

Что представляет собой множественное эндокринное новообразование типа 2А (МЭН2А)?

Множественное эндокринное новообразование типа 2А (МЭН2А) — это заболевание, которое может передаваться в семьях. При МЭН2А 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 МЭН2А.

Множественное = более одной опухоли

Эндокринное = система желез

Новообразование = усиление роста нормальных клеток с образованием опухоли

Как диагностируется МЭН2А?

При одном из следующих условий считается, что у пациента МЭН2А.

1. У пациента две (или более) опухоли, которые встречаются при МЭН2А.
2. Только одна опухоль, но в семейном анамнезе есть родственники с МЭН2А.
3. Результат анализа крови показывает изменение в гене RET.

Бывает, что при наличии изменения, вызывающего МЭН2А, ни одна из опухолей не развивается. Из-за риска образования опухолей, характерных для МЭН2А, таким пациентам следует предложить программу регулярного скрининга.

Какие опухоли встречаются при МЭН2А?

При МЭН2А могут встречаться опухоли трех видов. А именно:

1. В щитовидной железе в области шеи (медуллярный рак щитовидной железы).
2. В паращитовидных железах, расположенных у щитовидной железы или внутри нее (опухоли паращитовидных желез).
3. В надпочечниках, расположенных над каждой из почек (феохромоцитомы).

Первая лечебная процедура при МЭН2А обычно проводится по поводу медуллярного рака щитовидной железы. Она представляет собой хирургическую операцию для удаления щитовидной железы и окружающих ее лимфоузлов. После этого для контролирования других опухолей, которые встречаются при МЭН2А, проверяют уровни гормонов путем анализов крови и мочи, а также проводят визуализацию области шеи и желудка. Иногда это может привести к необходимости дополнительного хирургического вмешательства для удаления других опухолей и (или) пораженных желез.

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ)

Почти у всех пациентов с МЭН2А к 40 годам развивается медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ). Щитовидная железа находится на передней стороне шеи. МРЦЖ начинает расти в парафолликулярных клетках (С-клетках) щитовидной железы, вырабатывающих гормон кальцитонин. Состояние, предшествующее развитию рака, называют гиперплазией С-клеток, при которой происходит аномальный рост нормальных С-клеток и усиление выработки кальцитонина. МРЦЖ обычно развивается годы спустя после этого аномального роста, однако может на ранних стадиях распространиться на ближайшие лимфоузлы, хотя физические симптомы могут при этом отсутствовать. Риск МРЦЖ варьирует в соответствии с конкретной мутацией в семье, поэтому возникают дискуссии о возрасте, в котором затронутому мутацией ребенку можно рекомендовать провести операцию.

Лечение при МРЦЖ

Если хирургическим путем удалить щитовидную железу и ближайшие лимфоузлы в то время, как гиперплазия С-клеток или рак все еще не выходит за пределы щитовидной железы (тотальная тиреоидэктомия и центральная лимфаденэктомия), пациент обычно исцеляется. Если после операции уровень кальцитонина по-прежнему превышает норму, это показывает, что раковая опухоль распространилась (метастазировала) или не была полностью удалена. В этом случае для контролирования ее роста может быть применена новая операция или назначены другие виды лечения. До настоящего времени не существует способа полного излечения от метастазировавшего МРЦЖ, однако часто с этим заболеванием удается неплохо справляться, предотвращая проявление его симптомов в течение многих лет. Симптомы, которые могли бы развиваться, иногда удается контролировать применением лучевой терапии, а в некоторых случаях — и химиотерапии.

Благодаря генетическому тестированию стала возможной ранняя диагностика МЭН2А, а поскольку у пациента с МЭН2А высока вероятность развития МРЦЖ, детям — носителям гена теперь проводят операцию по удалению щитовидной железы. В некоторых случаях операцию выполняют в возрасте до 5 лет, чтобы предотвратить развитие рака. Детям более старшего возраста тиреоидэктомию проводят сразу после постановки диагноза МЭН2А.

Дополнительные сведения о лечении при МРЦЖ можно найти в нашем информационном бюллетене «Что представляет собой медуллярный рак поджелудочной железы?».

Феохромоцитомы

Феохромоцитомы («фео») — это нейроэндокринные опухоли (НЭО) надпочечников. При МЭН они почти всегда доброкачественные (не раковые).

Каждый из двух надпочечников организма в норме имеет размер грецкого ореха и располагается непосредственно над почкой. Опухоли «фео» растут во внутренней части железы (мозговом веществе) и производят больше чем в норме гормоны, относящиеся к группе катехоламинов (например, адреналина). «Фео» могут расти годами, не вызывая тяжелых симптомов, но вследствие таких событий, как рождение ребенка или перенесенная операция, они могут начать проявляться. Хотя «фео» при МЭН почти всегда доброкачественные, они все же представляют опасность для пациента из-за внезапного превышающего норму выброса гормонов, которые они вырабатывают. Известно, что это

может стать причиной инсульта, сердечной недостаточности и преждевременной смерти. Как только выяснится, что у пациента МЭН2А, следует еще до развития тяжелых симптомов проводить регулярные исследования, направленные на выявление «фео».

К возможным симптомам «фео» относятся все или некоторые из следующих состояний: внезапные головные боли, учащенное сердцебиение, дыхательная недостаточность, чрезмерная потливость, повышенное (или в редких случаях пониженное) кровяное давление (постоянно или время от времени), тремор, бледный внешний вид, утомляемость, депрессия, тревожность и плохое самочувствие — объяснимое или без причин.

Как проводится лечение при «фео»?

При «фео» для лечения обычно проводят хирургическую операцию. Удаляют как опухоль, так и пораженный ею надпочечник. Если опухоль имеется только в одном надпочечнике, тогда на этом этапе удаляют только эту железу. Это связано с тем, что в результате удаления обеих желез пациент будет всю оставшуюся жизнь нуждаться в получении кортикостероидных препаратов для замещения гормонов, вырабатываемых этими железами. Врачи предпочитают максимально откладывать применение такой медикаментозной терапии, поскольку она имеет свои потенциальные недостатки. Перед операцией обычно назначают препарат (блокатор альфа-адренорецепторов), для того чтобы стабилизировать кровяное давление насколько это возможно. Это необходимо, потому что «фео» может вызвать внезапный всплеск кровяного давления. Часто перед операцией, еще до поступления в больницу начинают применять альфа-блокаторы (феноксibenзамин или доксазозин), а иногда и бета-блокаторы (атенолол или пропранолол).

В случае удаления обоих надпочечников пациент должен получать два основных препарата — гидрокортизон и флудрокортизон. Они замещают гормоны кортизол и альдостерон, вырабатываемые этими железами. Эти препараты берут на себя поддержание нормального уровня сахара в крови, помощь в выздоровлении после травмы и стресса, а также сохранение нормального водно-солевого баланса в организме. Любую операцию на надпочечниках должен выполнять специалист, причем некоторые хирурги способны выполнять «щадящую» операцию с сохранением коры надпочечника, что означает уменьшение пожизненной потребности в приеме гидрокортизона и флудрокортизона.

У некоторых пациентов выявляются очень мелкие «фео», которые не вырабатывают гормонов или производят катехоламины в небольших количествах, поэтому в определенных случаях достаточно будет применять тактику «наблюдения и ожидания» и медикаментозно контролировать кровяное давление.

Дополнительные сведения об исследованиях и методах лечения при феохромоцитомах можно найти в нашем информационном бюллетене «Что представляют собой спорадические формы феохромоцитомы и параганглиомы?».

Опухоли паращитовидных желез

Опухоли в паращитовидных железах могут вызывать повышение уровня паратиреоидного гормона (паратгормона) по сравнению с нормой. Они встречаются у менее чем 1 из 4 пациентов с МЭН2А. Паращитовидные железы находятся в области шеи непосредственно позади щитовидной железы. 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.

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 МЭН2А. У пациентов с МЭН2А 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 МЭН2А 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 МЭН2А. 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, взятой у какого-либо члена семьи с МЭН2А (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 принимается всегда строго индивидуально, однако если при тестировании у детей, родителю которых поставлен диагноз МЭН2А, этот измененный ген отсутствует, 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. Ввиду потенциальной опасности развития МРЦЖ у затронутого мутацией ребенка в раннем возрасте, многие родители предпочитают обратиться за обследованием своих детей в первые годы их жизни.

Другие состояния, связанные с МЭН2А

Болезнь Гиршпрунга

Очень редко у некоторых пациентов с МЭН2А может отмечаться также заболевание, называемое болезнью Гиршпрунга (БГ). Обычно это заболевание встречается в раннем детстве и чаще всего обнаруживается при конкретных генных изменениях (кодонов 609, 618 и 620). Однако даже в таком случае не у всех носителей этих генных изменений будет БГ. Почему одни люди заболевают, а другие — нет, до сих пор неизвестно.

БГ — это заболевание пищеварительной системы, вызванное недостатком нервных клеток в части ЖКТ. К симптомам могут относиться боль в животе, вздутие живота и запор. У детей может также наблюдаться недостаточная масса тела по сравнению с ожидаемой. Иногда БГ может вызывать рвоту или диарею. БГ можно обнаружить рентгеноскопически. В некоторых случаях из кишечника берут мелкий фрагмент ткани, который затем изучают под микроскопом. Это называется ректальной биопсией, для проведения которой у детей более старшего возраста может потребоваться анестезия.

БГ часто поддается эффективному хирургическому лечению, которое проводит опытный специалист. Лечение может осуществляться поэтапно на протяжении нескольких недель или месяцев. Отдел кишечника, который не работает должным образом, удаляют, а два конца оставшегося здорового кишечника соединяют.

Узелковый амилоидоз

В некоторых семьях с МЭН2А наблюдались случаи, впрочем очень редкие, заболевания кожи под названием узелковый амилоидоз. Он проявляется в виде зудящих, припухших и похожих на сыпь участков кожи, немного более темных, чем окружающая кожа. При МЭН2А такие участки обычно встречаются в верхней части спины и могут быть вызваны многократным расчесыванием (см. зуд кожи спины ниже).

Зуд кожи спины (прурит)

У многих пациентов с МЭН2А (кодон 634) отмечается очень сильный кожный зуд в верхней части спины. Он часто начинается в детстве по причинам, которые до сих пор не выяснены. Считается, что постоянное расчесывание этой области вызывает узелковый амилоидоз (см. выше).

Ресурсы

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

www.amend.org.uk

Pheo Para Alliance (Альянс по «фео» и «пара»)

www.pheopara.org

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