



Медулярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла)

Г.А. Батрак✉, Е.М. Глебова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново, Россия

✉gbatrak@mail.ru

Аннотация

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – неопластических синдромов с поражением двух и более эндокринных желез. Источником опухолей являются ткани с эмбриологически общим нейроэктодермальным происхождением, относящиеся к АПУД-системе. МЭН 2 А (синдром Сиппла) включает медулярную карциному щитовидной железы (97%), гиперпаратиреоз (50%) и феохромоцитому (30%). Описания наблюдений синдрома Сиппла встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако при анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медулярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий. Представленный клинический случай МЭН 2 А рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, терапевтам и кардиологам.

Ключевые слова: щитовидная железа, медулярный рак, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, синдром Сиппла.

Для цитирования: Батрак Г.А., Глебова Е.М. Медулярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла). *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (7): 103–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00451

Medullary thyroid cancer as part of MEN 2A (Sipple's syndrome)

Galina A. Batrak✉, Ekaterina M. Glebova

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

✉gbatrak@mail.ru

Abstract

In recent years, increasing attention of researchers has been attracted to the study of multiple endocrine neoplasia (MEN) – neoplastic syndromes affecting two or more endocrine glands. The source of tumors are tissues with embryologically common neuroectodermal origin, related to the APUD system. MEN 2A (Sipple syndrome) includes medullary thyroid carcinoma (97%), hyperparathyroidism (50%) and pheochromocytoma (30%). Descriptions of observations of Sipple syndrome are found quite often in both domestic and foreign literature. However, when analyzing a large number of observations of MEN 2A, it was found that pheochromocytoma is diagnosed primarily in only 10% of patients, in 50% during examination for medullary cancer, and in 40% in late stages of neoplasia. The presented clinical case of MEN 2A is recommended for study by doctors of various specialties, primarily endocrinologists, therapists and cardiologists.

Keywords: thyroid gland, medullary cancer, pheochromocytoma, hyperparathyroidism, Sipple's syndrome.

For citation: Batrak G.A., Glebova E.M. Medullary thyroid cancer as part of MEN 2A (Sipple's syndrome). *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (7): 103–106. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00451

Введение

Щитовидная железа является наибольшей по своим размерам эндокринной железой и одной из неотъемлемых частей нейроиммунноэндокринной системы, интегрирующая роль которой проявляется на всех этапах жизни организма, начиная с самых ранних стадий эмбриогенеза.

Несмотря на значительные достижения в области тиреоидологии, полученные за последние годы, в настоящее время медицинская и социальная значимость заболеваний, связанных с дисфункцией щитовидной железы в виде снижения (гипотиреоз) или повышения (гипертиреоз) ее функции, является серьезной проблемой.

Щитовидная железа секретирует йодированные гормоны тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃), а также нейодированный гормон кальцитонин [1].

Физиологическая роль гормонов щитовидной железы многогранна. Они стимулируют окислительно-восстановительные процессы, контролируют скорость потреб-

ления кислорода и образования тепла в организме. Тиреоидные гормоны влияют на все виды обмена: водно-электролитный, белковый, жировой, углеводный и энергетический. Наличие адекватного количества гормонов щитовидной железы – необходимое условие для нормального развития центральной нервной системы. Они воздействуют на процессы, происходящие в митохондриях, клеточной мембране, но больше всего их влияние сказывается на клеточном ядре, где гормоны стимулируют образование РНК, кодирующей синтез различных белков.

Третий гормон щитовидной железы – кальцитонин синтезируется С-клетками и участвует в метаболизме кальция, приводя к угнетению его резорбции из костной ткани и снижению концентрации в крови.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – неопластических синдромов с поражением двух и более эндокринных желез. Источником опухолей являются ткани с эмбриологически об-

щим нейроэктодермальным происхождением, относящиеся к АПУД-системе [2].

К настоящему времени существует три хорошо очерченных типа МЭН: МЭН 1, наиболее важными компонентами которого являются опухоли паращитовидных желез (в 80% случаев), гипофиза (75%) и поджелудочной железы (65%); МЭН 2 А (синдром Сиппла) – медуллярная карцинома щитовидной железы (97%), гиперпаратиреоз (50%) и феохромоцитома (30%); МЭН 2 Б – множественные невриномы слизистых оболочек (100%), медуллярная карцинома щитовидной железы (90%), марфаноидная внешность (65%) и феохромоцитома (45%).

Описания наблюдений синдрома Сиппла – сочетание феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Неоднократно подчеркивалось, что синдром обусловлен наличием аутосомного доминантного гена с высокой пенетрантностью. Однако, на наш взгляд, сбору семейного анамнеза и необходимости обследования родственников пациентов не всегда уделяется должное внимание. При анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медуллярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий.

МРЩЖ в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла) может развиваться в возрасте 5–25 лет. Входит в состав синдрома Сиппла в 100% случаев.

Клиническая картина заболевания

Неспецифические проявления в области щитовидной железы: образование на шее, более заметное при глотании, чаще в верхнем полюсе щитовидной железы. При прорастании опухоли – кашель, дисфагия, затруднение при глотании. В момент диагностики могут выявляться увеличенные лимфоузлы на шее.

Могут выявляться клинические проявления других проявлений МЭН-синдрома:

- артериальная гипертензия, ортостатическое головокружение, перебои в работе сердца при феохромоцитоме;
- переломы, изменение осанки, никтурия при гиперпаратиреозе;
- кишечная непроходимость при болезни Гиршпрунга;
- изменения внешности при МЭН 2 Б.

Могут выявляться симптомы, обусловленные выработкой МРЩЖ других субстанций (адренкортикотропный гормон и др.): кушингоидный синдром, диарея, приливы. При отдаленных метастазах могут выявляться боль, патологические переломы.

Диагностика

Дооперационная диагностика включает определение базального кальцитонина, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, пункционная биопсия,

в том числе с определением кальцитонина в смыве из иглы [3]. При необходимости генетическое исследование на мутацию RET гена. УЗИ и пункционная биопсия могут быть ложноотрицательными. УЗИ щитовидной железы, пункционная биопсия не имеют каких-либо особенностей при МРЩЖ. У 20–25% пациентов с МРЩЖ, по данным УЗИ и пункционной биопсии, – доброкачественный узел. У части пациентов, по данным УЗИ, – гипоехогенный узел с жидкостными включениями.

При сомнительном результате базального кальцитонина показано определение уровня кальцитонина в смыве пункционной иглы [4].

Послеоперационная диагностика включает гистологическое исследование, по показаниям – иммуногистохимическое исследование.

Причины повышения уровня кальцитонина:

- МРЩЖ, С-клеточная гиперплазия;
- острый панкреатит;
- мелкоклеточный рак легких;
- хроническая почечная недостаточность;
- прием ингибиторов протоновой помпы, агонистов глюкагоноподобного пептида 1;
- пернициозная анемия;
- гиперкальциемия;
- сепсис;
- период новорожденности;
- лактация;
- редко – хронический аутоиммунный тиреоидит.

При наличии регионарных метастазов в лимфатические узлы, по данным УЗИ, или базальном кальцитонине более 400 пг/мл всем пациентам показана компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки. Трехфазное КТ печени с контрастированием или магнитно-резонансная томография (МРТ) печени с контрастированием. ПЭТ/КТ-исследование не рекомендуется как скрининговый метод.

Лечение

Хирургический (основной). При отсутствии данных о метастазировании проводится тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки. При выявлении метастазов в боковые шейные лимфоузлы и отсутствии отдаленных метастазов – тиреоидэктомия и удаление клетчатки со стороны поражения [5, 6].

При обширном местном распространении или при наличии распространенных отдаленных метастазов – паллиативная хирургия с минимизацией риска осложнений (сохранение дыхания, глотания, голоса и т.д.). Не назначается рутинная цитотоксическая химиотерапия.

При распространенном процессе назначаются таргетные мультикиназные ингибиторы: вандетаниб или кабозантинная терапия.

Таргетная терапия показана:

- неоперабельный МРЩЖ;
- отдаленные метастазы медуллярного рака;
- угрожающие жизни симптомы;

- развитие паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, АКГГ-зависимого гиперкортицизма);

Дистанционная лучевая терапия:

- при единичных метастазах в кости;
- при солитарных метастазах в головной мозг;
- при компрессии спинного мозга (также применяются глюкокортикоиды, рассматривается оперативное лечение).

Клинический случай

Больной А., 30 лет, водитель, поступил в эндокринологическое отделение по неотложной помощи.

Жалобы: частые головные боли, утомляемость, приступы повышения артериального давления, сопровождающиеся одышкой, дрожью и выраженной потливостью.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы отмечает в течение 5 лет. Регулярно лечился у терапевта по поводу гипертонической болезни. Антигипертензивная терапия неэффективна, в последнее время участились приступы с резким повышением артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст. Отмечает склонность к диарее. В клинике развился гипертонический криз, который сопровождался резкой головной болью, дрожью, тошнотой, рвотой, болями в животе.

Анамнез жизни: в детстве редкие простудные заболевания, пневмония. В анамнезе гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит. Черепно-мозговых травм, операций, переломов не было. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает. Наследственность: гипертоническая болезнь, осложненная ишемическим инсультом, и многоузловой зоб у матери.

Данные осмотра: общее состояние тяжелое. Рост – 178 см, масса тела – 68 кг. Индекс массы тела – 21,5 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Щитовидная железа типично расположена, плотная, неравномерная при пальпации, определяются множественные узлы 1,5–2,0 см в диаметре. Шейные лимфатические узлы увеличены до 0,5–1,0 см в диаметре, уплотнены. Кожные покровы влажные и холодные на ощупь. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 98 уд/мин, хорошего наполнения, напряжен. АД – 230/120 мм рт. ст. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия. Живот симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, слабоболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Склонность к диарее. Дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. При осмотре отеков не выявлено.

При лабораторно-инструментальном обследовании получены следующие результаты:

Анализ крови общий: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 132 г/л, ЦП – 0,95; лейкоциты – $6,0 \times 10^9$ /л (эозинофилы – 2%, палочко-ядерные нейтрофилы –

12%, сегментно-ядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3 %); СОЭ 15 мм/ч.

Анализ мочи общий: соломенно-желтая, нейтральная, удельный вес – 1010, прозрачная, белок – отсутствует, мочевого осадок: лейкоциты – 1–2 в поле зрения, слизь +, бактерии +.

Биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, аспартатаминотрансфераза – 20,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 21,0 Ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 90,0 мкмоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, общий Са – 2,77 ммоль/л (норма 2,25–2,55 ммоль/л), ионизированный Са – 1,7 ммоль/л (норма 1,1–1,35 ммоль/л), Р – 1,0 ммоль/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л.

Кортизол – 396,0 нмоль/л, тиреотропный гормон – 3,8 мМЕ/л, свТ4 – 12,51 пмоль/л, кальцитонин – 92,0 пг/мл (норма 0–0,84 пг/мл), паратиреоидный гормон – 200,0 пг/мл (норма 3,6–52,8 пг/мл).

Метанефрины и норметанефрины из суточного количества мочи. Метанефрин общий – 949,0 мкг/сут (норма 44,0–261,0 мкг/сут), норметанефрин общий – 1011,0 мкг/сут (норма 111,0–419,0 мкг/сут), метанефрин свободный – 75,0 мкг/сут (норма 8,84–53,25 мкг/сут), норметанефрин свободный – 109,3 мкг/сут (норма 8,67–43,24 мкг/сут). Ванилинминдальная кислота мочи ++ (умеренно положительный результат).

МРТ исследование головного мозга: на серии МР-томограмм получены изображения сельлярной и парасельлярной областей. Гипофиз расположен обычно, размеры 10×6×9 мм без дополнительных образований. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система однородного МР-сигнала, не расширена, симметрична. Очаговых изменений МР-сигнала от визуализируемых отделов головного мозга не определяется.

УЗИ надпочечников: в проекции верхних полюсов почек визуализируются жировые треугольники гиперэхогенной, неоднородной структуры, размерами SD 28×16 мм и SL 37/15 мм. В проекции SL визуализируется округлое гиперэхогенное образование 29×14 мм с мелкими (до 1,5 мм) жидкостными включениями. Кровоток в этом образовании при цветовом доплеровском картировании не определяется. Заключение: образование левого надпочечника.

УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез: размеры LD – 65×26×21 мм, LS – 61×20×18 мм, объем щитовидной железы – 29,9 см³. Регионарные лимфатические узлы увеличены до 1,0 см, общий кровоток в железе не изменен. В нижнем сегменте LD располагаются 2 изоэхогенных узла 10,9×24,4 мм и 28×14,5 мм неоднородной структуры, с очагами кистозной дегенерации и кальцинатами. Над верхними сегментами щитовидной железы с двух сторон располагаются гиперплазированные паращитовидные железы неоднородной структуры.

Результат тонкоигольной пункционной биопсии узлов щитовидной железы: в пунктате среди элементов крови макро- и микрофолликулярный эпителий с подозрением на атипичные клетки. Медулярный рак.

Пациент направлен на оперативное лечение феохромоцитомы, затем медуллярного рака с последующим наблюдением эндокринолога [7, 8].

Заключение

Описания наблюдений синдрома Сиппла встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако при анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медул-

лярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий. Таким образом, синдром Сиппла является сложной диагностической задачей для врачей практического звена. Представленный клинический случай МЭН 2 А рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, терапевтам и кардиологам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Абрамова Н.А. и др. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко; Российское общество эндокринологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
Abramova N.A. et al. Endocrinology: National guidelines. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko; Russian Society of Endocrinologists, Association of Medical Societies for Quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
- Эндокринология. Российские клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Russian clinical guidelines. Endocrinology. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).
- Эндокринология: стандарты медицинской помощи. Сост. А.С. Деметьев, Н.А. Калабкин, С.Ю. Кочетков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. (Стандарты медицинской помощи).
Endocrinology: standards of medical care. Comp. A.S. Dementiev, N.A. Kalabkin, S.Yu. Kochetkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (Standards of medical care) (in Russian).
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: учебное пособие. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2007.
Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: textbook. Moscow: Publishing House Medicine, 2007 (in Russian).
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2011.
Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Translated from the English. Moscow: BINOM, 2011 (in Russian).
- Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
Mkrtumyan A.M., Nelaeva A.A. Emergency endocrinology: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: рук-во. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ЛитТерра, 2013. (Рациональная фармакотерапия).
Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders: manual. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed. M.: LitTerra, 2013. (Rational pharmacotherapy) (in Russian).
- Батрак Г.А., Батрак Н.В., Малышкина А.И. Феохромоцитома в поздние сроки беременности. Клинический случай в практике эндокринолога и акушера-гинеколога. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(6).
Batrak G.A., Batrak N.V., Malyshkina A.I. Pheochromocytoma in late pregnancy. A clinical case in the practice of an endocrinologist and an obstetrician-gynecologist. *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2021;21(6) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Глебова Екатерина Михайловна – ординатор каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Поступила в редакцию: 29.05.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Batrak – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Ekaterina M. Glebova – Medical Resident, Ivanovo State Medical University

Received: 29.05.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024