонняя феохромоцитома надпочечников, медуллярная карцинома, марфаноидная внешность (толстые губы, высокий рост, астеническое телосложение, длинные конечности относительно туловища, спрахнодактилия), гинекомастия



а



б



Этиология

Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН 2а изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в участке, расположенном около центromеры, в области локуса 10q11,2. Этот участок содержит RET-протоонкоген, кодирующий клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной нервной ткани. Медулярная часть надпочечников — область развития феохромоцитомы у пациентов с синдромами МЭН 2 также происходит из первичной нервной ткани и имеет нейроклеточную характеристику

Клиническая картина

Часто заболевание начинается с **проявлений медуллярного РЩЖ**. У больных выявляют многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Плотные увеличенные шейные лимфатические узлы свидетельствуют о метастазах. Клетки медуллярного РЩЖ, кроме кальцитонина, могут секретировать кортикотропин (самый частый вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный кишечный полипептид, меланоцитстимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простагландины, хромогранин А. Особого внимания в отношении медуллярного РЩЖ заслуживают проявления АКТГ-зависимого гиперкортицизма без визуализации опухоли гипофиза в сочетании с узловым зобом, шейной лимфаденопатией. Медуллярный РЩЖ — второй по распространенности источник эктопированной АКТГ-продукции после овсяноклеточного рака легких. Приблизительно у 25–30% пациентов с распространенными вариантами медуллярного РЩЖ отмечают выраженную диарею. Гипермоторика ЖКТ может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами. При подозрении на эндокринно-зависимую диарею обязательно исследование на медуллярный РЩЖ.

Отличительные признаки феохромоцитомы при синдроме МЭН 2:

- локализация в надпочечниках (вненадпочечниковая нехарактерна);
- мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника (чаще по сравнению со спорадическими формами);
- злокачественное поражение (реже, чем при других типах генетически детерминированных феохромоцитом);
- развитие обычно к середине второй или в третьей декаде жизни;
- течение заболевания в виде постоянной или пароксизмальной формы АГ.

Изменения околощитовидных желез при синдроме МЭН 2а:

- гиперплазия (как правило, всех околощитовидных желез, с меньшей частотой выявляют аденомы);
- бессимптомное повышение содержания ионизированного кальция и ПТГ (часто);
- наличие камней в мочевыводящей системе (часто);
- тяжелые проявления гиперпаратиреоза (довольно редки)

Лечение

Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.

Показания к госпитализации

- Диагностические мероприятия у пациента с тяжелым состоянием.
- Оперативное лечение.

Медикаментозное лечение

Симптоматическое,
патогенетического
медикаментозного лечения не
существует.



Хирургическое лечение

Медуллярный рак щитовидной железы. Профилактику и лечение манифестных форм медуллярного РЩЖ осуществляют только оперативным путем. Если у пациентов с клинически выявленным медуллярным РЩЖ обнаружен повышенный уровень базального и стимулированного кальцитонина, минимальный объем оперативного вмешательства — тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны.

Если уровень базального и стимулированного кальцитонина остается высоким после первичной операции на ЩЖ, крайне важно установить локализацию местных или отдаленных метастазов. При подозрении на метастатическое поражение регионарных шейных или средостенных лимфоузлов показана повторная операция. Показания к операции в области средостения противоречивы вследствие большого количества осложнений и малого — излечения. При отдаленных метастазах оперативное лечение не показано. Исключением служат наблюдения, когда развивается гормональнозависимая диарея и удаление опухолевой ткани нивелирует эту симптоматику. Стандартные схемы химиотерапии нерезультативны при метастатическом поражении медуллярного РЩЖ. Опухоли нечувствительны к лучевой терапии и гипертермии. Часть пациентов с существенным метастатическим поражением медуллярного РЩЖ могут иметь бессимптомное течение болезни и прожить много лет. Неоднозначны данные о лечении метастазов медуллярного РЩЖ с помощью метайодбензилгуанидина, меченного ^{131}I . Выявление МЭН 2-носительства — показание к профилактической тиреоидэктомии

Феохромоцитома

При сочетании медуллярного РЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать операцию с удаления последней. Объем операции — адреналэктомия при одностороннем и тотальная адреналэктомия при двустороннем поражении — наиболее целесообразен при семейной форме заболевания. Неизбежность оставления ткани мозгового слоя надпочечника при органосохраняющих операциях обусловлена конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников. Высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников у пациентов с синдромами МЭН 2 — причина неизбежного рецидива феохромоцитомы в оставленной части надпочечника



Гиперпаратиреоз

Увеличение всех 4 желез отмечают не всегда, однако обязательная процедура — их полноценная ревизия. В зависимости от степени поражения проводят резекцию увеличенных желез, субтотальную паратиреоидэктомию, тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией, учитывая высокую вероятность рецидива гиперпаратиреоза. При выполнении операции на ЩЖ у пациентов с нормокальциемией можно столкнуться с увеличенными околощитовидными железами; их удаление возможно при биохимических данных о гиперпаратиреозе. Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при тиреоидэктомии решают отрицательно на основании незначительной распространенности и небольшой клинической агрессивности гиперпаратиреоза при МЭН 2.



Дальнейшее ведение

Учитывая возможность рецидивирования опухолей, злокачественного течения медулярного РЩЖ и феохромоцитом, пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением. Необходимо ежегодно проводить исследования, включающие определение содержания:

- кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции глюконатом кальция;
- метанефринов в суточной моче;
- ионизированного кальция и ПТГ в сыворотке крови (для пациентов с синдромом МЭН 2а).



Спасибо за внимание!