

Что представляет собой множественное эндокринное новообразование первого типа (МЭН1)?

Множественное эндокринное новообразование первого типа (МЭН1) — это заболевание, которое может передаваться в семьях. При МЭН1 опухоли, в том числе некоторые *нейроэндокринные опухоли* (НЭО), образуются более чем в одной *железе эндокринной системы* организма. Пораженные железы могут затем вырабатывать увеличенные количества *гормонов* — химических мессенджеров организма, что в свою очередь вызывает ряд различных симптомов. Каждый вид опухолевого роста может возникать отдельно и независимо от МЭН.

Множественное = более одной опухоли

Эндокринное = система желез

Новообразование = усиление роста нормальных клеток с образованием опухоли

Как диагностируется МЭН1?

При одном из следующих условий считается, что у пациента МЭН1.

1. У пациента две (или более) опухоли, которые встречаются при МЭН1.
2. У пациента только одна опухоль, но в семейном анамнезе есть родственники с МЭН1.
3. Результат анализа крови показывает изменение в *гене, которое вызывает МЭН1*.

У пациента может иметься изменение гена, которое вызывает МЭН1, но при этом ни одна из опухолей не развивается. Для такого пациента существует риск образования опухолей МЭН1, поэтому следует предложить регулярное прохождение скрининговых анализов и визуализацию.

Какие опухоли связаны с МЭН1?

Есть три основных вида опухолей, связанных с МЭН1. Эти опухоли обычно *доброкачественные* (не раковые). Железы, в которых эти опухоли образуются:

1. *паращитовидные* железы в области шеи;
2. эндокринная часть *поджелудочной* железы и кишечника (двенадцатиперстная кишка);
3. *гипофиз* (расположен у основания головного мозга позади носа).

У более чем 8 из 10 (80 %) пациентов с МЭН1 к 40 годам разовьется по меньшей мере одна из таких опухолей или будет наблюдаться повышенная активность соответствующей железы. К возрасту 20 лет это произойдет примерно у 4 из 10 (40 %) пациентов.

Зарегистрированы случаи заболевания и в более молодом возрасте. Ситуация сильно варьируется даже в пределах одной семьи, так что не у каждого ее члена будут именно такие же опухоли и не обязательно в том же возрасте. Не у всех пациентов с МЭН1 разовьются все опухоли, рассматриваемые в этом информационном бюллетене.

Первая линия исследований для большинства опухолей, связанных с МЭН1, — проверка уровней гормонов в ходе анализов крови, а также визуализация области головы, шеи и органов брюшной полости. В случае выявления опухоли может потребоваться хирургическая операция по удалению либо только самой опухоли, либо всей пораженной железы.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы при МЭН1

При МЭН1 примерно у 3 из 4 человек развивается высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль в поджелудочной железе (пНЭО). Лечение пациентов с опухолями поджелудочной железы зависит от числа, размера и вида опухолей, а также от их локализации в железе.

Дополнительная информация о пНЭО приводится в нашем информационном бюллетене «Что представляет собой нейроэндокринный рак поджелудочной железы?».

Опухоли паращитовидных желез

Почти у всех людей с МЭН1 к 40 годам образуются опухоли паращитовидных желез. Паращитовидные железы находятся непосредственно позади щитовидной железы, хотя иногда у пациентов с МЭН1 имеются дополнительные железы в верхнем отделе грудной клетки. В редких случаях они обнаруживаются внутри щитовидной железы. Паращитовидные железы отвечают за регуляцию содержания кальция в организме, выделяя в кровь паратиреоидный гормон (паратгормон). Это помогает поддерживать нормальный уровень кальция в крови, костях и моче.

Вырабатывая слишком большое количество паратгормона, опухоли вызывают состояние, называемое гиперпаратиреозом. К его симптомам относятся жажда, утомляемость, тупые и острые боли, нарушения памяти, несварение желудка и депрессия. Они могут впоследствии также приводить к остеопорозу или почечнокаменной болезни.

Лечение при опухолях паращитовидных желез

Лечение заключается в оперативном удалении желез с опухолями. В настоящее время в большинстве случаев хирурги удаляют большую часть паращитовидных желез, оставляя лишь половину одной железы (культю) для поддержания обмена кальция в организме (субтотальная паратиреоидэктомия). Если культя не возобновит свою функцию, пациенту потребуется пожизненно принимать препараты активированного витамина D, который способствует поддержанию здорового уровня кальция в организме. Решения по этим вопросам хирург обсудит с Вами на приеме.

При МЭН1 дополнительные паращитовидные железы часто можно обнаружить внутри или вокруг вилочковой железы в верхнем отделе грудной клетки. По этой причине многие хирурги одновременно с тотальной паратиреоидэктомией выполняют также тимэктомию (удаление вилочковой железы в верхнем отделе грудной клетки). Удаление вилочковой железы может также уменьшить риск развития в ней нейроэндокринной опухоли.

Опухоли гипофиза

Примерно у 3 из 10 человек с МЭН1 образуется опухоль в гипофизе. Гипофиз находится у основания черепа позади носа и под частью глазных нервов в костной ямке, которая называется турецким седлом. Даже при том что гипофиз размером и формой напоминает горошину, это — главная железа эндокринной системы организма. Гормоны гипофиза важны для роста и развития, обмена веществ (превращения пищи в энергию) и размножения. Существует несколько видов опухолей гипофиза, которые могут встречаться при МЭН1. Ни одна из них не является раковой. Они могут различаться по размеру: те, диаметр которых менее 10 мм, называют микроаденомами, а те, чей диаметр превышает 10 мм — макроаденомами. Макроаденомы могут оказывать давление на глазные нервы и вызывать нарушения зрения или препятствовать нормальной работе гипофиза.

Виды опухолей гипофиза при МЭН1

1. Прولاктиномы — наиболее распространенный вид опухоли гипофиза при МЭН1; избыточная выработка гормона пролактина может вызывать головные боли, а также нарушения менструального цикла у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин.
2. Соматотропиномы могут вырабатывать избыток гормона роста, вызывая акромегалию (гигантизм)
3. Продуценты АКТГ вырабатывают слишком большое количество гормона АКТГ, который действует на надпочечники, вызывая состояние, известное под названием болезнь Кушинга. К ее симптомам относятся увеличение массы тела, приливы к лицу и шее, избыточный рост волосяного покрова на теле и лице, изменение формы тела и повышенное кровяное давление.
4. Гормональнонеактивные

Лечение при опухолях гипофиза

Лечение может быть медикаментозным или хирургическим. Это зависит от вида опухоли и ее размера. Иногда с мелкими опухолями можно справиться с помощью таблеток или инъекций. В некоторых (редких) случаях, если хирургического лечения самого по себе недостаточно для контроля опухолевого роста, требуется лучевая терапия.

Суть генетического тестирования

Хромосомы и гены

В каждой клетке организма имеются 23 пары хромосом, в которых содержатся наши гены. От каждого из родителей мы наследуем по одной хромосоме каждой пары. Это означает, что мы наследуем по одному экземпляру каждого гена от каждого из наших родителей, что в результате дает нам два экземпляра гена. У большинства людей имеются два нормально функционирующих гена МЭН1. У пациентов с МЭН1 один ген из этой пары несет в себе изменение (мутацию). Мутация может быть унаследована от любого из родителей (наследственная, или семейная передача) или может возникнуть у отдельного человека впервые (новая мутация, или мутация *de novo*). Если у лица с МЭН1 есть дети, им может быть передан либо нормальный, либо измененный ген. Как при подбрасывании монеты, это выпадает случайно. Таким образом, для каждого ребенка вероятность наследования измененного гена составляет 1 из 2 или 50 %, и существует риск развития опухолей при МЭН1. Такой способ наследования называется аутосомно-доминантным.

Генетическое тестирование

В некоторых семьях с помощью генетического тестирования можно выяснить, унаследовал ли кто-либо измененный ген. Первый этап — провести анализ крови одного из членов семьи с МЭН1 (скрининг на мутацию). Изменение гена обнаруживается не всегда. Если изменение гена обнаружено, тогда другим членам семьи может быть предложено сдать анализ крови (предиктивное генетическое тестирование). В связи с предиктивным генетическим тестированием имеется ряд проблем, особенно в том, что касается детей, поэтому все такие пациенты должны проходить осмотр и консультацию у клинического генетика. Если измененный ген не удастся обнаружить или если у затронутого лица невозможно взять образец крови, тогда генетическое тестирование не может быть выполнено.

Решение о тестировании детей, родителю которых поставлен диагноз МЭН1, принимается всегда строго индивидуально, однако если изменение в гене в результате такого тестирования не выявляется, можно быть уверенным, что дальнейшее генетическое тестирование для них не потребуется. Если же это ген унаследован, программа скрининга позволит как можно раньше выявить и устранить любые опухоли. Таким образом можно существенно уменьшить проблемы, вызванные язвами и камнями в почках, образовавшимися из-за опухолей паращитовидных желез, а также прогрессирующим раком островковых клеток поджелудочной железы.

Другие опухоли, связанные с МЭН1

У людей с МЭН1 могут развиваться нейроэндокринные опухоли (НЭО) в органах грудной клетки или в области желудка, а также липомы (доброкачественные опухоли жировых клеток), доброкачественные опухоли щитовидной железы и доброкачественные опухоли коры надпочечников (адренокортикальные аденомы).

Менее чем у одного из 20 человек с МЭН1 в дополнение к основным опухолям могут быть другие нейроэндокринные опухоли (НЭО/НЭН). Эти опухоли вырабатывают в больших количествах гормон серотонин, который вызывает «кастму», внезапные приливы и диарею (карциноидный синдром). НЭО часто обнаруживаются в области легких, вилочковой железы (в верхнем отделе грудной клетки) или кишечника. Симптомы у большинства пациентов удается облегчить с помощью аналогов соматостатина (АСС). АСС вводят для контролирования опухолевого роста и выработки гормонов в виде регулярных инъекций октреотида, ланреотида или пасиреотида. Хирургическое лечение, лучевая терапия или химиотерапия также могут быть полезны. Лечение при НЭО в средних отделах кишечника — это хирургическое вмешательство или радионуклидная терапия. При радионуклидной терапии (ПРРТ) используются радиоактивные вещества (иттрий 90 или чаще лютеций 177), которые сопряжены с октреотидом и медленно вводятся капельным способом в кровеносное русло. Это может облегчить симптомы, а также замедлить или остановить дальнейший рост опухоли. Обычно курс состоит из 4 циклов, но иногда в более поздние сроки проводят еще два цикла. Вместо радионуклидной терапии или в дополнение к ней могут быть применены другие виды лечения, направленные непосредственно на печень, например эмболизация или радиочастотная абляция. НЭО вилочковой железы в верхнем отделе грудной клетки вызывают проблемы, связанные скорее с местным ростом опухоли, а не с выработкой гормонов, поэтому в таких случаях для лечения лучше всего подходит хирургическая операция. Однако примерно в 1 из 4 случаев (25 %) опухоли вилочковой железы продуцируют АКТГ и могут вызывать синдром Кушинга.

Другие МЭН1-подобные синдромы

У 1 из 4 (25 %) пациентов с клиническим диагнозом МЭН1 изменение гена не выявляется. В этих случаях повторное тестирование на МЭН1, проводимое раз в пять лет, может позволить впервые обнаружить измененный ген. В противном случае есть два других синдрома, напоминающих МЭН1, хотя и гораздо более редких, которые также могут быть целью тестирования:

МЭН4 — при этом синдроме, вызванном изменением в гене *CDKN1B*, возможно развитие опухолей паращитовидных желез и гипофиза. Считается, что опухоли при МЭН4 возникают в более старшем возрасте, чем при МЭН1.

Семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA) — при этом синдроме, обычно вызываемом изменением в гене *AIP*, наблюдается семейное распространение опухолей гипофиза. Часто это пролактиномы или опухоли, вырабатывающие гормон роста, которые могут появляться в более молодом возрасте, чем при МЭН1.

Ресурсы

Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (Ассоциация специалистов по множественным эндокринным неоплазиям)

www.amend.org.uk

Полный список членов INCA: <https://incalliance.org/members/>