

Множественные эндокринные неоплазии у детей и подростков

В. В. Смирнов, С. А. Мирошниченко

Под синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) понимают формирование в двух или более органах эндокринной системы наследственных доброкачественных или злокачественных опухолей и других (диффузных, узловых) гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов.

Несмотря на относительную редкость сочетания множественных опухолей в разных эндокринных железах, в последнее десятилетие возросло количество публикаций, посвященных этой проблеме. Разработка и внедрение в клиническую практику широкого набора современных методов исследований (молекулярно-генетических, иммуноморфологических, мониторингов уровня гормонов и др.) способствовали значительному нарастанию выявления больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Признание важности семейного генетического скрининга привело к более тщательному описанию этого синдрома, ранней диагностике и своевременному лечению.

Количество нозологических форм МЭН-синдрома постоянно расширяется. В настоящее время в него включают четыре генетически различных семейных заболевания, Карни-комплекс, синдром Пейтца–Йегерса, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля–Линдау, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева [1].

Каждый из этих синдромов наследуется по аутосомно-доминантному типу, а фенотипические признаки характеризуются высокой пенетрантностью, разной степенью экспрессивности и внешне не всегда связаны с последствиями мутации отдельного гена. В отдельных случаях точная локализация мутации не известна.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН 1-го типа)

Синдром МЭН 1-го типа (синдром Вермера) — включает в себя гетерогенные наследственные заболевания, в патогенезе которых лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез, в основном нейроэктодермального происхождения. Синдром характеризуется опухолями околощитовидных желез, гипофиза и островков Лангерганса поджелудочной железы. Возможно также появление дуоденальных гастрином, карциноидных опухолей (производных передней эмбриональной кишки), доброкачественных аденом надпочечников и липом.

Причиной МЭН 1-го типа являются мутации в гене менина, который расположен в длинном плече хромосомы 11 (11q13). Эти изменения в гене идентифицируются у 70–95% пациентов с данным синдромом. Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим клеточный цикл и транскрипцию. Недостаточность менина приводит к гиперплазии клеток, а отсутствие менина — к их опухолевой трансформации. Частота МЭН 1-го типа составляет 1 случай на 30 000 населения. Среди больных с первичным гиперпаратиреозом синдром МЭН 1-го типа встречается в 2–4% [2].

Синдром Вермера характеризуется высокой пенетрантностью. Первые клинические симптомы у 50% пациентов появляются к 20 годам, а в возрасте старше 40 лет — почти у 95%. Возраст начала заболевания колеблется от 4 до 80 лет, но пик манифестации приходится на возраст от 20 до 40 лет [3].

Вышеизложенные статистические данные говорят о том, что примерно в 50% случаев МЭН 1-го типа может встретиться в детском возрасте, что в свою очередь требует бдительности и более тщательного генетического скринингового контроля детей в семьях с выявленными мутациями гена менина.

МЭН 1-го типа отличается вариабельностью сочетания клинических проявлений. В литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках данного синдрома. Примерно в 40% случаев МЭН 1-го типа поражаются три эндокринные железы — околощитовидные, поджелудочная железа и гипофиз. У больных с мутацией гена менина и поражением хотя бы одной из этих трех характерных для МЭН 1-го типа опухолей существует риск последующего развития любой из двух других. Чаще синхронно или последовательно развиваются опухоли парашитовидных желез (в 95% случаев), желудочно-кишечного тракта (в 30–80%), аденогипофиза (в 15–90%) [4].

Наиболее характерными новообразованиями для синдрома МЭН 1-го типа являются гиперплазия или опухоли парашитовидных желез, приводящие к развитию у пациента первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Клинические симптомы обнаруживаются обычно в молодом возрасте (20–25 лет). Поражаются либо три, либо все четыре околощитовидные железы. Из-за нарушения кальциевого обмена больные испытывают постоянное чувство жажды, развиваются полидипсия, полиурия, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, а впоследствии почечная недостаточность. У половины больных с гиперпаратиреозом отмечаются симптомы со стороны пищеварительной системы — потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула, снижение массы тела, у 10% — возникают пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Островково-клеточные новообразования поджелудочной железы, входящие в синдром МЭН 1-го типа, — это чаще всего гастринома и инсулинома (до 60% случаев), реже — глюкагонома, соматостатинома, опухоли из РР-клеток, а также случайно обнаруженные опухоли, не имеющие функциональной активности, и карциномы (медленно растущие гормонально-активные образования). Опухоли в поджелудочной железе при синдроме МЭН 1-го типа диагностируются обычно в возрасте 40 и более лет. Для них характерен мультицентрический (одновременное появление сразу нескольких опухолей) рост. Помимо поджелудочной железы они могут располагаться и в подслизистой оболочке — это множественные мелкие гастриномы двенадцатиперстной кишки [5].

Опухоли аденогипофиза наблюдаются у 60% пациентов. Из гормонально-активных опухолей аденогипофиза наиболее часто обнаруживают пролактиномы. Однако нередко случаи сочетания их с соматотропиномой, кортикотропиномой, тиреотропиномой. В детском возрасте чаще выявляются гормонально-неактивные микроаденомы. В большом обзоре (2230 пациентов с аденомой гипофиза) синдром МЭН 1-го типа диагностирован у 1,4% детей в возрасте до 11 лет, из них лишь у 16% были гормонально-активные опухоли [6].

Карциноидные новообразования (из группы нейроэндокринных опухолей) встречаются преимущественно у мужчин. Это карциноидная опухоль тимуса, рост которой не проявляется никакими клиническими признаками. Для женщин более характерно наличие подобных опухолей в бронхиальном дереве, продуцирующих кортикотропин-релизинг-гормон, адренкортикотропный гормон (АКТГ). При синдроме МЭН 1-го типа также обнаруживаются множественные карциноидные опухоли в желудке и других отделах пищеварительной системы (гастриномы и др.).

Надпочечники при синдроме Вермера поражаются часто. Это обычно гормонально-неактивные опухоли (инциденталомы), которые являются случайной находкой при визуализации компьютерной томографией.

Характерными для синдрома МЭН 1-го типа являются новообразования на коже: липомы, ангиофибромы, коллагеномы (невусы), которые являются своеобразными предвестниками развития синдрома до формирования очевидной клинической картины заболевания.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4-го типа)

У 10–30% пациентов с фенотипическим проявлением, характерным для синдрома МЭН 1-го типа, не выявляют мутации в гене МЭН 1-го типа. В менее чем у 3% таких больных обнаруживаются мутации гена CDK1B, который кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы (p27). Последний регулирует клеточную пролиферацию и дифференциацию. В эксперименте на животных мутация в этом гене вызывает опухолевый рост в эндокринных органах, схожих при МЭН 1-го типа. Такой вариант выделили в МЭН 4-го типа [7].

Диагностика синдрома МЭН 1-го типа складывается из сбора анамнеза, физикального обследования, лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования. При наличии отягощенного семейного анамнеза, что подтверждается при проведении генетических исследований, а также при манифестном поражении двух эндокринных желез необходимо исследовать и другие органы, которые подвержены частому поражению, с целью раннего выявления и своевременной терапии.

Лабораторные исследования — один из важных этапов диагностики синдрома МЭН 1-го типа. Диагностическими критериями гиперпаратиреоза являются повышение концентрации ионизированного кальция и снижение уровня фосфора и щелочной фосфатазы в плазме, повышение уровня интактного паратгормона в крови, гиперкальциурия и гиперфосфатурия. Для обнаружения нейроэндокринных опухолей рекомендуется определение уровня гастрина и инсулина в крови натощак, а также оценка содержания хромогранина А. С целью визуализации новообразований, а также размеров и характера опухолевого процесса используют ультразвуковое исследование паращитовидных желез, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Показаниями для проведения генетического исследования для выявления мутаций гена МЭН 1-го типа служит обнаружение у пациентов двух и более новообразований, характерных для синдрома МЭН 1-го типа, выявление множественных опухолей паращитовидных желез у пациентов младше 30 лет, рецидивы гиперпаратиреоза после оперативного вмешательства у больных с множественными гастриномами и опухолями поджелудочной железы. Кроме того, генетическое обследование рекомендовано родственникам пациентов с выявленной генетической мутацией.

У детей с обнаруженными мутациями, характерными для МЭН 1-го типа, после 8 лет назначают ежегодные исследования концентрации ионизированного кальция, фосфора, паратгормона, гастрина, пролактина, кортизола, АКТГ, а также глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак.

После 5 лет один раз в 3 года проводят магнитно-резонансную томографию гипоталамо-гипофизарной области, УЗИ паращитовидных, поджелудочной желез, органов брюшной полости [1].

Основной целью лечения больных с МЭН 1-го типа является удаление новообразований и последующая коррекция гормонального дисбаланса.

Учитывая, что наиболее распространенным является поражение паращитовидных желез, хирургическое лечение является методом выбора. Однако оптимальные сроки не определены, и решение об оперативном вмешательстве принимается, основываясь на данных инструментально-лабораторных исследований. Рекомендуются субтотальная паратиреоидэктомия (не менее 3,5 желез) или тотальная паратиреоидэктомия.

Однако результаты лечения опухолей, ассоциированных с МЭН 1-го типа, не всегда успешны в связи с частым обширным местным распространением опухоли, высокой вероятностью рецидивов [5].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН 2-го типа) объединяет группу патологических состояний, для которых характерно наличие новообразования или гиперпластического процесса из клеток нейроэктодермы, поражающего два и более органов эндокринной системы.

В популяции этот синдром встречается с частотой 1:30 000, является аутосомно-доминантным заболеванием с высоким риском развития нейроэндокринных опухолей, сопровождающихся возникновением и накоплением в семьях медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез [8].

Характеризуется высокой пенетрантностью и вариабельностью проявлений. Встречается чаще у молодых людей и в детском возрасте. Несмотря на то, что механизм развития синдрома до конца не изучен, он напрямую связан с развитием дефектов в протоонкогене RET. Ген RET (Rearranged during transfection) локализуется в 10-й хромосоме и состоит из 20 экзонов. Он кодирует клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы, играющей роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Ген функционирует в тканях человека, являющихся производным нервного гребешка (парафолликулярные клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечников и симпатические ганглии). В фолликулярных клетках щитовидной железы и в корковом слое надпочечников этот ген не передает информацию.

МЭН 2-го типа подразделяют на три подтипа: МЭН 2А (синдром Сиппла), МЭН 2Б (синдром Горлина) и медуллярный рак щитовидной железы. Практически во всех случаях МЭН 2-го типа обнаруживают МРЩЖ.

Мутации внеклеточного домена протоонкогена RET, локализующиеся в 10-м и 11-м экзонах, в большинстве случаев выявляются при синдромах МЭН 2А и МРЩЖ. Развитие синдрома МЭН 2Б ассоциировано с мутациями внутриклеточного домена (14–16 экзоны).

В соответствии с последней информацией, представленной ARUP Online Scientific Resource, зарегистрировано 155 герминальных мутаций гена RET. Согласно базе данных этой организации и данным Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) пациенты, страдающие только синдромом МРЩЖ, имеют относительно низкий риск развития агрессивных форм опухоли. В этих случаях чаще всего выявляются мутации в 13-м экзоне (кодоны 768, 790), 14-м экзоне (кодон 804) и 15-м экзоне (кодон 891) протоонкогена RET [9].

У пациентов с синдромом МЭН 2А сохраняется промежуточный риск развития прогностически неблагоприятных форм МРЩЖ и мутации чаще локализуются в 10-м экзоне (кодоны 609, 611, 618, 620) и в 630-м кодоне 11-го экзона гена RET. К группе высокого риска относятся пациенты с классическим синдромом МЭН 2А. Мутации в данном случае обнаруживаются в 634-м кодоне 11-го экзона протоонкогена RET.

К самой неблагоприятной группе прогноза с ранним возрастом манифестации МРЩЖ, ранним отдаленным метастазированием и агрессивным характером роста опухоли относятся пациенты с синдромом МЭН 2Б, при котором чаще всего мутации выявляются в 883-м кодоне 15-го экзона (3%) и 918-м кодоне 16-го экзона (95%) протоонкогена RET [9, 10].

Синдром МЭН 2А подтипа составляет 70–80% от всех случаев, который сочетает в себе МРЩЖ, феохромоцитому и поражение паращитовидных желез. МРЩЖ является главным проявлением заболевания и встречается в 70–90% случаев. Диагностируется обычно в возрасте до 35 лет, при этом у 70% пациентов уже на стадии регионарного лимфогенного метастазирования. Второй по частоте опухолью при синдроме Сиппла является феохромоцитома, которая выявляется у 60–75% больных, причем в 50–80% случаев она является двусторонней. Ей сопутствует общая слабость, умеренная транзиторная или постоянная артериальная гипертензия, гипергидроз, гиперсаливация, полиурия. При кризовом течении феохромоцитомы высока вероятность фибрилляции желудочков, острой сердечной недостаточности, отека легких. Гиперплазия паращитовидных желез при МЭН 2А подтипа имеет место в 20% случаев и характеризуется мягким течением [11].

Синдром МЭН 2Б подтипа составляет около 5% от всех случаев синдрома МЭН 2-го типа. В отличие от двух других подтипов синдром Горлина характеризуется наличием специфических фенотипических проявлений, ранней манифестацией и агрессивным течением МРЩЖ [12]. Приблизительно 75% пациентов имеют марфаноподобный фенотип, страдают кифосколиозом или лордозом, у части больных отмечают гипермобильность суставов и

снижение подкожно-жировой клетчатки. Уже в раннем детском возрасте обращают на себя внимание выступающие губы, подслизистые узелки на пограничной линии губ. Невриномы век вызывают утолщение и выворачивание наружу края верхнего века [12].

У некоторых пациентов возможно образование невринома на поверхности языка, твердого неба, задней поверхности слизистой глотки. У 40% пациентов с синдромом МЭН 2Б при плановом обследовании диагностируется диффузный ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта, ассоциированный с развитием таких симптомов, как мегаколон и диарея.

В исследовании 19 человек с МЭН 2В у 84% авторами обнаружено поражение желудочно-кишечного тракта уже в раннем детстве [13]. Изменения околощитовидных желез при этом варианте синдрома МЭН 2В не типично.

Наследственный (семейный) МРЩЖ составляет 10–20% всех случаев синдрома МЭН 2-го типа и является, как правило, единственным проявлением заболевания с более поздним возрастом манифестации болезни. При этом подтипе МРЩЖ наследуется во многих поколениях. У членов семьи отсутствуют феохромоцитома и ПГПТ. Поскольку мутация RET встречается при всех клинических подтипах МЭН 2-го типа, МРЩЖ может рассматриваться как МЭН 2А с пониженной специфичностью. В связи с этим молекулярно-генетическое тестирование является практически обязательным и чаще всего используется для выделения спорадических случаев МРЩЖ [14].

Каждый из подтипов МЭН 2-го типа может быть заподозрен на основе клинических признаков. Для МЭН 2А типично появление двух или более специфичных эндокринных опухолей (МРЩЖ, феохромоцитома или парашитовидная аденома/гиперплазия) у одного человека или у близких родственников. МЭН 2В можно предположить при наличии марфаноподобной внешности, поражения слизистых, а также МРЩЖ [10]. В отличие от МЭН 2А при МЭН 2В отсутствует ПГПТ. МРЩЖ следует иметь в виду в семьях при обнаружении этого заболевания в нескольких поколениях при отсутствии феохромоцитомы и аденомы парашитовидной железы.

При подозрении на МРЩЖ обязательно следует проводить определение базального и стимулированного (глюконатом кальция) уровня кальцитонина, который в этих случаях резко повышается. Для подтверждения феохромоцитомы определяют содержание метанефрина и норметанефрина в суточной моче. А увеличение секреции паратгормона подтверждается определением его концентрации, а также содержания ионов кальция и фосфора в сыворотке крови.

Для визуализации новообразований, составляющих основу синдрома множественных эндокринных неоплазий, применяют ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. При нетипичной локализации феохромоцитомы одними из наиболее информативных методов является сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (МИБГ).

При обнаружении генетической основы синдрома даже при отсутствии клинических признаков ежегодно проводят анализы гормонов — кальцитонина, паратгормона и катехоламинов — с целью раннего распознавания синдрома МЭН 2-го типа. Основной целью лечения при МЭН 2-го типа является избавление от опухолевых очагов и последующая коррекция гормональных нарушений.

Такая тактика лечения и профилактика МРЩЖ предполагает исключительно оперативный путь, который включает радикальную тиреоидэктомию с центральной шейной лимфаденэктомией. Даже при опухолях размером менее 1 мм узловые метастазы описаны в 50% случаев [15].

У детей с мутацией гена RET могут применяться две стратегии лечения. Первая основана на постоянном контроле уровня кальцитонина в сыворотке крови, перед тем как выполнить оперативное лечение и тем самым отдалить срок его проведения. Однако необходим постоянный скрининг, который может учесть отсутствие достоверной корреляции роста лабораторных показателей от распространенности опухолевого процесса. В связи с этим появляется риск образования инвазивных и местно распространяемых форм рака, что в свою очередь будет влиять на объем хирургического вмешательства и ухудшение в дальнейшем прогноза заболевания [16].

Вторая стратегия заключается в проведении профилактических тиреоидэктомий на ранней стадии, основанная только на мутации гена RET. То есть этим детям рекомендуют проводить превентивную тиреоидэктомию в раннем возрасте, когда существует низкая вероятность инвазивного МРЩЖ. Профилактическая тиреоидэктомию при мутации RET-гена является предпочтительнее длительного лабораторного скрининга. Уровень лимфаденэктомии может быть ограничен паратрахеальными и центральной группой лимфоузлов. При наличии верифицированных метастазов других групп лимфоузлов оперативное вмешательство проводится в соответствии с онкологическими стандартами.

Если МРЩЖ сочетается с феохромоцитомой, лечение начинают с удаления опухоли надпочечников, а именно с проведения адреналэктомии при одностороннем поражении и удалении обоих надпочечников при двустороннем поражении. С профилактической целью удаление обоих надпочечников не предусмотрено.

При гиперплазии парашитовидных желез поражение всех четырех желез одновременно наблюдается крайне

редко, однако целесообразно проведение их полноценной ревизии. Увеличенные железы удаляют полностью либо частично. Удаление паращитовидных желез при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе возможно лишь после подтверждения гиперпаратиреоза на основании биохимических данных. Так как агрессивность гиперпаратиреоза в общем течении синдрома МЭН 2-го типа невысока, удаление паращитовидных желез с профилактической целью не рекомендуется [14].

Медуллярный рак щитовидной железы нечувствителен к лучевой терапии и химиотерапии, однако в эпоху таргетной терапии крайне перспективным является изучение влияния препарата вандетаниба.

Вандетаниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия. Этот препарат уменьшал ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками, проницаемость сосудов опухоли, подавлял рост опухоли и метастазов на моделях гетеротрансплантата рака легкого человека у бестимусных мышей. В ходе клинического исследования с участием 331 пациента с неоперабельными местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования при приеме вандетаниба по сравнению с плацебо [17].

Имеются данные, что применение данного препарата у детей с синдромом МЭН 2-го типа дает хороший ответ при метастатических формах МРЩЖ, существенно увеличивая продолжительность жизни [17].

Карни-комплекс

Карни-комплекс — редкий преимущественно наследственный аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся наличием лентиногоза кожи, миксом сердца, кожи, молочных желез и эндокринными опухолями [18].

У 70% пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене *PRKAR1A*, который располагается на 17-й хромосоме в области 17q22–24.5. Это ген-супрессор опухоли, который кодирует протеинкиназу A (ПКА). Эта мутация может возникнуть *de novo* у 20% пациентов. В ряде случаев обнаружены мутации гена *CNC2*, в локусе 2p16, отвечающем за поддержание стабильности генома клеток. Изменение этого гена активизирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, лежащую в основе канцерогенеза [19].

К классическим проявлениям комплекса Карни можно отнести пятнистую пигментацию (лентиго) на лице, конъюнктивах, груди и плечах, кайме губ, тыльной поверхности кистей и стоп, вульвы, перианальной области и головке полового члена. Пигментация может иметь цвет загара от темно-коричневого до черного. Эти элементы клинически не отличаются от веснушек, но имеют другое гистологическое строение и, как правило, менее 5 мм в размере. Кроме того, на коже при данном синдроме могут выявляться голубые невусы, подкожные нейрофибромы и реже меланотические шванномы.

Лентиго у пациентов с Карни-комплексом похожи на те, которые характерны для синдрома Пейтца–Егерса и синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, но гены, в которых происходит мутация, разные.

Миксомы сердца обычно возникают преимущественно в возрасте 20–30 лет, у 9–22% пациентов имеют склонность к эмболизации сосудов, приводя к ишемическим инсультам, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Они могут сопровождаться лихорадкой, болью в суставах, одышкой и диастолическим шумом. В литературе описан случай возникновения ишемического инсульта у 6-летней девочки с Карни-комплексом, вследствие эмболизации частицами миксомы левого предсердия [20].

Кожные миксомы чаще всего развиваются на веках, в наружном канале уха, хотя могут поражать любую часть кожи, редко превышают размеры более 1 см. Это, как правило, мелкие темно-розовые опалесцирующие папулы. У 80% пациентов с миксомой сердца сопутствуют аналогичные изменения на коже. Необычным проявлением Карни-комплекса можно считать множественные двусторонние миксоидные фиброаденомы молочных желез [21].

Среди поражений эндокринной системы Карни-комплекса чаще выявляется АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный первичной микроузловой гиперплазией коркового слоя обоих надпочечников. Подтверждает особенность морфологической структуры надпочечников проба с дексаметазоном — уровень кортизола повышается более чем наполовину [21]. Синдром гиперкортицизма может протекать волнообразно с разной степенью выраженности.

Кожные миксомы чаще всего развиваются на веках, в наружном канале уха, хотя могут поражать любую часть кожи, редко превышают размеры более 1 см. Это, как правило, мелкие темно-розовые опалесцирующие папулы. У 80% пациентов с миксомой сердца сопутствуют аналогичные изменения на коже. Реже встречаются у молодых людей крупноклеточные кальцифицированные опухоли клеток Сертоли в тестикулах. Для них в клинике характерна гинекомастия, обусловленная избыточной ароматазной активностью. Описаны единичные случаи овариальных кист у пациенток, а у мужчин лейдигом.

Комплекс Карни также может включать в себя клинические проявления аденомы гипофиза (гиперпролактинемии и соматотропинемии), гиперпаратиреоз, доброкачественные узловые образования щитовидной железы,

двустороннюю протоковую аденому молочной железы.

Генетический скрининг рекомендуется делать при наличииотягощенного семейного анамнеза. При подтверждении генетических аномалий проводят лабораторную и инструментальную диагностику, что позволяет диагностировать заболевание на ранней стадии и предотвратить возникновение жизнеугрожающих последствий [22].

Синдром Пейтца–Егерса

Это редкий аутосомно-доминантный наследственный синдром с мутацией в гене серин-треонинкиназы (STK11), который действует как ингибитор опухоли. Его избыточная экспрессия может вызвать нарушение клеточного цикла клетки в фазе G1. Роль гена STK11, расположенного на хромосоме 19p13.3, в жизнедеятельности клетки еще изучается. Синдром Пейтца–Егерса относится к наследственным гамартозным полипозам. Каждый родственник первой линии родства человека с синдромом Пейтца–Егерса имеет 50% вероятность того, что этот синдром проявится на любом возрастном этапе жизни. Но у 45% пациентов с синдромом Пейтца–Егерса не наблюдается отягощенного семейного анамнеза.

Мутация в этом гене вызывает у человека целый спектр фенотипических проявлений.

С этим синдромом ассоциируется повышенная частота опухоли в яичниках и в тестикулах. В последних они представлены доброкачественными опухолями клеток Сертоли с кальцификациями. У юношей развивается препубертатная гинекомастия. Это объясняется потерей гетерозиготности в локусе STK11 в клетках Сертоли и клетках молочной железы, что приводит к увеличению экспрессии ароматазы. У некоторых больных выявляют опухоли молочных желез и щитовидной железы [23].

Меланиновая пигментация кожи и слизистых оболочек является типичным симптомом заболевания. Она характеризуется меланиновыми пятнами (лентиги), круглой или овальной формы, диаметром от 1 до 5 мм, вокруг рта и глаз, на носу, реже на конечностях, на слизистой оболочке полости рта, прямой кишке и гениталий. Пятна на красной кайме губ отличаются большей плотностью, чем на коже. Они не вызывают болезненных ощущений, имеют небольшой размер, овальную форму, коричневый цвет, не темнеют при длительном пребывании на солнце, не малигнизируются. Пятна появляются в раннем возрасте, иногда у грудных детей. Наличие подобных элементов может указывать на повышенный риск развития рака органов пищеварительной и репродуктивной системы.

Синдрому сопутствует гамартотозный полипоз. Крупные полипы кишечника обычно располагаются в тощей кишке (93%) от 5 см и больше в размере, на ножке или широком основании, а мелкие чаще встречаются в желудке и толстой кишке. Полипы преимущественно доброкачественные аденоматозного типа. При гистологическом исследовании определяются гиперхромные ядра, в перестроенных железах мышечные волокна прорастают в мышечную пластину слизистой оболочки, что позволяет считать их предраковыми клетками. Множественный полипоз желудочно-кишечного тракта долгое время ничем себя не проявляет и манифестирует в зрелом возрасте. У детей пигментация на слизистых и семейный анамнез требуют проведения генетических исследований [24].

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз представляет собой гетерогенную группу наследственных синдромов, приводящих к развитию опухолей центральной и периферической нервной системы. На сегодняшний день наиболее распространенной формой является нейрофиброматоз типа 1 (НФ1), известный как болезнь фон Реклингхаузена или периферический нейрофиброматоз. Это аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого является мутация супрессорного гена НФ1 с образованием нейрофибром периферических нервов.

В гене НФ1 содержится информация, ответственная за синтез белка нейрофибромина. Из-за повреждения гена в одной из пар 17 хромосом половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, что ведет к усиленной пролиферации клетки [25].

Частота встречаемости НФ1 приблизительно 1:2500 до 3000. Если аллельный ген в парной хромосоме не подвергается мутации и синтез белка не прекращается, то усиливается рост доброкачественных образований. Если повреждается и аллельный ген нейрофибромина, развивается злокачественная опухоль. Примерно 50% мутаций появляются *de novo* у пациентов, не имеющих семейного анамнеза НФ1 [26].

Клиническая картина нейрофиброматоза Реклингхаузена отличается значительным многообразием симптомов. Самым ранним признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является наличие у новорожденного или ребенка более 5 молочно-кофейных пигментных пятен диаметром от 0,5 до 15 мм и больше. Обычно они расположены на туловище и шее, но могут быть на лице и конечностях. Хотя кофейные пятна являются специфической находкой при нейрофиброматозе, они могут встречаться у 10% здорового населения, а также при синдромах Рассела–Сильвера, МЭН 2В, Легиуса, Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева.

Нейрофибромы диагностируются примерно у 60% пациентов. Они могут появляться как на коже, так и во

внутренних органах. Кожные формы могут быть на ножке, в форме узелков или бляшек, чаще развиваются в позднем детстве, и частота их нарастает в зрелом возрасте. Внутриорганные нейрофибромы могут возникать по всему телу, в том числе периорбитально, в забрюшинном пространстве, на протяжении желудочно-кишечного тракта, в средостении [27].

Патогномоничным для внутренних нейрофибром при НФ1 является плексиформный (гроздевидный) рост нейрофибромы. Переплетенные нейрофибромы часто развиваются в детстве и быстро растут, оказывая интенсивное давление на прилегающие ткани. В отличие от кожной формы, плексиформная нейрофиброма имеет повышенный риск трансформации в злокачественную опухоль оболочки периферического нерва [27].

Пациенты с НФ1 также имеют значительную предрасположенность к злокачественным опухолям вне нервной системы. Дети имеют высокий риск, в 7 раз большую вероятность появления системного онкологического злокачественного новообразования кроветворения, особенно миелоидного лейкоза, по сравнению с детьми их возрастной группы. У пациентов с НФ1 высокий риск развития рака молочной железы, особенно у женщин в возрасте 50 лет.

Наконец, хотя это и редкое явление, возможно появление феохромоцитомы надпочечников у пациентов с НФ1 до 5%, у населения в целом — менее 1%. Кроме того, многие пациенты с НФ1 маленького роста, хотя их пропорции тела остаются нормальными. Механизм возникновения скелетных деформаций еще неизвестен, однако у таких пациентов отмечается низкая костная минеральная плотность и низкая концентрация витамина D и, как следствие, высокая статистика повторных переломов у детей [28].

Болезнь фон Гиппеля–Линдау

Болезнь Гиппеля–Линдау (БГЛ) является наследственным заболеванием с доминантным типом наследования. Причина этого фанкоматоза — мутация гена-супрессора опухолевого роста VHL, локализуемого на коротком плече 3-й хромосомы 3p25.3. В 20% случаев мутации возникают *de novo*. При болезни происходит аномальное производство белка «фон Гиппеля–Линдау» или полное отсутствие его, тем самым нарушается регуляция деления клеток и процесса их регенерации. Этот протеин имеет несколько функций, основная из них — контроль ангиогенеза путем регулирования деградации гипокси-регулирующих транскрипционных факторов. Частота встречаемости в популяции 1:36 000. Средний возраст заболеваемости 26 лет, а самому молодому известному пациенту было 5 лет [29].

Заболевание характеризуется развитием множественных новообразований и кист в различных органах и системах: гемангиобластома в сетчатке и центральной нервной системе, феохромоцитома, почечно-клеточная карцинома, кисты поджелудочной железы, яичек и почек, панкреатические нейроэндокринные опухоли, цистаденомы мочеполовой системы, опухоли эндолимфатического мешка и параганглиомы.

Наиболее распространенным признаком является ретинальный ангиоматоз, который сопровождает до 75% случаев заболевания. Зачастую он выступает диагностическим маркером данной патологии.

В детском возрасте болезнь фон Гиппеля–Линдау отличается появлением неврологической симптоматики на фоне уже существующих зрительных расстройств. В ряде случаев заболевание у детей манифестирует суб-арахноидальным кровоизлиянием [30].

Феохромоцитомы встречаются у 10–20% больных. Поражение надпочечников чаще двустороннее. Изменения в поджелудочной железе носят доброкачественный характер в виде мелкокистозного перерождения. У некоторых больных выявляется нарушение толерантности к глюкозе. Поражение почек представлено кистами, во взрослом возрасте может развиться ренальноклеточная карцинома. В детском возрасте при семейном типе заболевания поликистоз почек зачастую является его единственным проявлением.

Большинство периферических опухолей сетчатки можно лечить лазерной фотокоагуляцией (небольшие периферические опухоли) или криотерапией (большие опухоли), но эти современные методы лечения не могут быть использованы при опухолях вблизи зрительного нерва. Недавно были опубликованы данные о положительных результатах использования пропранолола (синтетического блокатора β-адренорецепторов) у больных с пролиферативными сосудистыми опухолями. Этот препарат уменьшал рост этих гемангиобластом сетчатки. Пропранолол вызывал остановку деления опухолевых клеток и запускал апоптоз через активацию каскада каспаз, индуцирование антиангиогенеза и повышение вазоконстрикции [31].

Итак, клинические критерии для диагностики болезни Гиппеля–Линдау основаны на отягощенном семейном анамнезе и/или возникновении регионарной/центральной гемангиобластомы, феохромоцитомы, карциномы, кист почечной и поджелудочной паренхимы. Предполагать и исключать болезнь фон Гиппеля–Линдау следует в каждом случае выявления ангиоматоза сетчатки в ходе офтальмоскопии, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева

Это редкое врожденное заболевание, характеризующееся полиоссальной фиброзной дисплазией костей, кофейной пигментацией кожи и преждевременным половым развитием (ППР) и другими эндокринопатиями. Генетический дефект обусловлен мутацией в гене *GNAS1*, который кодирует α -субъединицу G-белка, являющегося мессенджером в превращении цАМФ, регулирующего всю гормональную систему. *GNAS1* находится на длинном плече 20-й хромосомы (область 20q13.2). Молекулярные изменения в белке приводят к пролиферации эндокринных клеток и повышенной их функции. Предполагают, что данная клеточная мутация происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. В результате образуются клоны клеток, несущих мутантные белки [32].

Фиброзная дисплазия, приводящая к переломам, деформациям, системным болям в костях, является наиболее тяжелым проявлением этой болезни. Процесс захватывает многие кости, начиная с тазовых и бедренных. В костной ткани мутантный G-белок нарушает дифференцировку остеобластов. В очагах поражения измененные остеобласты вызывают истончение костной ткани, а костные трабекулы рассасываются. Фиброзная дисплазия, как правило, не проявляется с самого рождения, а становится клинически явной в течение первых нескольких лет жизни.

Укороченный скелет, переломы, чаще проксимального отдела бедренной кости, ее форма в виде «пастушьего посоха» и сколиоз приводят к изменению походки по типу «утиной», дыхательной недостаточности. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена является причиной гипофосфатемии, витамин D резистентного рахита, остеомалации у пациентов с уже выраженными изменениями костной системы.

Из эндокринной патологии для этого синдрома типично ППР преимущественно у девочек (80%), чаще после первого года жизни. Как правило, первым проявлением оказываются маточные кровотечения. Они обнаруживаются задолго до наступления телархе и адренархе. Кровотечения вызваны автономным функционированием фолликулярных кист яичников, приводящих эпизодически к избыточным выбросам эстрогенов. Яичники имеют обычный размер, но в них можно обнаружить крупные персистирующие фолликулярные кисты. Считают, что мутантный белок активирует аденилатциклазу в рецепторах лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона в клетках яичников, тем самым стимулируя секрецию эстрогенов в отсутствие гонадотропных гормонов. Характерным является увеличение молочных желез и ускорение роста в длину. У некоторых больных повышены уровни гонадотропных гормонов. В таких случаях можно говорить об истинном ППР [33].

Из других эндокринных нарушений встречаются аномалии щитовидной железы, половина из которых протекает с гипертиреозом, реже с гипотиреозом. Избыток гормона роста встречается реже, поражая лишь 15–20% пациентов. У некоторых пациентов соматотропинома сочеталась с гиперсекрецией пролактина. Гиперадренокортицизм, являющийся редкой патологией, встречается в неонатальный период вследствие первичной пигментной мелкоузелковой дисплазии или аденомы надпочечников плода [34].

Мутация *GNAS* была выявлена у больных с внутрипротоковым папиллярным муцинозным новообразованием (IPMNs) поджелудочной железы. Редкие случаи рака поджелудочной железы были выявлены у пациентов с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева [32].

Этиотропного лечения пока нет, но широко используются ингибиторы ароматазы (тамоксифен), кетоназол, бисфосфонаты в качестве комплексной коррекции клинических проявлений.

Итак, диагностика синдрома МЭН представляет значительные трудности для диагностики, что, прежде всего, связано с многоорганным поражением, а вовлечение эндокринной ткани приводит к разнообразным метаболическим нарушениям. Первые признаки синдрома МЭН часто возникают в детском возрасте, поэтому важно, чтобы педиатры были знакомы с основными симптомами этих синдромов.

Пациентов с синдромом МЭН необходимо наблюдать в специализированной клинике, имеющей опыт работы с этой патологией, для определения тактики ведения и лечения.

Литература

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Ширяева Т. Ю. и др. Справочник педиатра-эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
2. White M. L., Doherty G. M. Multiple endocrine neoplasia // *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2008; 17: 439–459.
3. Skarulis M. C. Clinical expression of MEN1 at NIH // *Ann Intern Med*. 1998; 129: 484–494.
4. Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R. T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (1): 43–83.
5. Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., Bilezikian J. P., Beck-Peccoz P., Bordi C., ConteDevolx, Falchetti B. A., Gheri R. G., Libroia A., Lips C. J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B. A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R. V., Thompson N. W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S. A. Jr., Marx S. J. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J Clin. Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5658–5671.

6. Mindermann T., Wilson C. B. 1995 Pediatric pituitary adenomas // *Neurosurgery*. 36: 259–269.
7. Эндокринология: Национальное руководство / Под. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.
8. Allgayer H., Render H., Fulda S. Hereditary Tumors: From genes to clinical consequences. Wiley-VCH, 2009. 530 p.
9. ARUP Online Scientific Resource. www.arup.utah.edu.
10. Moline J., Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview // *Genet Med*. 2011, Sep; 13 (9): 755–764.
11. Cohen M. S., Moley J. F. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma // *J Intern Med*. 2003, Jun; 253 (6): 616–626.
12. Skinner M. A., DeBenedetti M. K., Moley J. F. et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2 A and 2 B // *J Pediatr Surg*. 1996, Jan; 31 (1): 177–81; discussion 181–182.
13. Wray C. J., Rich T. A., Waguespack S. G., Lee J. E., Perrier N. D., Evans D. B. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? // *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 293–301.
14. Kloos R. T., Eng C., Evans D. B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid*. 2009; 19: 565–612.
15. Melvin K. E. W., Miller H. H., Tashjian A. M. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay // *N Engl J Med*. 1971; 285: 115–120.
16. Telander R. L., Zimmerman D., van Heerden J. A., Sizemore G. W. Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2 // *J Pediatr Surg*. 1986; 12: 1190–1194.
17. Fox E., Widemann B. C., Chuk M. K. et al. Vandetanib in Children and Adolescents with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 B Associated Medullary Thyroid Carcinoma // *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 4239–4248.
18. Casey M., Vaughan C. J., He J., Hatcher C. J., Winter J. M., Weremowicz S. et al. Mutations in the protein kinase A R1 alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex // *J Clin Invest*. 2000, Sep; 106 (5): R31–38.
19. Briassoulis G., Kuburovic V., Xekouki P., Patronas N., Keil M. F., Lyssikatos C. et al. Recurrent left atrial myxomas in Carney complex: a genetic cause of multiple strokes that can be prevented // *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2012, Nov; 21 (8): 914. e1–8.
20. Turhan S., Tulunay C., Altin T., Dincer I. Second recurrence of familial cardiac myxomas in atypical locations // *Can. J. Cardiol*. 2008; 24: 715–716.
21. Орлова Е. М., Карева М. А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий // *Проблемы эндокринологии*. 2012, т. 58, № 3, с. 22–30.
22. Bertherat J. Carney complex (CNC) // *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 21.
23. Wang Z. J., Churchman M., Avizienyte E. et al. Germline mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz–Jeghers patients // *J Med Genet*. 1999; 36: 365–368.
24. Giardiello F. M., Brensinger J. D., Tersmette A. C. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome // *Gastroenterology*. 2000; 119: 1447–1453.
25. Weiss S. et al. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
26. Boyd K. P., Korf B. R., Theos A. Neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61 (1): 1–14, quiz 15–16.
27. Rosai J. et al. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
28. Hirbe A. C., Gutmann D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care // *Lancet Neurol*. 2014; 13 (8): 834–843.
29. Huynh T. T., Pacak K., Brouwers F. M., Abu-Asab M. S., Worrell R. A., Walther M. M. et al. Different expression of catecholamine transporters in pheochromocytomas from patients with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 // *Eur J Endocrinol*. 2005; 153: 551–563.
30. Chung S. Y., Jeun S. S., Park J. H. Disseminated Hemangioblastoma of the Central Nervous System without Von Hippel-Lindau Disease // *Brain tumor research and treatment*. 2014, Vol. 2, p. 96–101.
31. Von Hippel E. Vorstellung eine patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhant // *Ber Ophthalmol Ges*. 1985, Vol. 24, p. 269.
32. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism // *Clin Genet*. 1986; 29 (4): 321–324.
33. Parvanescu A. et al. Lessons from McCune-Albright syndrome-associated intraductal papillary mucinous neoplasms: GNAS activating mutations in pancreatic carcinogenesis // *JAMA Surg*. 2014; 149 (8): 858–862.
34. Brown R. J., Kelly M. H., Collins M. T. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (4): 1508–1515.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Мирошниченко

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 25-31

Теги: инсулинома, лентиго, миксома, ангиоматоз

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права
защищены.