

## Что представляет собой множественное эндокринное новообразование типа 2В (МЭН2В, или МЭН3)?

Множественное эндокринное новообразование типа 2В (МЭН2В) — это заболевание, которое может передаваться в семьях. При МЭН2В 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 МЭН2В. МЭН2В иногда также называют МЭН3.

Множественное = более одной опухоли

Эндокринное = система желез

Новообразование = усиление роста нормальных клеток с образованием опухоли

### **Как диагностируется МЭН2В?**

При одном из следующих условий считается, что у пациента МЭН2В.

1. У пациента две (или более) опухоли, которые встречаются при МЭН2В.
2. У пациента только одна опухоль, но в семейном анамнезе есть родственники с МЭН2В.
3. Результат анализа крови показывает изменение в гене RET.

Наряду с эндокринологами, наличие МЭН2В могут заподозрить врачи из разных областей медицины. Педиатры (специалисты по детским болезням) могут заподозрить МЭН2В, если у ребенка или младенца отмечаются нарушения роста или питания, которые отрицательно влияют на развитие (препятствуют благополучному развитию), либо если ребенок плачет без слез. Стоматолог или терапевт могут заподозрить МЭН2В, когда видят бугорки (нейромы слизистой оболочки) в полости рта (на деснах и (или) языке) или шероховатые губы — типичный признак МЭН2В на лице. Специалисты по болезням пищеварительной системы (гастроэнтерологи) могут также заподозрить МЭН2В, если обнаруживают, что расширение толстой кишки (мегаколон), запор и (или) диарея вызваны доброкачественными опухолями кишечника, которые называются ганглионейромами.

### **Какие опухоли встречаются при МЭН2В?**

При МЭН2В 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).

Кроме того, у пациентов с МЭН2В часто отмечаются доброкачественные (не раковые) бугорки на губах, в полости рта и по всему кишечнику. У детей с МЭН2В вероятность проблем питания и пищеварения выше, чем у их ровесников.

## **Медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ)**

Почти у всех пациентов с МЭН2В развивается медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), иногда в течение первого года жизни, если не принимать профилактические меры.

Щитовидная железа находится на передней стороне шеи. МРЦЖ начинает расти в парафолликулярных клетках (С-клетках) щитовидной железы, вырабатывающих гормон кальцитонин. При МЭН2В МРЦЖ развивается в очень раннем возрасте и может быстро распространиться на ближайшие лимфоузлы. Но даже при этом физические симптомы могут отсутствовать. По мере роста МРЦЖ повышается уровень кальцитонина.

### **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 контроля 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 справиться, предотвращая проявление его симптомов в течение многих лет. Симптомы, которые могли бы развиваться, иногда удается контролировать с помощью лучевой терапии, а в некоторых случаях и применением химиотерапии.

Благодаря генетическому тестированию стала возможной ранняя диагностика МЭН2В, а поскольку у пациента с МЭН2В высока вероятность развития МРЦЖ в раннем детстве, операцию по удалению щитовидной железы для предотвращения образования раковой опухоли проводят в первый год жизни ребенка. Детям более старшего возраста тиреоидэктомию проводят сразу после постановки диагноза МЭН2В.

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

## **Феохромоцитомы**

Феохромоцитомы («фео») — это нейроэндокринные опухоли (НЭО) надпочечников. При МЭН2В 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 МЭН2В 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 МЭН2В, 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 настолько 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?».

## ***Другие состояния, связанные с МЭН2В***

### ***Ганглионейромы***

Ганглионейромы — это доброкачественные опухоли (не раковые) участков нервной ткани в пищеварительной системе. Они встречаются почти у всех пациентов с МЭН2В и могут расти повсюду — от полости рта до прямой кишки.

Эти опухоли часто не связаны с какими-либо симптомами, но те из них, которые образуются вдоль кишечника, могут приводить к вздутию живота и изменению формы толстой кишки (мегаколону), вызывая диарею или запор. Эти проблемы могут наблюдаться у некоторых пациентов с МЭН2В в раннем детстве, что иногда делает необходимым хирургическое вмешательство.

Ганглионейромы внутри ротовой полости и вокруг рта (нейромы слизистой оболочки) служат причиной опухания губ и появления бугорков на языке и (или) деснах, которые часто отмечаются у пациентов с МЭН2В. Некоторые опухоли можно удалить, особенно если они затрудняют чистку зубов. Похожая опухоль (нейрома) может возникнуть также вдоль век пациентов с МЭН2В.

### ***Марфаноидный внешний вид***

Пациенты с МЭН2В часто отличаются высоким ростом, худобой и длинными пальцами рук и ног. Это связано с распространенными аномалиями, затрагивающими мышцы и (или) кости (марфаноидный внешний вид). К числу подобных ортопедических отклонений могут относиться также аномалии стоп и тазобедренных суставов, повышенная подвижность суставов и сколиоз. У людей с МЭН2В нет синдрома Марфана.

## ***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 МЭН2В. У пациентов с МЭН2В 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 МЭН2В 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 МЭН2В. Такой способ наследования называется аутосомно-доминантным.

## **Генетическое тестирование**

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 МЭН2В (RET или протоонкоген RET). У пациентов с МЭН2В один ген из этой пары несет в себе изменение (иногда называемое «мутацией»). Наиболее распространенное изменение гена при МЭН2В обозначается как M918T.

Изменение гена может быть передано ребенку одним из родителей, но у большинства людей с МЭН2В оно впервые появляется у самого его носителя (новая мутация, или мутация *de novo*). Однако если у лица с МЭН2В есть дети, им может быть передан либо нормальный, либо измененный ген. Как при подбрасывании монеты, может выпасть одно или другое. Таким образом, для каждого ребенка затронутого этим изменением родителя имеется вероятность 1 из 2, или 50 %, унаследовать дефектный ген RET. И тогда для этого ребенка существует риск развития опухолей МЭН2В. Это означает также вероятность 50 %, что ребенок унаследует нормальный экземпляр гена и поэтому не унаследует МЭН2В. Такой способ наследования называется аутосомно-доминантным.

### Ресурсы

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

[www.amend.org.uk](http://www.amend.org.uk)

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

[www.pheopara.org](http://www.pheopara.org)

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