ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Кафедра эндокринологии

Клинический случай «Множественная эндокринная неоплазия 2 типа»

Выполнила: студентка 5 курса 92 группы ЦИОП «МБ» Хрулева Юлия

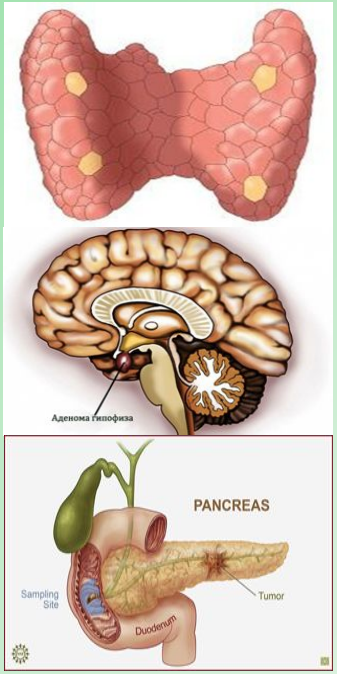
Научный руководитель: к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Моргунова Татьяна Борисовна

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН)-

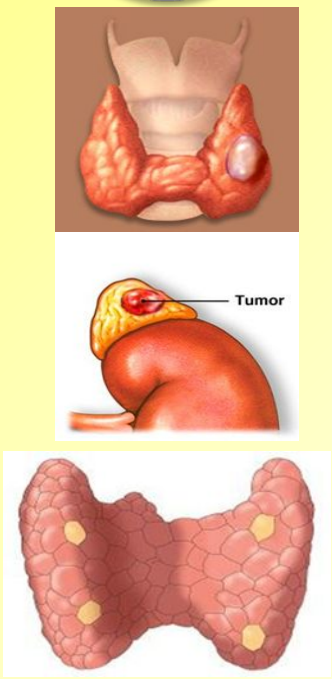
- группа аутосомно-доминантно наследуемых синдромов, характеризующихся устойчивым сочетанием развития опухолей желез внутренней секреции, имеющих одинаковое эмбриональное происхождение.

МЭН синдромы

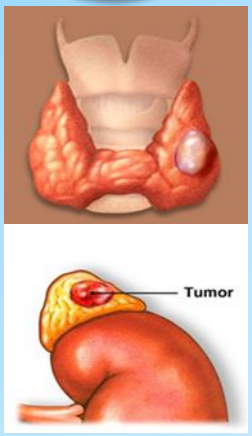
МЭН-1 (MEN 1)



МЭН-2а (RET)

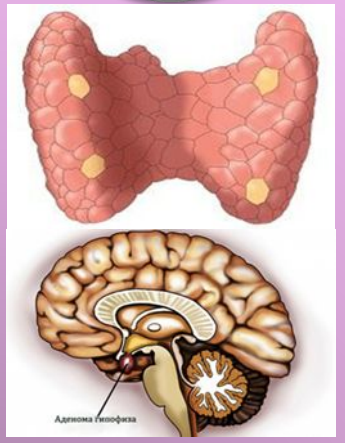


МЭН-2б (RET)



Невриномы слизистых, марфаноподобная внешность, нейропатии

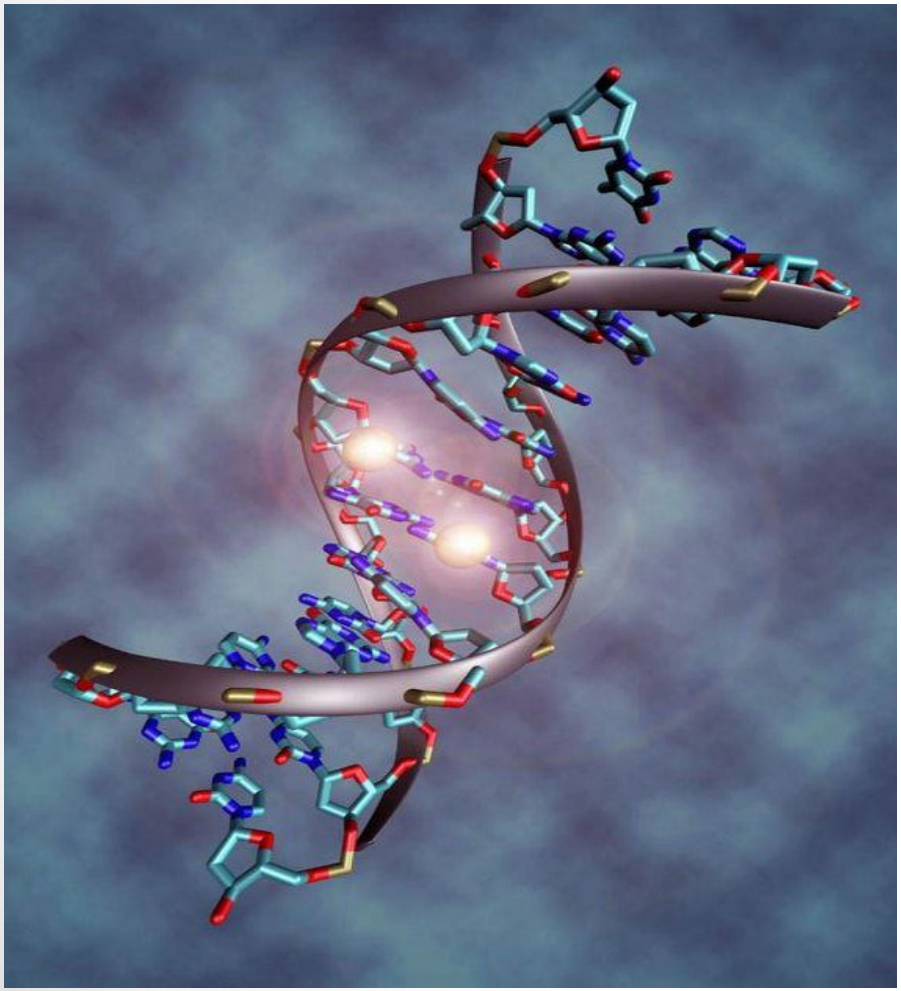
МЭН-4 (CDKN1B)



Опухоли надпочечников, карциноиды бронхов, РМЖ

Л.Я. Рожинская ,Аденомы гипофиза в рамках МЭН синдрома

МЭН-2

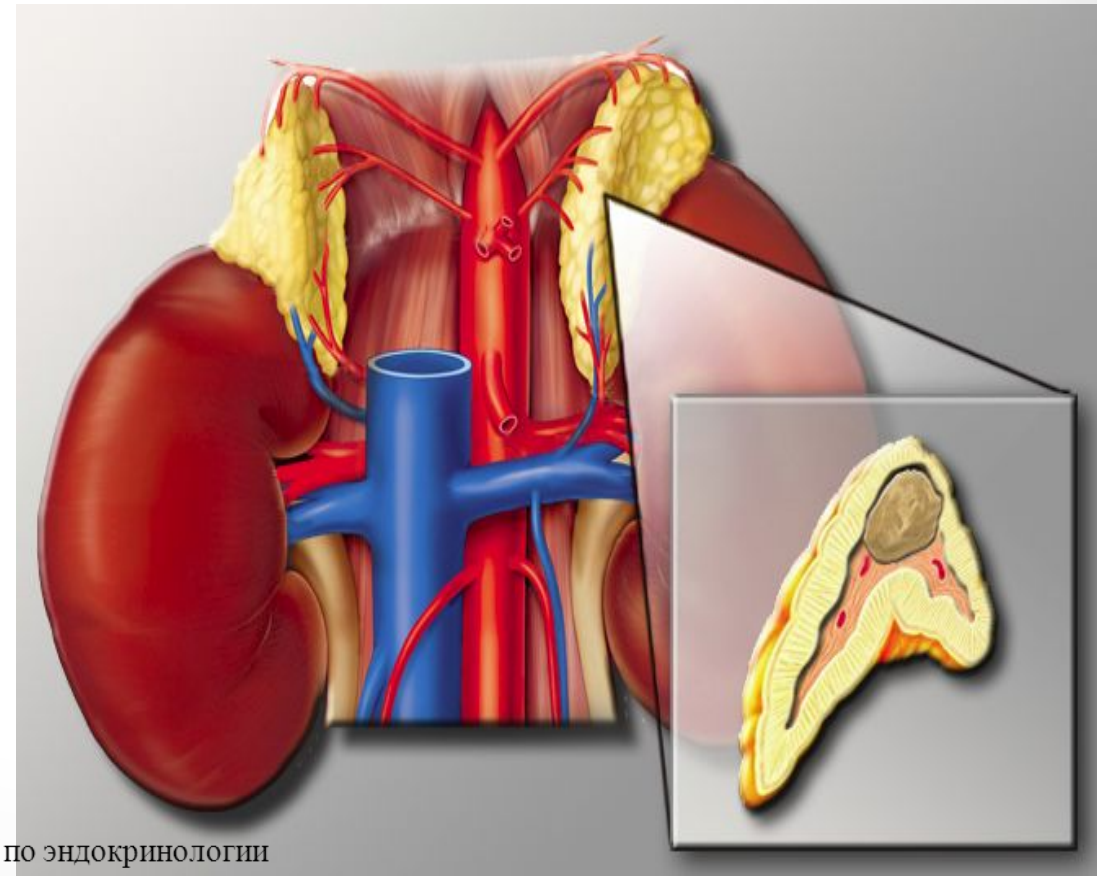


- Распространенность 1:30 000
- Мутация в RET-протоонкогене, кодирующем структуру рецептора тирозинкиназы.
- Мутация обнаруживается более в 85% случаев МЭН-2а , в 95% МЭН-2б.

М.Е. Белошицкий, Г.А. Полякова, Множественная эндокринная неоплазия 2 а типа с. 106-110

Особенности феохромоцитомы в рамках МЭН-2

- Локализация в надпочечниках
- Мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника;
- Реже имеет злокачественное поражение;
- Развитие обычно к 2-3 декаде жизни;
- Течение заболевания в виде постоянной или пароксизмальной формы АГ.



И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Национальное руководство по эндокринологии

Критерии постановки диагноза

Клинические

2 и более МЭН-ассоциированные опухоли

Семейные

Пациент с МЭН-ассоциированной опухолью и родственником 1 линии родства с МЭН

Генетические

Мутация в гене, ассоциированном с МЭН, даже без клинических проявлений (носитель)

Clinical practice guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia (MEN), 9 R.V. et al., J Clin Endocrinol Metab 2012. 97 (9)

Лабораторная диагностика МЭН-2

МРЩЖ
базальный и стимулированный уровень кальцитонина

ФЕОХРОМОЦИТОМА
Уровень метанефрина и норметанефрина в крови и моче

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
Уровни кальция и фосфора в сыворотке крови, уровень ПТГ.

Клинический случай: Пациентка Б., 57 лет, ИМТ=21,9 кг/м2

Жалобы при поступлении:

- На подъемы АД до 260/120 мм.рт.ст. 2-4 раза в день, сопровождающиеся сердцебиением, тошнотой; купируются самостоятельно в течение 5-10 минут;
- Головокружение при переходе в вертикальное положение;
- Мышечная слабость, утомляемость, сухость во рту;
- Снижение массы тела на 8 кг за 2 месяца.

Семейный анамнез

- Сахарный диабет 2 типа у всех родственников по материнской линии;
- Мать умерла в 54 года от рака щитовидной железы;
- Отец умер в 59 лет от ТЭЛА после перелома шейки бедра.

	1992	1997-2009	2005	2006	2011	декабрь 2015-январь 2016		февраль 2016	март 2016
Симптомы	Субфебрильная температура		Увеличение массы тела до 89 кг отметила после ЗГТ	АД до 170/100 мм.рт.ст.	На фоне терапии АД 150/90	Подъемы АД до 260/120 с частотой 2-4 раза в день, сопровождаются тошнотой, сердцебиением, купируются в течение 5-10 мин; снижение веса			
Лабораторные и инструментальные исследования/ операция	Медицинской документации нет		Экстирпация матки			ТТГ-0,04 мкМЕ/мл (0,34-5,6); Т4 св.-4,23 нг/дл (0,54-1,24); АТ к ТПО-65,3 МЕ/мл (0-10); Hb 158 г/л (117-180); эритроциты 5,66* 10*12/л (3,8-6,1* 10*12/л), лейкоциты 11,2*10*9/л (4-11*10*9/л), гематокрит 43,1% (35-52%), СОЭ 7 мм/час (5-20), тромбоциты 184*10*9/л (150-450*10*9/л)	УЗИ ОБП: Выявлено образование верхнего полюса правой почки 135*80 мм с анэхогенными включениями. Анализ утренней мочи: метанефрины 661 мкг (74-297), норметанефрины 724 мкг (105-354)	На фоне терапии гликемия в течение дня 3,5-8,0 ммоль/л; Hb1c-11, 2%	ТТГ-0,025 мкМЕ/мл (0,34-5,6); Т4 св.-39,24 пмоль/л (9-19,05; Т3 св.-16,32 пмоль/л (2,63-5,7)
Впервые поставленный диагноз	Диффузный токсический зоб		Миома матки					Сахарный диабет 2 типа	
Лечение	Не назначалось	Тирозол в различных дозах	ЗГТ (название препарата не помнит)	Атенолол 50 мг/утром	Атенолол 50 мг+ Индапамид 2,5 мг	Тирозол 30 мг в течение 1 нед, далее-20 мг/сут.		Глюконорм, затем смена на Амарил М	Доза Тирозола увеличена до 25 мг/сут;

Status praesens

- Общее состояние средней степени тяжести
- Вес 56 кг, рост 160 см, ИМТ=21,9
- Температура 37,5
- В области верхнего края правой лопатки, голеней отмечаются пятна гиперпигментации. Ониходистрофия.
- Дыхание жесткое, сухие хрипы в нижних отделах легких;
- ЧДД 16 в минуту
- Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический и диастолический шумы во всех точках аускультации. Расширение границ относительной сердечной тупости влево. АД 200/100 мм. рт. ст.
- Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.
- Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.
- Щитовидная железа увеличена (2 ст), плотно-эластической консистенции, пальпируются узлы в обеих долях

Лабораторные исследования

Общий анализ крови

- Hb 77 г/л (117-180); эритроциты 2,94* 10*12/л (3,8-6,1* 10*12/л);
- лейкоциты 7,9*10*9/л (4-11*10*9/л;
- нейтрофилы 62,1% (45-72%);
- лимфоциты 26,1% (18-44%);
- моноциты 7,4% (2-10%);
- эозинофилы 1,9% (0-5%);
- базофилы 0,2% (0-2%);
- СОЭ 46 мм/час (5-20);
- ЦП 0,78;
- тромбоциты 367*10*9/л (150-450*10*9/л)

Биохимический анализ

- Общий белок 61,8 г/л (57-82);
- альбумин 39,9 г/л (32-48);
- глюкоза 5,7 ммоль/л (до 6);
- креатинин 0,68 мг/дл (0,5-1,3);
- азот мочевины 10,3 ммоль/л (3,2-8,2);
- билирубин общ 14,5 мкмоль/л (3-21);
- натрий 146 ммоль/л (132-150);
- калий 4,7 ммоль/л (3,5-5,5);
- кальций 2,31 ммоль/л(2,15-2,56);
- кальций иониз. 1,25 ммоль/л (1,12-1,32);
- о. ХС 4,36 ммоль/л (0-5);
- триглицериды 1,21 ммоль/л (0-1,7);
- АСТ 15 ед/л(0-34);
- АЛТ 12 ед/л (0-49);
- железо 4,3 мкмоль/л (9-30,4);
- трансферрин 2,77 г/л (2-3,6);
- % насыщения железом 6,14% (20-55)
- СКФ 94,8 мл/мин/ 1,73 м2

Гормональное исследование

- ТТГ-менее 0,01 мкМЕ/мл (0,4-4);
- Т4 св.-39,8 пмоль/л (11,5-23,2);
- Т3 св.-13,7 пмоль/л (3,5-6,5);
- АТ к рец ТТГ-7,3 МЕ/л (до 1);

→ *Болезнь Грейвса ?*

- АКТГ 1,8 пмоль/л (0-10,2);
- кортизол 377 нмоль/л;
- кальцитонин 130 пмоль (0-3,4);
- ПТГ 1,7 пмоль/л (1,3-6,8);

→ *МРЩЖ?*

- метанефрин более 2300 пг/мл (0-90);
- норметанефрин более 3400 пг/мл (0-190).

→ *ФХЦ?*

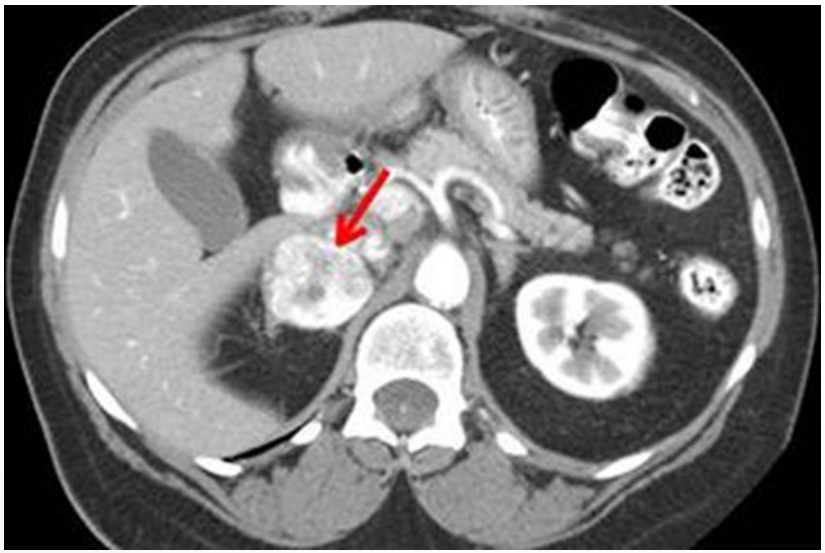
- *Анализ суточной мочи*: метанефрин 952 мкг/сут (74-297), норметанефрин 1090 мкг/сут (105-354);
- *Общий анализ мочи* – N;
- *Ночной подавляющий тест с 1 мг Дексаметазона:* кортизол исходно 377 нмоль/л (119-618), повторно 28 нмоль/л (менее 50);
- *Проба с 10% р-ром глюконата кальция (введено 17 мл):* кальцитонин исходно 123 пмоль/л (0-3,4), на 2 мин-546 пмоль/л, на 5 мин- 547 пмоль/л.
- *Гликемия при поступлении:* перед завтраком 5,4-6,2 ммоль/л, перед обедом-3,5-5,8 ммоль/л, перед ужином-5,6-7,3 ммоль/л, на ночь-5,9-6,3 ммоль/л.

Инструментальные методы

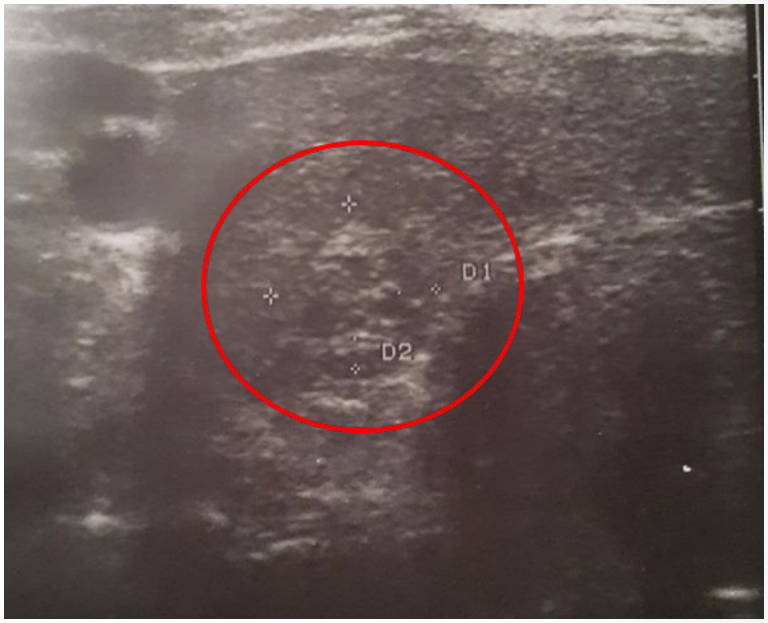
- ЭКГ: Синусовый ритм, Нормальное положение ЭОС, ЧСС 83 уд/мин, PQ-0,14”, QRS-0,08”, QT-0,36”.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: УЗ признаки незначительно выраженных изменений в печени; умеренно выраженных диффузных изменений поджелудочной железы; полипа и холестероза стенки желчного пузыря; образования правого надпочечника; кисты паренхимы левой почки.

КТ органов брюшной полости

Из правого надпочечника исходит образование, размерами 100*100*115 мм,
Компремирующее правую долю печени и правую почку,
Без признаков прорастания.
Состоит из кистозного и солидного компонентов и участков вкрапления извести. Солидный компонент образования накапливает контрастный препарат (градиент+75 HU).
Определяются увеличенные лимфатические узлы: размерами до 9*12 мм.



УЗИ щитовидной железы



- Заключение: Объем ЩЖ 52,8 (N до 18) . УЗ признаки смешанного многоузлового зоба (до 4 категории по TIRADS), диффузных изменений паренхимы ЩЖ, характерных для аутоиммунного процесса, лимфоаденопатия шеи.

Диагноз

- Синдром множественных эндокринных неоплазий 2 типа: Феохромоцитома правого надпочечника, медуллярный рак щитовидной железы. Рецидивный диффузный токсический зоб 2 ст средней тяжести в фазе декомпенсации. Артериальная гипертензия 3 степени, 2 стадии. Симптоматический СД. Железодефицитная анемия средней степени. Холестероз желчного пузыря. Кисты левой почки.

Терапия

- *Антигипертензивная терапия:* доксазозин 8 мг/утром (по 2 таб), атенолол 50 мг/утром, контроль АД и ЧСС.
- *Тиреостатическая терапия:* тирозол 10 мг-по 2 таб утром и 1 таб вечером; Контроль Т4 св и Т3 св.
- *Антигипергликемическая терапия:* гликлазид (диабетон МВ)60 мг-1/2 таб/утром. Контроль уровня гликемии 2-4 р/день. Целевое значение гликемии натощак до 7,5 ммоль/л, через 2 часа после еды-до 10 ммоль/л. Целевой Hb1Ac-7-7,5%.
- *Антианемическая терапия:* ферлутам по 1 таб 2 раза в день в течение 3 месяцев. Контроль ОАК, уровня железа.
- Диета.

Заключение

- В клинике на фоне терапии АД стабилизировалось в пределах 90-120/70-80 мм.рт. ст., ЧСС 70-80 уд/мин. Редкие эпизоды повышения АД до 150/90 мм.рт.ст., с тахикардией 90-110 уд/мин.
- Гликемия натощак до 6,1 ммоль/л, в течение дня до 8,6 ммоль/л, гипогликемии не возникают.
- Масса тела увеличилась на 6 кг.
- Отмечается положительная динамика красного ростка кроветворения.

Рекомендации

- Генетическое исследование на наличие RET-мутации в рамках МЭН-2а.
- ЭГДС, колоноскопия.
- КТ щитовидной железы.
- После компенсации тиреотоксикоза и стабилизации гемодинамических показателей: правосторонняя адреналэктомия, тиреоидэктомия с лимфаденэктомией.

Спасибо за внимание!