

Соседкова А.В.¹, Леонова Т.А.¹, Шепелькевич А.П.³, Субоч Е.И.², Кондратович В.А.¹

¹ Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Клинический случай синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2А

Наследственный вариант медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) является клиническим признаком синдрома множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2А и МЭН-2Б). Синдром МЭН – генетически детерминированная патология с аутосомно-доминантным типом наследования (т.е. каждый второй прямой родственник, у которого выявлена мутация, может являться носителем аналогичной мутации) [1]. Согласно данным французского национального исследования средний возраст манифестации МРЩЖ при синдроме МЭН-2А составляет 29 лет в зависимости от выявленной мутации [2, 3].

Для МРЩЖ в составе синдрома МЭН-2А характерно двустороннее и мультифокальное поражение. Помимо МРЩЖ компонентами синдрома МЭН-2А являются феохромоцитома и/или первичный гиперпаратиреоз. Диагноз синдрома МЭН-2А или МЭН-2Б подтверждается клинической картиной, генетическим исследованием и выявлением мутации в прото-онкогене RET (rearranged during transfection). В зависимости от характера мутации определяется риск агрессивности МРЩЖ.

Уровень D имеет самый высокий риск агрессивности МРЩЖ. Данная мутация включает 883-й и 918-й кодоны и ассоциирована с наиболее ранней манифестацией заболевания, самым высоким риском метастазирования и смертности. Уровень С характеризуется существенным риском агрессивного течения МРЩЖ, однако меньшим, чем в группе D, и включает в себя мутации в кодоне 634. Уровень В имеет еще более низкий уровень агрессивности МРЩЖ и включает в себя мутации в 609, 611, 618, 620 и 630-м кодонах. Уровень А представляет наименьший уровень агрессивности и ассоциирован с мутациями в 768, 790, 791, 804 и 891-м кодонах.

Для феохромоцитомы в составе синдрома МЭН-2А также характерно двустороннее поражение [4]. По данным американского исследования, проведенного с участием 85 пациентов с синдромом МЭН-2А, доля пациентов с 2-сторонней феохромоцитомой составила 72%. Средний возраст выявления феохромоцитомы был 34 года (17–60), а средний размер опухоли – 3,8 см (1–14 см) [8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П., 30 лет (07.05.1990 г.р.), проживает в г. Пружаны (Брестская область).

Впервые обратился в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» (Республиканский центр опухолей щитовидной железы) 25.07.2019 г. по приглашению на обследование с учётом семейного анамнеза. Мать пациента, 05.08.1964 г.р., наблюдается в «Республиканском центре опухолей щитовидной железы» по поводу синдрома МЭН-2А. В 2012 г. у нее установлен диагноз «медуллярный рак щитовидной железы pT3N1M1- 4-я стадия», в 2012 г. выполнена адrenaлэктомия справа по поводу феохромоцитомы. С целью подтверждения наследственной этиологии заболевания в Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» выполнено молекулярно-генетическое исследование с определением первичной структуры 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 экзона протоонкогена RET с использованием метода секвенирования. Диагностирована мутация в гене RET (11 экзон): C634Y, ассоциированная с развитием синдром МЭН-2А (категория риска C).

На момент первичного осмотра пациент П. жалоб не предъявлял. Общее состояние было удовлетворительным, АД – 120/80 мм рт. ст, ЧСС – 78 ударов в минуту. Пальпаторно узловая патология щитовидной железы не определялась. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено узловое образование правой доли щитовидной железы: неоднородный узел с микрокальцинатами без четкого контура, неправильной формы 6×9×9 мм, объем – 0,23 мл TI-RADS 4a, на фоне нормального объема щитовидной железы 8,5 мл (рисунок 1). Паравазально слева в средней трети шеи определялся лимфатический узел нормальной экоструктуры 10–4 мм, другие регионарные лимфоузлы были не изменены. Под контролем УЗИ проведена тонкоигльная аспирационная биопсия узла правой доли. Учитывая результаты цитологического заключения пункционной биопсии (узловой зоб, класс Бетесда 2), принято решение о проведении стимуляционной пробы на кальцитонин с 10% глюконатом кальция (рисунок 2).

Уровень кальцитонина до введения глюконата кальция составил 74,75 пг/мл (норма – до 11 пг/мл). Результаты стимуляционной пробы выявили увеличение уровня кальцитонина в 16 раз: кальцитонин – через 2 минуты после введения 20 мл глюконата кальция – 1095,3 пг/мл, кальцитонин – через 5 минут введения – 1197,2 пг/мл. Результаты проведенной пробы явились решающими в получении согласия пациента на хирургическое лечение.

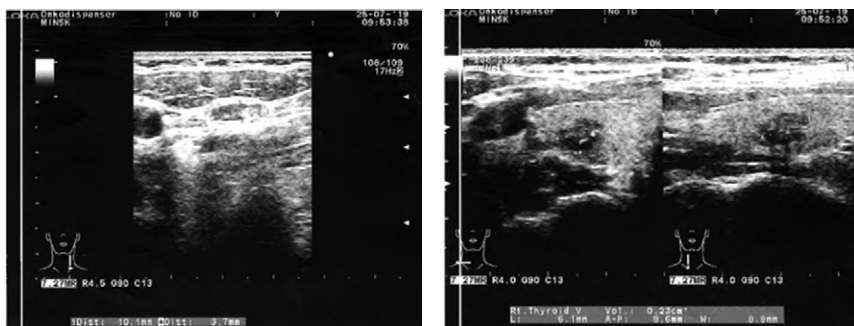


Рисунок 1
УЗИ картина узлового образования правой доли щитовидной железы и
регионарного лимфатического узла

Генетическое исследование выявило у пациента наличие герминальной мутации в RET протоонкогене C634Y, ассоциированной с развитием синдром МЭН-2А (категория риска С) (рис. 3).

Учитывая данные семейного анамнеза, молекулярно-генетического исследования, результатов обследования, пациенту проведена превентивная тиреоидэктомия (09.2019 г.) С учетом морфологического исследования выставлен диагноз «билатеральный медуллярный рак рТ1амN16M0 – 4А стадия», что явилось обоснованием выполнения повторной операции в объеме центральной и двусторонней латеральной шейной лимфодиссекции. После хирургического лечения пациенту назначена заместительная гормональная терапия левотироксином.

На 2-е сутки после операции у пациента появились эпизоды адреналовых кризов с повышением АД до 210/110 мм. рт. ст., сопровождающихся одышкой, тахикардией, потливостью, дрожью во всём теле.

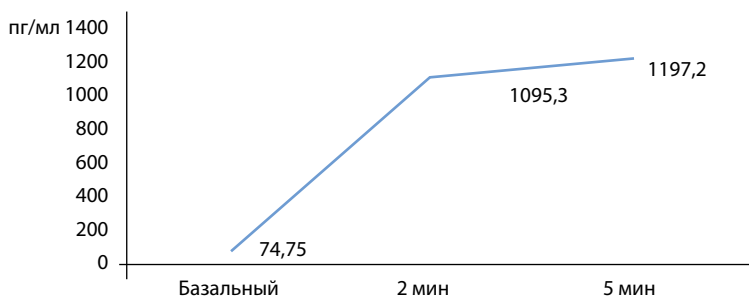
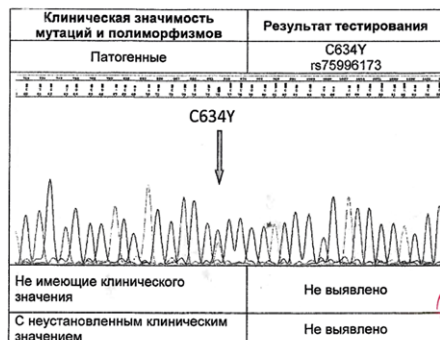


Рисунок 2
Результаты пробы на стимуляцию уровня кальцитонина, пг/мл

в результате проведенного исследования обнаружены следующие мутации и полиморфные варианты гена RET (11 экзон):



Заключение: Выявлена мутация ассоциированная с развитием синдрома МЭН-2А (категория риска С)

Врач лабораторной диагностики

(подпись)

Чеховик Т.А.
(Ф.И.О.)

Заведующий отделением

(подпись)

Субоч Е.И.
(Ф.И.О.)

Дата: 10.06. 2019г.

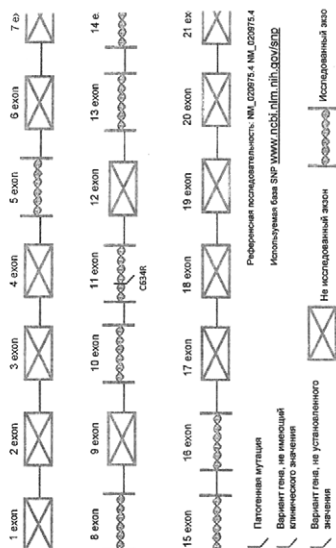


Рисунок 3

Генетический паспорт пациента П.

При обследовании по данным КТ органов брюшной полости с болюсным усилением выявлены кистозно-солидные образования обоих надпочечников – справа 6,9×6,1см, слева до 4,3×3,3 см.

Результаты гормонального исследования крови показали повышенные уровни плазменного метанефрина в 2,5 раза (162 пг/мл, норма – до 65) и норметанефрина в 4 раза выше верхней границы нормы (802 пг/мл, норма – до 196).

С целью предоперационной подготовки назначен доксазозин 2мг/сутки, и 15.10.2019 г. пациенту проведена лапароскопическая двусторонняя адреналэктомия в онкохирургическом отделении №4 УЗ «МГКОД». Назначена заместительная терапия надпочечниковой недостаточности. По результатам морфологического исследования: феохромоцитома обоих надпочечников.

Эпизоды адреналовых кризов, а также другие симптомы патологии надпочечников после проведенного оперативного вмешательства у пациента не возобновлялись. Динамическое наблюдение в 12.2019 г. и 06.2020 г. патологических отклонений в состоянии пациента не выявило, уровень заместительной терапии адекватен, уровень кальцитонина находится в пределах 8–9 пг/мл.

Пациенту выставлен диагноз: синдром МЭН 2А: 1) Медуллярный рак щитовидной железы, билатеральное поражение, с метастазами в шейных лимфоузлах справа pT1amN1bM0, 4А стадия. Хирургическое лечение 09.2019 г.; 2) Феохромоцитомы обоих надпочечников. Состояние после двусторонней адреналэктомии 10.2019 г.

Молекулярно-генетическое исследование проведено также брату пациента Е., которое не выявило мутации гена RET в 11 экзоне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст установления диагноза МРЩЖ и феохромоцитомы в составе синдрома МЭН-2А составил 30 лет; у пациента диагностировано билатеральное поражение щитовидной железы и выявлены феохромоцитомы (доброкачественные) обоих надпочечников, что в целом соответствует клинико-эпидемиологическим данным, представленным в международных исследованиях, хотя и свидетельствуют о позднем выявлении заболевания.

Несмотря на то, что впервые МЭН синдром был описан более 50 лет назад, до сих пор у клиницистов, в том числе и высокоразвитых стран, нет настороженности в выявлении данной патологии [9].

Анализируя вышеизложенный клинический случай, можно сделать вывод о важности ранней диагностики наследственного варианта МРЩЖ в составе синдрома МЭН-2А, также, как и диагностики феохромоцитомы.

Актуальность своевременного выявления заболевания, согласно данным эпидемиологических исследований, обусловлена, в первую очередь, частотой возникновения наследственного варианта заболевания в молодом возрасте, быстрым метастазированием опухоли, а также двусторонним поражением надпочечников с клиническими проявлениями симпто-адреналовых кризов, что является мощным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф в молодом возрасте.

В отличие от традиционных методов выявления злокачественных опухолей ЩЖ, в том числе и МРЩЖ, генетическое тестирование гена RET позволяет выявлять потенциальных пациентов до появления у них клинических или биохимических признаков развития МРЩЖ, тем самым открывает путь к профилактике этого заболевания и расширяет терапевтические возможности при наследственных синдромах МЭН 2.

Представленные клинические данные обосновывают необходимость проведения молекулярно-генетического исследования родственникам 1-й линии родства пациентов с синдромом МЭН-2А.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2 // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 86(12). P.5658-5671.
2. Raue F, Kotzerke J, Reinwein D, Schröder S, Röher HD, Deckart H, Höfer R, Ritter M, Seif F, Buhr H, et al. Prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: evaluation of 741 patients from the German Medullary Thyroid Carcinoma Register. *Clin Investig.* 1993 Jan; 71(1):7-12.
3. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Mar; 48(3):265-73.
4. A.Terry C.Lairmore, Douglas W.Ball and et al. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Annals of Surgery.* 1993 Jun; Vol.217, №6: 595-603.
5. Ahmed SR, Ball DW (2011) Clinical review: incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 96(5):1237–1245
6. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, Samaan NA 1984. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 63:319–342.
7. Machens, A., Lorenz, K., Sekulla, C., Hoppner, W., Frank-Raue, K., Raue, F., & Dralle, H. (2012). Molecular epidemiology of multiple endocrine neoplasia 2: implications for RET screening in the new millenium. *European Journal of Endocrinology*, 168(3), 307–314.
8. Sonali Thosani, Montserrat Ayala-Ramirez, Lynn Palmer, Mimi I. Hu, Thereasa Rich, Robert F. Gagel, Gilbert Cote, Steven G. Waguespack, Mohammed Amir Habra, and Camilo Jimenez. The Characterization of Pheochromocytoma and Its Impact on Overall Survival in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2013, 98(11):E1813–E1819.
9. Fifty Years After the First Description, MEN 2B Syndrome Diagnosis Is Still Late: Descriptions of Two Recent Cases / E. Rossella [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104(7). – P. 2520–2526.