

УДК 616.43/.45-006

Борис БІЛИНСЬКИЙ¹, Руслан ЛІТВІНЯК²

СИНДРОМИ МНОЖИННИХ ЕНДОКРИННИХ НЕОПЛАЗІЙ

¹ *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, Львів, Україна*

² *Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр,
Львів, Україна, litrus@ukr.net*

Синдром множинних ендокринних неоплазій (МЕН) — це група різних спадкових синдромів, які характеризуються синхронним або метахронним виникненням пухлин або аденоматозних гіперплазій у двох та більше ендокринних органах. Впродовж останніх десятиріч детально вивчено молекулярний фундамент цих пухлинних синдромів, зокрема вияснена роль генів RET та менину у розвитку захворювання. Подано сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу, фенотипних властивостей, генетичних особливостей і принципів діагностики різних синдромів МЕН. Наголошується на тому, що індивідуальний підхід до вибору тактики лікування дає змогу покращити прогноз, якість життя та збільшити його тривалість.

Ключові слова: *синдром МЕН, APUD-система, медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитома, первинний гіперпаратиріоз.*

BORYS BILYNSKYI¹, RUSLAN LITVINYAK²

SYNDROMES OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIAS

¹ *Department of Oncology and Radiology FPGE
Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine*

² *Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center,
Lviv, Ukraine, litrus@ukr.net*

The term syndrome of multiple endocrine neoplasia (MEN) unites a group of diseases that include tumors of neuroendocrine origin and/or hyperplasia of two or more endocrine organs. MEN syndromes have a number of common signs, in particular: different metabolic and endocrine dysfunctions; symptoms caused by hypersecretion of one or several hormones; they are often accompanied by dysplasia of other organs; presence of several

foci of hyperplasia or neoplastic growth; they are caused by genetic defects and autosomal dominant inheritance; high penetrance; dependence of clinical and laboratory indicators on the stage of tumor development. In fifty percent of cases, MEN appears sporadically, i.e. it is caused by a mutation in germ or somatic cells. The risk of disease incidence in patient's children is 50%. Genealogical, cytogenetic, and molecular genetic research found mutations that underlie the known types of MEN syndrome: in case of MEN-1 it is the mutation of tumor growth suppressor gene (11q13) that codes menin protein which ensures regulation of proliferation of neural crest derivative cells; in case of MEN-2 it is the mutation of RET proto-oncogene which is localized on the long arm of the 10th chromosome. The majority of tumors that belong to MEN are neuroendocrine and stem from APUD-system cells. Any type of APUD-system cells (islet cells of the pancreas, neuroendocrine cells of the respiratory system and gastrointestinal tract, and parafollicular cells of the thyroid gland) can be the source of development of tumors called apudomas. The choice of treatment method in case of MEN syndromes depends on clinical signs, extensiveness of neoplastic process, and possible complications. Timely diagnosis and definitive treatment improve the patient's prognosis.

Key words: MEN syndrome, APUD system, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism

Історія відкриття та досліджень синдромів МЕН надзвичайно цікава і розпочинається понад сто років тому, коли Ерджайм у 1903 р. вперше описав клінічний випадок гіпофізарної аденоми та збільшених паращитоподібних залоз у хворого з ознаками акромегалії. Через 50 років Ундердаль і співавтори повідомили про 8 пацієнтів із синдромом, який характеризувався аденомами гіпофізу, паращитоподібної та підшлункової залоз, а у 1954 р. Вермер з'ясував, що цей синдром успадковується як домінуюча ознака. У 1959 р. Хазард та його колеги вперше описали медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ), а через два роки Сіппл повідомив про те, що МРЩЗ поєднується з феохромоцитомою. Штайнер та співавтори у 1968 році запропонували термін «множинна ендокринна неоплазія», позначили синдром Вермера як синдром МЕН-1, а синдром Сіппла — як МЕН-2. Через шість років Сайзмор описав клінічні ознаки синдромів МЕН-2А та МЕН-2Б (Carney, 2005).

Більшість пухлин, які входять до складу синдромів МЕН, є нейроендокринними і походять із клітин APUD-системи. У 1968 р. англійський гістолог Е. Пірс запропонував концепцію існування в організмі особливої високоорганізованої дифузної системи клітин, специфічною функцією якої є синтез біогенних амінів і пептидних гормонів. Аббревіатура APUD сформована з початкових літер найважливіших характеристик клітин (Amin precursor Uptake and Decarboxylation — захоплення попередника амінів і його декарбоксілювання). До клітин APUD-системи належать острівцеві клітини підшлункової залози, нейроендокринні клітини дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, парафолікулярні клітини щитоподібної залози. Будь-який тип клітин може стати джерелом розвитку пухлин, які отримали назву апудом.

Залежно від ембріологічного походження виділяють такі групи клітин APUD-системи:

- 1) похідні нервового гребінця (синтезують адреналін, норадреналін, серотонін, кальцитонін);
- 2) ендокринні клітини нейроектодермального походження (мелатонін, катехоламіни, серотонін);
- 3) похідні ендо- та мезодерми — гастроентеропанкреатичні й ендокринні клітини респіраторного та сечостатевого трактів (G-, A-, D-, ES-, ECL-, S-ендокринні клітини).

Розрізняють так і синдроми множинної ендокринної неоплазії:

Синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го типу (МЕН-1, синдром Вермера) — рідкісне спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується високою пенетрантністю та наявністю гіперплазії і неоплазії у не менше двох різних ендокринних органах (паращитоподібні залози, підшлункова залоза та гіпофіз). Трапляється в 1 на 30 000 людей, а за іншими даними захворюваність на синдром МЕН-1, яку оцінювали шляхом рандомізованих посмертних досліджень, становить 0,25%, і 1–18% у пацієнтів з первинним гіперпаратироїдизмом, 16–38% при гастриномах та менше 3% у випадку пухлин гіпофіза [Trakker, 2010]. Синдром МЕН-1 уражає усі вікові категорії, а саме в діапазоні від 5 до 81 року, причому у 98% хворих симптоми виникнуть до п'ятої декади життя (Machens et al., 2007).

Описано дві форми синдрому МЕН-1: спорадичну та сімейну. Спорадична форма маніфестує два з трьох ключових МЕН-1-залежних ендокринних пухлин, тоді як сімейна форма характеризується випадком синдрому МЕН-1 у не менше одного родича першої лінії. Причиною синдрому МЕН-1 є мутація в гені меніну, який розміщений на довгому плечі хромосоми 11 (11q13). Менін — класичний пухлинний супресор, який регулює клітинний цикл і транскрипцію. Недостатність меніну зумовлює гіперплазію, а відсутність — пухлинну трансформацію клітини.

Як вже зазначалося, синдром МЕН-1 проявляється первинними пухлинами двох і більше ендокринних органів, враховуючи новоутвори паращитоподібних залоз (95% випадків), острівці підшлункової залози (30–80%), передню частку гіпофіза (15–90%), значно рідше — пухлини наднирникової залози, карциноїди бронху, шлунково-кишкового тракту та тимуса (Marini et al., 2006).

Первинний гіперпаратироїдоз — найважливіший і зазвичай перший клінічний прояв синдрому МЕН-1, який уражає близько 95% усіх хворих із цим синдромом (Brandi et al., 2001). Симптоми, які з'являються у третій декаді життя (20–25 років),

зумовлені гіперкальціємією, яка зумовлена надлишковою продукцією паратгормону ураженими паращитоподібними залозами. Клінічними ознаками підвищеної концентрації кальцію в плазмі крові є порушення функцій ЦНС (сонливість, депресія, розлади свідомості тощо), ШКТ (втрата апетиту, нудота, блювання, закрепи), нирок (полідипсія, поліурія, ніктурія, дегідратація, нефролітіаз), ураження кісткової (підвищення резорбції кісток та ризику переломів, особливо у жінок) та серцево-судинної (гіпертензія, вкорочення інтервалу QT) систем. Діагноз первинного гіперпаратирозу визначають на основі підвищеної концентрації паратгормону в плазмі крові (норма -10–60 пг/мл) та рівня кальцію (2,1–2,6 ммоль/л).

Пухлини підшлункової залози займають друге місце у структурі клінічних ознак синдрому МЕН-1. Проявляються множинними вузловими утворами, які розвиваються у ранньому віці (Carty et al., 1998). Переважаюча кількість цих пухлин продукує надмірну кількість гормонів (гастрин, інсулін, глюкагон, соматостатин, нейротензин чи вазоактивний інтестинальний поліпептид), що зумовлює різноманітні клінічні синдроми. Найпоширеніші функціональні панкреатичні пухлини — гастриноми та інсуліноми, що характеризуються гіперсекрецією гастрину та інсуліну, відповідно. Цікаво, що близько третини пухлин підшлункової залози у хворих із синдромом МЕН-1 не синтезують гормонів та інших біологічно-активних речовин і є клінічно безсимптомними.

Гастриноми становлять понад 50% усіх панкреатичних пухлин при синдромі МЕН-1. Приблизно у 40% хворих ці пухлини проявлятимуться синдромом Цоллінгера-Еллісона, для якого характерними є поява пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, біль у верхніх відділах живота, діарея, блювання, печія. Гастриноми становлять одну з головних причин смертності у хворих із синдромом МЕН-1, оскільки часто супроводжуються множинними пептичними виразками, які мають схильність до перфорації, а противираzkова терапія не дає ефекту. Діагноз підтверджують шляхом виявлення підвищеної концентрації гастрину у плазмі крові (норма — <100 нг/л).

Інсуліноми виникають у 10% хворих із синдромом МЕН-1, часто поєднуються з гастриномами та проявляються на одну декаду раніше, ніж спорадичні форми (Thakker et al., 2014). Внаслідок підвищеної секреції інсуліну швидко розвиваються симптоми гіпоглікемії: біль голови, зниження працездатності, диплопія, серцебиття, тремор, нудота, блювання. Діагностичні критерії інсуліном такі:

- рівень глюкози крові <50 мг/дл із симптомами гіпоглікемії;
- зменшення вираженості симптомів після прийому їжі;
- підвищений рівень інсуліну у плазмі крові (≥ 6 $\mu\text{Од/мл}$);

- підвищений рівень С-пептиду ($\geq 0,2$ нмоль/л);
- підвищений рівень проінсуліну (≥ 5 пмоль/л);
- відсутність сульфонілсечовини у плазмі [Shin et al, 2010].

ВППоми супроводжуються підвищеною продукцією вазо активного інтестинального поліпептиду і характеризуються клінікою так званого синдрому WDHA, кожні літери якого є першими буквами симптомів цього синдрому: WD (watery diarrhoea) — водяниста діарея, H (hypokalaemia) — гіпокаліємія, A (achlorhydia) — ахлоргідрія. Діагноз визначають коли виявлено у плазмі крові підвищену концентрацію вазоактивного інтестинального пептиду (референтне значення — < 75 пг/мл).

Глюкагонома характеризується появою некролітичної мігруючої еритеми, симптомів цукрового діабету, анемії, стоматитів, шлунково-кишкових розладів та зниженням маси тіла. На момент виявлення цієї пухлини у більшості хворих діагностують метастази у печінці. При глюкагономі рівень сироваткового глюкагону перевищує > 500 пг/мл (середній показник — 1,400 пг/мл) (Ro et al., 2013).

Ендоскопічне ультрасонографічне обстеження — найспецифічніший метод візуалізації та виявлення малих (≤ 10 мм) панкреатичних ендокринних пухлин у асимптомних хворих із синдромом МЕН-1, чутливість якого становить понад 75%. Використання ендоскопічної ультрасонографії у поєднанні з Октреосканом (соматостатин-рецепторна скінтіграфія) підвищує рівень діагностування до 90%, у цьому випадку ультразвукове дослідження допомагає локалізувати пухлину, а Октреоскан дає інформацію про поширення процесу та виявлення метастазів у печінці (Zimmer et al., 1996).

Захворюваність пухлинами передньої частки гіпофізу серед хворих із синдромом МЕН-1 коливається від 15 до 90%. Близько 60% МЕН1-асоційованих пухлин гіпофізу секретують пролактин (отримали назву пролактиноми), 25% — соматотропін (соматотропіноми), 5% — адренкортикотропний гормон (адренкортикальні пухлини) (Elston et al., 2009). Вираженість клінічних симптомів залежатиме від інтенсивності синтезу гормонів та/чи розміру пухлини, що зумовлює здавлення суміжних структур (втрата поля зору, нечіткість зображення, болі голови). Симптомами пролактиноми у жінок є галакторея, аменорея та безпліддя, у чоловіків — гіпогонадізм, сексуальні дисфункції та гінекомастія. У сироватці крові виявляють підвищену концентрацію пролактину (референтне значення: пременопаузальні жінки — 0–20 нг/мл, постменопаузальні жінки — 0–15 нг/мл, чоловіки — 0–15 нг/мл). Більшість адренкортикальних пухлин є нефункціональними, решта — мають підвищену концентрацію кортизолу, який зумовлює клініку гіперкортизолемії та синдрому Кушинга. Секреція глюкокортикостероїдів зумовлює широкий спектр

симптомів. Характерними ознаками є атипове ожиріння з переважним відкладенням жиру в ділянці обличчя, шиї, поява темно-ціанотичних стрій на шкірі. Обличчя набуває «місяцеподібної» форми, яскраво-ціанотичного кольору. Спостерігається підвищення артеріального тиску, з'являються клінічні ознаки остеопорозу. Виявляють порушення толерантності до глюкози, у жінок з'являються ознаки маскулінізації (гірсутизм, гіпертрихоз, аменорея, гіпертрофія клітора та ін.). У чоловіків внаслідок фемінізації порушується потенція, можлива зміна голосу, розвивається гінекомастія. Фіксуються зміни особистості. Досить часто помічають гіперпігментацію шкірних покривів. Пухлини гіпофізу виявляють під час КТ та МРТ.

У 10% хворих із синдромом МЕН-1 виявляють карциноїди, які здебільшого локалізуються у бронхах, шлунково-кишковому тракті, підшлунковій залозі чи тимусі. Переважна кількість хворих є асимптомною. Рідко виникають симптоми гіперсекреції АКТГ, кальцитоніну, серотоніну, гістаміну чи карциноїдного синдрому. Методом вибору при діагностиці таких пухлин є комп'ютерна томографія.

Доволі часто, а згідно з деякими даними у 88% хворих із синдромом МЕН-1, трапляються ангіофіброми обличчя — доброякісні пухлини, що містять судинний та сполучно-тканинний компоненти (Darling et al., 1997).

Треба проводити раннє виявлення та лікування потенційних злоякісних пухлин, оскільки ці заходи допомагають знизити смертність серед пацієнтів із синдромом МЕН-1. Такий скринінг сприяє діагностуванню захворювання за багато років до появи клінічних симптомів. Згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдромів МЕН мінімальним обсягом обстежень для осіб, у яких підозрюють синдром МЕН-1 чи які мають специфічні мутації МЕН1 гена, є:

- 1) визначення концентрації пролактину у сироватці крові (з 5 років);
- 2) визначення рівня загального кальцію (корегованого щодо альбуміну) з 8-ми років;
- 3) біохімічний скринінг концентрації гастрину (з 20-ти років);
- 4) МРТ голови з 5-річного віку кожних 3—5 років;
- 5) КТ органів черевної порожнини з 20-річного віку кожних 3—5 років.

Також потрібно проводити моніторування концентрації паратгормону в сироватці крові, КТ органів грудної клітки і соматостатин-рецепторну сцинтиграфію щорічно. Особам, які мають 50% ризик синдрому МЕН-1 і їхній генетичний статус невідомий, проводять такі дослідження:

- 1) визначення концентрації пролактину у сироватці крові (з 5 років);
- 2) визначення рівня загального кальцію (корегованого щодо альбуміну) з 10-ти років;

3) біохімічний скринінг концентрації гастрину, якщо у пацієнта є симптоми синдрому Цоллінгера-Еллісона (з 20-ти років);

4) біохімічний скринінг концентрації паратгормону у сироватці крові з 10-ти років.

У деяких випадках, особливо хворим з анамнезом тривалого тютюнопаління та/або карциномами вилочкової залози у родичів, проводять профілактичну тимектомію, щоб запобігти виникненню карциноідів тимуса (Brandt et al., 2001).

Найскладнішим і дискутабельним залишається питання вибору лікувальної тактики у хворих із синдромом МЕН-1, яка потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта. Результати лікування МЕН-1-асоційованих пухлин не є такими успішними, як у пацієнтів з аналогічними локалізаціями новоутворів без синдрому МЕН-1. Це пояснюється декількома причинами: по-перше, МЕН-1-асоційовані пухлини, за винятком пухлин гіпофіза, є зазвичай множинними, що ускладнює досягнення задовільних результатів хірургічного лікування; по-друге, безсимптомні метастази трапляються частіше у пацієнтів із синдромом МЕН-1, аніж у хворих із спорадичними ендокринними пухлинами; по-третє, МЕН-1-асоційовані пухлини частіше є більшими за розмірами, агресивнішими та резистентнішими до лікування. Наприклад, 85% пухлин передньої долі гіпофіза у хворих із синдромом Вермера, порівняно з 64% не-МЕН-1 пацієнтів, є макроаденомами на момент діагностування; приблизно у 30% пацієнтів спостерігається проростання в прилеглі тканини (порівняно з 10% не-МЕН-1 пацієнтів), у понад 45% хворих персистує гіперсекреція гормонів, незважаючи на відповідне хірургічне та хіміопроменеве лікування (порівняно з 10–40% не-МЕН-1 пацієнтів) (Fernandez et al., 2010).

Сьогодні методом вибору при лікуванні симптоматичної гіперкальціємії у хворих із синдромом МЕН-1 є тотальна паратироїдектомія з аутотрансплантацією паратиреоїдної тканини, оскільки існує 50% ризик рецидиву захворювання у межах 8—12 років після проведення субтотальної паратироїдектомії. У пацієнтів старшого віку, при наявності протипоказів до хірургічного втручання або рецидиві захворювання, призначають кальциміметики. Хворим із легкою формою гіперпаратироїдизму і наявністю остеопорозу чи остеопенії показані бісфосфонати або кальцитонін (Peacock et al., 2005).

Лікування аденом гіпофіза при синдромі МЕН-1 як і при спорадичних формах, залежить від розміру та активності. Можливими варіантами лікування є аденомектомія, медикаментозна (у випадку пролактиноми) та променева терапія. Результати одного дослідження продемонстрували, що хірургічне видалення пухлин розміром менше 2 см у діаметрі не має переваг над консервативними методами. Проте аналіз

іншої когорти пацієнтів виявив, що раннє виявлення і хірургічне видалення пухлин гіпофіза у хворих із синдромом МЕН-1 виправданий. Більшість пухлин (71%) були гормоно-неактивними, а велику частку становили злоякісні варіанти, які метастазували у регіональні лімфатичні вузли та печінку (Tironez et al., 2006).

Хірургічна тактика при пухлинах підшлункової залози, що асоціюються з синдромом МЕН-1, може помітно відрізнятися від такої, що проводиться при спорадичних панкреатичних нейроендокринних пухлинах. Проте хірургічні втручання при глюкагономах, соматостатиномах, ВІПомах при синдромі МЕН-1 аналогічні до тих, які рекомендовані при спорадичних формах. Важливо, що хірургічну корекцію гіперпаратиройдизму треба проводити перед резекцією пухлин підшлункової залози (крім інсуліноми).

Гастрономи при синдромі МЕН-1 часто бувають множинними та містять злоякісний компонент, а у 50% пацієнтів на момент визначення діагнозу знаходять метастази пухлини. Панкреатичні гастрономи агресивніші, ніж дуоденальні, у зв'язку з більшими розмірами та вищим ризиком метастазування у печінку (Norton et al., 2001). Лікування гастрономи без метастатичного поширення полягає у хірургічній резекції пухлини, а терапія множинних і дисемінованих форм потребує комплексного підходу з застосуванням аналогів соматостатину (октреотид), інгібіторів протонної помпи чи блокаторів H2-рецепторів (щоб зменшити секреції шлункового соку), хіміотерапії (5-фторурацил та стрептозотоцину) та хірургічного видалення усєї резектабельної пухлинної маси.

Хірургічне видалення ВІПом демонструє хороші результати, при нерезектабельних процесах проводять консервативну терапію стрептозотоцином, октреотидом, глюкокортикостероїдами, індометацином, метоклопрамідом і карбонатом літію. Нефункціональні панкреатичні пухлини розміром понад 1 см мають високий ризик малігнізації, тому їхнє видалення поєднують з лімфаденектомією.

Хоча загальних стандартів лікування не існує, проте деякі автори рекомендують хірургічне видалення адренкортикальних пухлин розміром понад 3 см у діаметрі у зв'язку зі злоякісним потенціалом.

Синдром МЕН-2 — спадковий синдром з аутосомно-домінантним типом успадкування, зумовлений місенс-мутаціями у протоонкогена RET (REarranged during Transfection), який кодує тирозинкіназу рецепторного типу. Захворюваність за приблизними оцінками становить 2.5 на 100 000 у загальній популяції (Raue et al., 2010). Синдром МЕН-2 проявляється трьома різними підтипами (синдроми МЕН-2А, МЕН-2В, сімейна форма щитоподібної залози) з варіабельною пенетрантністю медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ), феохромоцитоми та гіперпаратиройдизму.

роїдизму, які відрізняються один від одного поширеністю, генетичними властивостями, клінічним дебютом, поєднанням з іншими захворюваннями, агресивністю МРЦЗ та прогнозом.

Таблиця 1.

Клінічна класифікація синдрому МЕН-2 і частота МРЦЗ та асоційованих пухлин (Raue F. і Frank-Raue K., 2012)

Підтип	Частота (%)	Типовний вік дебюту (роки)	МРЦЗ (%)	Фео (%)	ПГПТ (%)
МЕН-2А	56	10	100	50	25
МЕН-2В	9	2	100	50	
Сімейний МРЦЗ	35	30	95		

МРЦЗ — медулярний рак щитоподібної залози, Фео — феохромоцитома,

ПГПТ — первинний гіперпаратироїдизм

Синдром МЕН-2А (синдром Сіппла) характеризується наявністю медулярного раку щитоподібної залози, феохромоцитоми (унілатеральна чи білатеральна) та первинного гіперпаратироїдизму, зумовленого гіперплазією паратироїдних клітин чи аденомою. МРЦЗ трапляється практично в усіх пацієнтів із синдромом МЕН-2А та є першим проявом цього синдрому, тоді як феохромоцитома та гіперпаратироїдизм трапляються у 30%—50% та 20% хворих, відповідно. Синдром МЕН2А уражає осіб усіх вікових категорій та обох статей у рівному співвідношенні (Agerstrom et al., 2009). У більшості хворих синдром МЕН-2А пов'язаний з мутацією, що впливає на цистеїновий залишок у кодонах 609, 611, 618 і 620 у 10-му екзоні і найпоширеніша у кодоні 634 11-го екзона RET. Мутації у кодоні 634RET зумовлює виникнення ліхеноїдного амліоїдозу шкіри у деяких сім'ях із МЕН 2А.

МРЦЗ розвивається з парафолікулярних С-клітин щитоподібної залози, які секретують різноманітні пептиди та гормони, головно — кальцитонін, що слугує діагностичним і прогностичним маркером цього раку. С-клітини ЩЗ є складовою частиною APUD-системи.

У хворих із синдромом МЕН-2А біохімічна маніфестація МРЦЗ зазвичай настає у віці від 5 до 25 років. Якщо пацієнти не отримують лікування, то першими проявами захворювання (здебільшого у 15—20 річному віці) будуть патологічний утвір чи біль у ділянці ший. Клінічно при медулярному раку щитоподібної залози можуть спостерігатися приливи, водяниста діарея, втрата маси тіла, які зумовлені надлишковою секрецією кальцитоніну. У цьому випадку діарея зазвичай зустрічається при метастатичному поширенні. Розвиток МРЦЗ корелює з підвищеною

циркуляцією кальцитоніну (базальний чи стимульований пентагастрином і кальцієм), тому кальцитонін слугує специфічним пухлинним маркером цьому новоутвору (нормальний базальний рівень становить <10 пг/мл). З 70-х років у зв'язку з виникненням і впровадженням у практику специфічних тестів для оцінки кальцитоніну після стимуляції пентагастрином чи кальцієм з'явилася можливість раннього виявлення МРЦЗ. Підвищені показники кальцитоніну після хірургічного лікування можуть свідчити про персистення, рецидив чи генералізацію процесу (Gimm, 2001). Візуалізаційні методи обстеження (ультрасонографія, КТ чи МРТ) допомагають виявити поширення захворювання та віддалені метастази. Діагноз у більшості випадків підтверджується шляхом тонкоіголкової аспіраційної біопсії утвору щитоподібної залози, достовірність результатів якої становить 50–80% (Chang et al., 2005).

Феохромоцитома, катехоламін-продукуюча пухлина наднирникової залози, є другою складовою частиною синдрому МЕН-2А. Така пухлина наднирника відрізняється від спорадичної феохромоцитоми тим, що вона в більшості випадків (до 75%) є мультицентричним новоутворенням, а у 90% хворих така мультицентричність двобічна. Згідно з даними різних авторів феохромоцитома є першим проявом захворювання у 25% хворих із синдромом МЕН-2А (у 40% після МРЦЗ), у 35% випадків феохромоцитому та МРЦЗ діагностують одночасно. Типовими скаргами, зумовленими підвищеним синтезом адреналіну, норадреналіну чи дофаміну, є підвищення артеріального тиску з частими гіпертонічними кризами, рецидивуючий біль голови, аритмії, підвищена пітливість. Проте у половини хворих на момент визначення діагнозу скарги немає (Rodriguez et al., 2008).

Основою біохімічних досліджень при феохромоцитомі є визначення катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) і їхніх метаболітів у сечі та плазмі крові. Треба пам'ятати про те, що внаслідок періодичного виділення гормонів у кров'яне русло, результати серії обстежень можуть відрізнитися. Найважливішими тестами при діагностиці феохромоцитоми є визначення адреналіну, норадреналіну у плазмі крові та сечі, а також ванільмінгдалевої кислоти у сечі, метанефрину і норметанефрину (загальних і фракціонованих) у сечі та плазмі. Підвищені показники (більше, ніж у два чи три рази) дають підстави запідозрити феохромоцитому. Псевдопозитивні результати трапляються при тривалих стресових ситуаціях, вживанні певних медикаментів (ацетамінофен, трициклічні антидепресанти, високі дози діуретиків), кофеїну, нікотину.

КТ і МРТ допомагають виявити пухлину розмірами від 0,5—1 см. Порівнюючи ці два методи обстеження, варто зазначити, що КТ є економнішою, тоді як МРТ має більшу чутливість та несе менше променеве навантаження (Ilias et al., 2004). Сцин-

тіграфія з 123I-мета-іодобензилгуанідіном (123I-МІБГ) використовують у пацієнтів з підозрою на мультифокальну та позанаднирникову феохромоцитому. Важливо, що чутливість і специфічність цього методу становлять близько 80% та 100%. Незважаючи на низьку чутливість, сцинтиграфія з 111In-октреотидом буде інформативною у випадках МІБГ-негативних пацієнтів, недиференційованих чи гематогенних метастазів.

Первинний гіперпаратироїдизм трапляється у 20—30% хворих із синдромом МЕН-2А. У більшості випадків він є асимптомним (Marini et al., 2006). Діагноз визначають шляхом біохімічного скринінгу, метою якого є виявлення підвищених рівнів паратгормону та кальцію.

Інколи синдром МЕН-2А асоціюється з паранеопластичними синдромами, зокрема ліхеноїдним амілоїдозом шкіри чи надлишковою секрецією кортикотропіну. Ліхеноїдний амілоїдоз шкіри локалізується симетрично на передніх поверхнях гомілок, клінічно проявляється мономорфним висипом у вигляді множинних папул, тісно розташованих одна біля одної. Колір — від рожевого до буро-синюшного, поверхня гладенька, може бути вкрита сірватими лусочками. У ділянках ураження турбує інтенсивний свербіж.

Крім того, з синдромом МЕН-2А нерідко поєднується хвороба Гіршпрунга, яка характеризується відсутністю клітин автономного ганглія в межах дистального кишкового парасимпатичного сплетення, внаслідок чого виникають хронічні закрепи та мегаколон.

Прогноз хворих із синдромом Сіпла первинно залежить від стадії МРЩЗ, тому дуже важливо регулярно визначати рівень кальцитоніну у плазмі крові. Рекомендовано проводити його моніторинг через 1, 3, 6 і 12 місяців після тиреоїдектомії, надалі — двічі на рік. Ультрасонографія чи КТ шиї рекомендована щорічно, щоб виявити ознаки рецидиву пухлини чи метастазування (Tang et al., 2014).

Синдром МЕН-2В (синдром Горліна, синдром МЕН 3-го типу) становить близько 5% усіх випадків МЕН-2 і є найагресивнішим його варіантом (Miller et al., 2011). Для цього синдрому характерними є ранній початок симптомів (зазвичай на 10 років раніше від МЕН-2А) і поєднання медулярного раку щитоподібної залози, двобічної феохромоцитоми та множинного нейроматоу слизових оболонок з марфанною будовою тіла (з відсутністю ектопії кришталика чи вад розвитку аорти) і порушенням функції кишківника, у цьому випадку клінічних ознак гіперпаратироїдизму немає. У близько 40% хворих виявляють дифузний гангліонейроматоз шлунково-кишкового тракту, який зумовлює відчуття важкості у животі, закрепи, діарею або/і мегаколон. В одному дослідженні 19-ти хворих із синдромом МЕН-2В 84% з раннього дитинства відзначали появу симптомів ураження органів травлення (Wray et al., 2008).

При синдромі Горліна у 95% хворих виявляють місенс-мутацію в кодоні 918 (екзон 16), що спричиняє заміну метіоніну на треонін, а у 3% — заміну A883F (екзон 15).

Медулярний рак щитоподібної залози трапляється практично у 100% хворих і уражає здебільшого людей молодого віку. Дебют настає у другій декаді життя, інколи навіть у ранньому дитячому віці (Wohllk et al., 2010). Спостерігається велика частота метастазування, у тім числі в регіонарні та медіастинальні лімфатичні вузли, віддаленні органи — легені, печінку, кісткову систему, наднирники. Враховуючи ранній маніфест захворювання у підсумку відтермінування у формуванні діагнозу, пацієнти дуже рідко отримують адекватне лікування та помирають у молодому віці, у зв'язку з чим рекомендовано проводити профілактичну тиреоїдектомію у неонатальний період пацієнтам із підтвердженим генетичними тестами синдромом МЕН-2В. Діагноз визначають за аналогічними до синдрому МЕН-2А принципами.

Феохромоцитома як складова синдрому МЕН-2В має деякі особливості. Вона здебільшого двобічна, розташовується в мозковому шарі наднирника. Спостерігається мультицентричне ураження в межах одного наднирника. Частота позанадниркової локалізації феохромоцитоми дуже мала. Фізикальні дані, скарги, анамнез, діагностичний алгоритм подібні до таких, які проводять при синдромі МЕН-2А. В окремих випадках може простежуватися латентний клінічний перебіг, а маніфестація у вигляді раптового колапсу у нібито соматично здорових людей після планового хірургічного втручання (Neumann et al., 2007).

Третя складова частина синдрому МЕН-2В — множинні невриноми слизової оболонки, які здебільшого виникають у ранньому віці. Макроскопічно мають вигляд блідо-рожевих вузлів розміром від 1 до 3 см, множинних, неболючих, які локалізуються на слизовій оболонці губ, кон'юнктиви, ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту тощо. Можливий розвиток дифузного гангліонейроматозу.

Сімейна форма МРЦЗ — клінічний варіант синдрому МЕН-2А, при якому маніфестує лише медулярний рак щитоподібної залози. Згідно з сучасними дослідженнями генотипу та фенотипу сімейну форму МРЦЗ вважають фенотиповим варіантом синдрому МЕН-2А з дуже низькою пенетрантністю феохромоцитоми та первинного гіперпаратирозидизму. Клінічний діагноз визначають за наявності в одній сім'ї чотирьох і більше випадків МРЦЗ. Протягом останніх років збільшилась частота виявлення сімейної форми МРЦЗ, зокрема, згідно з даними різних авторів ця патологія становить 35–60% усіх випадків МЕН-2 (Romei et al., 2011). Клінічний перебіг більш доброякісний, порівнюючи із МЕН-2А та МЕН-2В, з пізньою появою симптомів.

Хірургічне лікування методом вибору у пацієнтів із синдромом МЕН-2. Терапія МРЦЗ полягає у тотальній тиреоїдектомії та дисекції лімфатичних вузлів. Однак

після визначення діагнозу феохромоцитоми у хворих на першому етапі лікування проводиться адреналектомія (надають перевагу лапароскопічному доступу), яка дає змогу уникнути інтраопераційних катехоламінових кризів. При нерезектабельних пухлинах призначають тривалу терапію α - і β -адреноблокаторами. Лікування первинного паратиреоїдизму полягає у субтотальній чи тотальній паратиреоїдектомії з аутотрансплантацією нормальної свіжої чи замороженої тканини у грудинно-ключично-соскоподібний м'яз чи передпліччя.

Приблизно у 5—10% пацієнтів із синдромом МЕН-1 не виявляють мутації гена МЕН1. Проте для них характерні мутації інших генів, зокрема CDNK1B, який кодує інгібітора циклін-залежної кінази p27kip1. Такий симптомокомплекс, за якого відбувається мутація гена CDNK1B, отримав назву синдром МЕН-4, що характеризується поєднанням пухлин прищитоподібної залози та передньої частки гіпофіза. Можлива асоціація з пухлинами нирок чи репродуктивної системи. Поширеність синдрому невідома, а маніфест пухлин прищитоподібної залози описують у четвертій декаді життя, гіпофіза — у третій. Відомі такі пухлини гіпофіза у хворих із синдромом МЕН-4: соматотропінома, пролактинома, нефункціональні аденоми. Існують також повідомлення про карциноїди шлунка, бронхів, синдром Цоллінгера-Еллісона [24]. Стратегія лікування аналогічна до такої як при синдромі МЕН-1.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на велику кількість методів топічної діагностики синдромів МЕН, можливість генетичного підтвердження захворювань, наявність ефективних скринінгових обстежень родичів пацієнтів, залишається багато невирішених питань і напрямів для розвитку. Одна з важливих проблем — низький рівень знань клінічних проявів синдромів МЕН серед лікарів загальної практики. Недостатньо розвинений комплексний підхід до діагностики та лікування з залученням лікарів різного профілю, оскільки частина пацієнтів тривало (нерідко неефективно) лікується лише в онкоуролога, ендокринолога чи спеціаліста з пухлин голови та шиї. Необхідне постійне вдосконалення вмінь і знань периопераційного ведення хворих із синдромом МЕН, особливо при хірургічному лікуванні феохромоцитом. Подальше вдосконалення генетичних методів досліджень допоможе краще визначати чинники ризику і, відповідно, прогноз щодо життя хворого.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Akerstrom, G., Stalberg, P., 2009. Surgical management of MEN-1 and MEN-2: state of the art. *Surg Clin N Am*, 89, 1047–1068.

2. Brandi, M.L., Gagel, R.F., Angeli, A., et al., 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5658–5671.
3. Carney, J.A., 2005. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol*, 29(2), 254–74.
4. Carty, S.E., Helm, A.K., Amico, J.A., et al., 1998. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*, 124, 1106–1113.
5. Chang, T.C., Wu, S.L., Hsiao Y.L., 2005. Medullary thyroid carcinoma: Pitfalls in diagnosis by fine-needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*, 49, 477–482.
6. Darling, T.N., Skarulis, M.C., Steinberg, S.M., et al., 1997. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol*, 133, 853–857.
7. Elston, M.S., McDonald, K.L., Clifton-Bligh, R.J., et al., 2009. Familial pituitary tumor syndromes. *Nat Rev Endocrinol*, 5, 453–461.
8. Fernandez, A., Karavitaki, N., Wass, J.A., 2010. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72, 377–382.
9. Gimm, O., 2001. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm*, 28, 103–130.
10. Ilias, I., Pacak, K., 2004. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 479–491.
11. Machens, A., Schaaf, L., Karges, W., et al., 2007. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67, 613–622.
12. Marini, F., Falchetti, A., DeMonte, F., et al., 2006. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 38.
13. Millar, S., Bradley, L., Donnelly, D.E., 2011. Familial pediatric endocrine tumors. *The Oncologist*, 16, 1388–1396.
14. Neumann, H.P., Vortmeyer, A., Schmidt, D., 2007. Brief report: evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine*, 357, 1311–1315.
15. Norton, J.A., Alexander, H.R., Fraker, D.L., et al., 2001. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*, 234, 495–505.
16. Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride

- maintains longterm normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 135–41.
17. Raue, F., Frank-Raue, K., 2010. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*, 9, 449–57.
18. Ro, C., Chai, W., Yu, V.E., et al., 2013. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*, 32(6), 312–24.
19. Rodriguez, J.M., Balsalobre, M., Ponce, J.L., 2008. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg*, 32(11), 2520–2526.
20. Romei, C., Cosci, B., Renzini, G., et al., 2011. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74(2), 241–7.
21. Shin, J.J., Gorden, P., Libutti, S.K., 2010. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2), 229–37.
22. Tang, K.L., Lin, Y., Li, L.M., 2014. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocrine neoplasia type 2A. *World J Surg Oncol*, 12, 8.
23. Thakker, R.V., 2010. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: DeGroot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2719–2741.
24. Thakker, R.V., 2014. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*, 386(1–2), 2–15.
25. Thakker, R.V., Newey, P.J., Walls, G.V., et al., 2012. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2990–3011.
26. Triponez, F., et al, 2006. Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (=2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*, 30, 654–62.
27. Wohlk, N., Schweizer, H., Erlic, Z., 2010. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Practice and Research*, 24, 371–387.
28. Wray, C.J., Rich, T.A., Waguespack, S.G., et al., 2008. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann Surg Oncol*, 15, 293–301.
29. Zimmer, T., Stolzel, U., Bader, M., et al., 1996. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut*, 39, 562–568.

Стаття надійшла 10. 11. 2015
Після доопрацювання 02. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015