Множественные эндокринные неоплазии в клинической практике. Диагностика первичного гиперпаратиреоза на примере клинического случая

Неудахина В.О.¹,
Черникова Н.А.¹,
Стасhevская В.Н.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница гражданской авиации», 125367, г. Москва, Российская Федерация

Наследственные синдромы в эндокринологии – тема, которая не теряет своей актуальности, так как не всегда их удается диагностировать своевременно, что отражается на качестве и эффективности проводимого лечения. Кроме того, затруднение представляет дифференциальная диагностика, особенно в случаях позднего дебюта клинических проявлений.

В данной статье представлен краткий обзор наиболее часто встречающихся в эндокринологии синдромов наследственного генеза с поражением ≥ 2 органов. Фокус внимания сконцентрирован на диагностике наследственных форм эндокринных неоплазий, частым компонентом которых бывает первичный гиперпаратиреоз.

Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза встречаются редко и часто забываются, что может приводить к неверной клинической тактике. С целью лучшего понимания важности проведения точной дифференциальной диагностики представлено клиническое наблюдение первичного гиперпаратиреоза в рамках такой наследственной формы, как синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Неудахина В.О., Черникова Н.А., Стасhevская В.Н. Множественные эндокринные неоплазии в клинической практике. Диагностика первичного гиперпаратиреоза на примере клинического случая // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 4. С. 87–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-87-91>

Статья поступила в редакцию 18.10.2021. **Принята в печать** 24.11.2021.

Multiple endocrine neoplasia in clinical practice. Diagnosis of primary hyperparathyroidism using the example of a clinical case

Neudakhina V.O.¹,
Chernikova N.A.¹,
Stashevskaya V.N.²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital of Civil Aviation, 125367, Moscow, Russian Federation

Hereditary syndromes in endocrinology is a topic that does not lose its relevance because it isn't always possible to diagnose these syndromes in time, this affects the quality and efficacy of the treatment. Besides, differential diagnosis has some difficulties especially in case of late-onset clinical manifestations.

Ключевые слова:

синдром множественных эндокринных неоплазий, первичный гиперпаратиреоз, синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, клинический случай, дифференциальная диагностика, генодиагностика

Keywords:

multiple endocrine neoplasia, multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, primary hyperparathyroidism, clinical case, differential diagnosis, genetic diagnosis

This article presents an overview of the most common endocrinology hereditary syndromes with damage in two or more organs. The focus of attention is concentrated on the diagnosis of hereditary forms of endocrine neoplasia, a frequent component of which is primary hyperparathyroidism.

Hereditary forms of primary hyperparathyroidism are rarity. They are often forgotten, that can lead on wrong clinical tactics. A clinical case of primary hyperparathyroidism in the context of such a hereditary form as multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome is presented in order to better understand the importance of accurate differential diagnosis.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Neudakhina V.O., Chernikova N.A., Stashevskaya V.N. Multiple endocrine neoplasia in clinical practice. Diagnosis of primary hyperparathyroidism using the example of a clinical case. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (4): 87–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-4-87-91> (in Russian)

Received 18.10.2021. **Accepted** 24.11.2021.

Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) встречаются довольно редко, но это не умаляет интереса к ним, так как разбор клинических случаев ПГПТ позволяет лучше понять патогенез развития новообразований околощитовидных желез в общем [1].

Первичный гиперпаратиреоз – компонент следующих наследственных синдромов: множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), 2А типа (МЭН-2А), 4-го типа (МЭН-4), гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT), семейной гипокальциурической гиперкальциемии (familial hypocalciuric hypercalcemia, FHH) и семейного изолированного гиперпаратиреоза (familial isolated hyperparathyroidism, FIHP). На основании проводимых генетических исследований в качестве причин перечисленных синдромов выявлены зародышевые мутации в генах *MEN 1*, *RET*, *CDKN 1B*, *HRPT2/CDC 73*, *CASR* [2]. В данной статье рассмотрены особенности проявлений ПГПТ в рамках синдромов множественных эндокринных неоплазий.

Синдром МЭН-1 (синдром Вермера) характеризуется возникновением опухолей, поражающих ≥ 2 эндокринных органа у 1 пациента. Для данного синдрома наиболее характерны новообразования околощитовидных желез, островков поджелудочной железы, передней доли гипофиза. У некоторых пациентов также возникают гиперплазия желез или злокачественные новообразования, например в легких, надпочечниках, щитовидной железе. При этом в рамках МЭН-1 эндокринные органы поражаются с разной частотой: щитовидная железа – 24%, надпочечники – 36%, гипофиз – 65%, поджелудочная железа – 80%, околощитовидные железы – 90–100% [3].

Таким образом, у пациентов с диагностированным МЭН-1 наиболее часто обнаруживали опухоли околощитовидных желез и клинические проявления ПГПТ. Примечательно, что в этом случае заболевание манифестирует раньше, чем у пациентов с другими вариантами ПГПТ, имеет одинаковую частоту поражения у женщин и мужчин, часто имеет малосимптомное течение и характеризуется множественным поражением парашитовидных желез [4]. У родственников пациента 1-й степени родства риск развития заболевания составляет 50%, поэтому диагностика МЭН-1 у пациента играет значимую роль для его семьи [7]. Ген *MEN 1* кодирует специфический белок менин. Его функция заключается в регулировании транскрипции. Таким образом, мутация в гене *MEN 1* уско-

рывает процесс деления клеток, приводя к гиперплазии тканей и опухолевому росту.

С целью упрощения алгоритма диагностики синдрома МЭН-1 в 1990 г. в Италии были разработаны клинические диагностические критерии (см. таблицу) [8]. На данный момент для подтверждения диагноза выделяют 3 типа критериев: генетические (наличие мутации в гене *MEN 1*), семейные (наличие родственника 1-й линии родства с МЭН-1) и клинические (наличие минимум 2 из 3 опухолей основных органов-мишеней). При этом только генетические критерии можно считать максимально достоверными в дифференциальной диагностике наследственного синдрома [9].

Синдром МЭН типа 2А (МЭН-2А или синдром Сиппла) – это наследственная патология, которая характеризуется возникновением медуллярной карциномы щитовидной железы в сочетании с феохромоцитомой и опухолями околощитовидных желез. Медуллярная карцинома щитовидной железы служит специфичным признаком для МЭН-2А (встречается в 97–100% случаев). Заболевание обычно дебютирует в детстве (5–10 лет), степень пенетрантности медуллярной карциномы щитовидной железы равна 100%. Причиной возникновения синдрома Сиппла признана мутация в протоонкогене *RET*, которая ведет к экспрессии измененного RET-белка в нейроэндокринных тканях и, как следствие, к бесконтрольной клеточной пролиферации [3].

МЭН 4-го типа – вариант наследственного синдрома с фенотипическими проявлениями МЭН-1 без выявленных мутаций в гене *MEN 1* [4]. Встречается у 10–30% пациентов с клиническими симптомами МЭН-1. У некоторых больных обнаружены мутации гена *CDK1B*. Этот ген кодирует фермент, отвечающий за пролиферацию и регуляцию клеточной дифференцировки [4, 5].

Возраст проявления клинических симптомов часто приходится на 50–60 лет. ПГПТ имеет высокую пенетрантность (81%) и зачастую первым выявляется при манифесте заболевания. Аденомы передней доли гипофиза – второе по частоте клиническое проявление (46%). Среди других новообразований чаще всего встречаются опухоли надпочечников, почек и репродуктивных органов, может возникать гиперплазия эндокринных желез.

Также следует упомянуть случаи семейного изолированного гиперпаратиреоза (FIHP) – редкого аутосомно-доминантного наследственного заболевания, которое характеризуется изоли-

Критерии диагностики множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, принятые в Италии в 1990 г. на конгрессе VII International Multiple Endocrine Neoplasia Workshop

Наличие у больного или его родственников 1-го или 2-го порядка ≥ 2 признаков позволяет предположить МЭН-1 и требует проведения генетического скрининга на мутации гена *MEN1*

- Первичный гиперпаратиреоз с гиперплазией или аденомой паращитовидных желез либо рецидив гиперпаратиреоза
- Эндокринные опухоли двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (функциональные, нефункциональные и мультисекретирующие)
- Энтеохромаффинподобные опухоли желудка
- Аденомы гипофиза (функциональные, нефункциональные и мультисекретирующие)
- Опухоли надпочечников (функциональные и нефункциональные)
- Эндокринные опухоли тимуса и бронхов
- Родственники 1-го порядка (родители, родные братья и сестры, дети) с МЭН-1 [8]

рованным поражением паращитовидных желез и отсутствием опухолей другой локализации. FИНР диагностируют в семьях с ПГПТ без других эндокринопатий, после исключения специфических симптомов других наследственных синдромов (МЭН-1, 2А, 4 типов, НРТ-ЖТ, FНН) [4]. FИНР клинически проявляется симптомами ПГПТ или остается бессимптомным, выявляясь только как случайная находка [2].

Представляем случай собственного наблюдения клинической диагностики МЭН-1.

Клинический случай

Пациент Р., 63 года.

Anamnesis vitae. Пилот, на летной работе в гражданской авиации с 1982 г. Женат, двое детей. Жилищные и санитарно-бытовые условия удовлетворительные. Питание регулярное, разнообразное и калорийное. Вредные привычки: курит в течение 42 лет. Индекс курильщика – 14,7. Операции: в 1998 г. – удаление атеромы лица; в 2002 г. – 2 сеанса дистанционной ударно-волновой литотрипсии конкремента правого мочеочника. В 2020 г. – плановая полипэктомия толстой кишки. Травмы отрицает. Аллергический анамнез не отягощен, непереносимости лекарственных препаратов нет. Наследственный анамнез отягощен по материнской линии: у матери была злокачественная опухоль поджелудочной железы. Генетическое исследование не проводили.

Постоянно принимает: фебуксостат 80 мг 1 раз в сутки, калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат (блемарен) 2 таблетки в сутки по поводу мочекаменной болезни, аторвастатин 20 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 75 мг 1 раз в сутки (дислипидемия, атеросклероз аорты в анамнезе).

Anamnesis morbi. Находился в эндокринологическом отделении в феврале 2021 г., где в ходе обследования было впервые выявлено повышение паратгормона – 151,4 пг/мл (норма 10,4–66,5 пг/мл).

По данным лабораторных исследований: при одномоментном определении уровней ионизированного и общего кальция крови отмечена верхняя граница нормы уровня ионизированного кальция – 1,32 ммоль/л (норма 0,94–1,32 ммоль/л), общий кальций – 2,57 ммоль/л (норма 2,0–2,6 ммоль/л). Тиреотропный гормон – 2,6 мМЕ/мл (норма 0,23–3,4 мМЕ/мл),

базальный уровень кальцитонина – 5 нг/мл (норма у мужчин до 12 нг/мл), гликированный гемоглобин – 5,7% (норма до 6,0%), электролиты в норме, креатинин 93 мкмоль/л (соответствует нормальному уровню креатинина для мужчин). Была рассчитана скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – калькулятор скорости клубочковой фильтрации): 76 мл/мин/1,73 м² (соответствует умеренному снижению скорости клубочковой фильтрации). Выявлена умеренная недостаточность витамина D: уровень 25(OH)D – 24,2 нг/мл (при норме 30–100 нг/мл). В биохимическом анализе суточной мочи повышение кальция – 11,44 (норма 2,5–7,5 ммоль/сут), фосфор мочи в пределах нормы – 32,4 (норма 12,9–42 ммоль/сут). Биохимический анализ суточной мочи был взят в динамике: кальций – 9,56 ммоль/сут (норма 2,5–7,5 ммоль/сут), фосфор – 37,77 ммоль/сут (норма 12,9–42 ммоль/сут).

Также в анамнезе мочекаменная болезнь, камни левой почки. Опухоль левой почки. Аденома левого надпочечника,

Рис. 1. Слева в теле надпочечника овоидное образование 9×7 мм жировой плотности – 20 единиц Хаунсфилда (HU) с быстрым вымыванием, соответствует аденоме, богатой липидами

Result Statistics				
	Total	Right	Left	Right/Left
Uptake Rate (%) :				
Uptake Rate/Pixel (%/Pixel) :				
Vert. Length (cm) :				
Hor. Length (cm) :				
Area (cm ²) :	346,2	258,7	87,5	0,0
Volume (cm ³) :				
Allen				
Weight (g) :				
Pixel Size (mm) :	1,5			
Calibration Information				
Isotope : 99m Technetium				
Injected dose (mCi):				
Full Syringe Activity (mCi):				
Empty Syringe Activity (mCi):				
Calibration Factor (Kcpm/mCi):				

Рис. 2. Аденома правой нижней паращитовидной железы (указана стрелкой) при скintiграфическом исследовании

гормонально-неактивная [подтверждена мультиспиральной компьютерной томографией органов мочевыводящей системы (рис. 1), лабораторными исследованиями]. Фокальные изменения щитовидной железы, эутиреоз. Гемангиома печени.

По данным ультразвукового исследования щитовидной железы и паращитовидных желез выявлены ультразвуковые признаки диффузно-узловых изменений щитовидной железы TR-2, гиперплазии/аденомы правой паращитовидной железы.

Проведена скintiграфия паращитовидных желез с техне-трилом (^{99m}Tc) скintiграфическая картина более характерна для аденомы правой нижней паращитовидной железы. Скintiграфические признаки диффузных изменений щитовидной железы (рис. 2).

Была выполнена денситометрия:

1. Поясничного отдела позвоночника. Минеральная плотность костной ткани в поясничных позвонках (L₁–L₄) составляет 121% пиковой костной массы, 126% популяционной нормы, Т-критерий 2,2.

2. Проксимального отдела бедренной кости. В проксимальном отделе правой бедренной кости минеральная плотность костной ткани составляет 103% пиковой костной массы, 118% популяционной нормы, Т-критерий 0,2. В проксимальном отделе левой бедренной кости минеральная плотность костной ткани составляет 102% пиковой костной массы, 116% популяционной нормы, Т-критерий 0,1.

Заключение: показатели соответствуют норме.

На основании результатов инструментального и лабораторного исследования установлен диагноз: «Первичный гиперпаратиреоз. Аденома правой нижней паращитовидной железы».

Для решения вопроса о хирургическом лечении (правосторонней паратиреоидэктомии) рекомендована консультация хирурга.

Также, учитывая наследственный анамнез пациента и наличие опухоли надпочечника, рекомендована генодиагностика с помощью метода секвенирования по Сенгеру для выявления патогенных мутаций в гене *MEN 1* в случае МЭН-1 или в гене *RET* в случае МЭН-2А.

Заключение

Данный клинический пример примечателен тем, что возраст пациента не типичен для дебюта клинических и/или лабораторных проявлений наследственного синдрома, однако тщательно собранный анамнез указывает на необходимость тщательно проводить дифференциальную диагностику ПГПТ, так как выявление или исключение наследственных синдромов сильно влияет на тактику дальнейшего ведения пациента. В случае подтверждения диагноза МЭН-1 необходим мультидисциплинарный подход к лечению: наблюдение эндокринолога, онколога, регулярная диспансеризация. Также с целью раннего выявления и коррекции проявлений синдрома МЭН-1 следует рекомендовать проведение генетического исследования у родственников пациента, в первую очередь его детей – родственников 1-й степени родства.

Работа выполнена на клинической базе кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в эндокринологическом отделении ФБУ ЦКБ ГА.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Неудахина Вероника Олеговна (Veronika O. Neudakhina) – клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: nikusya5@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0809-0429>

Черникова Наталья Альбертовна (Natalia A. Chernikova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Москва, Российская Федерация

E-mail: nachendoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0562-8396>

Сташевская Виктория Николаевна (Viktoriya N. Stashevskaya) – врач-эндокринолог ФБУ ЦКБ ГА, Москва, Российская Федерация

E-mail: vitaliya2000@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Пинский С.Б., Белобородов В.А. синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа // Сибирский медицинский журнал 2012. № 1. С. 124–127.

2. Мамедова Е.О., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Кузнецов С.Н., Ким И.В., Кузнецов Н.С. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1 и семейный изолированный гиперпаратиреоз. // Клиническая медицина 2015. № 11. С. 73–77.

3. Матвеева З.С., Романчишен А.Ф., Гостимский А.В., Вабаляйте К.В. Профилактическая тиреоидэктомия у детей из семей с синдромами МЭН как метод предупреждения медуллярного рака щитовидной железы // Педиатр 2017. Т. 8, № 5. С. 5–11.

4. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 719–723.

5. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H. et al. Germ-line mutations in p27(Kip1. cause a multiple endocrine neoplasia syndrome

in rats and humans // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103, N 42. P. 15 558–15 563.

6. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатия. 2018. Т. 21, № 2. С. 23–29.

7. Jackson C.E., Norum R.A., Boyd S.B. et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome // Surgery. 1990. Vol. 108. P. 1006–1012.

8. Jackson M.A., Rich T.A., Hu M.I., Perrier N., Waguespack S.G. CDC 73-Related Disorders // GeneReviews [Electronic resource] / R.A. Pado, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, L.J.H. Bean et al. Seattle, WA : University of Washington, 1993–2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>

9. Iacobone M., Carnaille B., Palazzo F.F., Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) // Langenbecks Arch. Surg. 2015. Vol. 400, N 8. P. 867–886.

REFERENCES

1. Pinsky S.B., Beloborodov V.A. The syndrome of multiple endocrine neoplasias of the 1 type. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]. 2012; (1): 124–7. (in Russian)

2. Mamedova E.O., Pigarova E.A., Mokrysheva N.G., Kuznetsov S.N., Kim I.V., Kuznetsov N.S., et al. Type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome and familial isolated hyperparathyroidism. Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]. 2015; (11): 73–7. (in Russian)

3. Matveeva Z.S., Romanchishen A.F., Gostimsky A.V., Vabalayte K.V. Prophylactic thyroidectomy as method of medullary thyroid carcinoma prevention in children from MEN syndrom families. Pediatriya [Pediatrician]. 2017; (5): 5–11. (in Russian)

4. Endocrinology: National guidelines. In: I.I. Dedov, G.A. Mel'nikhenko (eds). 2nd ed. revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 719–23. (in Russian)

5. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., et al. Germ-line mutations in p27(Kip1. cause a multiple endocrine neoplasia syn-

drome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103 (42): 15 558–63.

6. Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Y. Hereditary forms of primary hyperparathyroidism. Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]. 2018; 21 (2): 23–9. (in Russian)

7. Jackson C.E., Norum R.A., Boyd S.B., et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. Surgery. 1990; 108: 1006–12.

8. Jackson M.A., Rich T.A., Hu M.I., Perrier N., Waguespack S.G. CDC 73-Related Disorders. In: R.A. Pado, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, L.J.H. Bean, et al. (eds). GeneReviews [Electronic resource]. Seattle, WA: University of Washington, 1993–2015. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3789/>

9. Iacobone M., Carnaille B., Palazzo F.F., Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). Langenbecks Arch Surg. 2015; 400 (8): 867–86.